



FEDERACIÓN NACIONAL DE
NEONATOLOGÍA DE MÉXICO, A.C.
El neonato, nuestro compromiso

PAC[®]

NEONATOLOGÍA

PROGRAMA DE ACTUALIZACIÓN CONTINUA EN NEONATOLOGÍA

4



Inter
sistemas
sistemas
Inter
sistemas
EDITORES



World Association
of Perinatal Medicine



FEDERACIÓN NACIONAL DE
NEONATOLOGÍA DE MÉXICO, A.C.
El neonato, nuestro compromiso

PAC[®]

NEONATOLOGÍA

PROGRAMA DE ACTUALIZACIÓN CONTINUA EN NEONATOLOGÍA

4

Libro 3

Inmunizaciones

Edición revisada y actualizada

COORDINADOR

Dr. Javier Mancilla Ramírez

AUTORES

Dr. Juan Manuel Alanís Tavira

Dr. Javier Mancilla Ramírez



Inter
sistemas
sistemas
Inter
sistemas
EDITORES


contenido



World Association
of Perinatal Medicine



FEDERACIÓN NACIONAL DE
NEONATOLOGÍA DE MÉXICO, A.C.
El neonato, nuestro compromiso

PAC[®]

NEONATOLOGÍA

PROGRAMA DE ACTUALIZACIÓN CONTINUA EN NEONATOLOGÍA

4

Libro 3

Inmunizaciones

Edición revisada y actualizada

COORDINADOR

Dr. Javier Mancilla Ramírez

AUTORES

Dr. Juan Manuel Alanís Tavira

Dr. Javier Mancilla Ramírez

COAUTORES

Dr. Alejandro Eduardo Alemán Valdés

Dr. Carlos Esteban Aranza Doniz

Dra. Graciela Carrera Thompson

Dr. Juan Francisco Galán Herrera

Dra. Norma del Carmen Galindo Sevilla

Dra. Claudia León Lucio

Dr. Joaquín Rincón Zuno

Dr. Alfredo Valdés López

Dr. Enrique Vargas Pérez



Copyright © 2016/ Intersistemas S.A. de C.V.

Diseñado y producido por:



PAC® Neonatología-4 / Libro 3 / INMUNIZACIONES. EDICIÓN REVISADA Y ACTUALIZADA

Derechos reservados © 2016 Intersistemas, S.A. de C.V.

Todos los derechos reservados. Esta publicación está protegida por los derechos de autor. Ninguna parte de la misma puede reproducirse, almacenarse en ningún sistema de recuperación, inventado o por inventarse, ni transmitirse de ninguna forma ni por ningún medio, electrónico o mecánico, incluidas fotocopias, sin autorización escrita del editor.

ISBN 978-607-443-552-8 **PAC® Neonatología 4 / Edición completa**

ISBN 978-607-443-560-3 **PAC® Neonatología 4 / Libro 3**

Advertencia

Debido a los rápidos avances en las ciencias médicas, el diagnóstico, el tratamiento, el tipo de fármaco, la dosis, etc., deben verificarse en forma individual. El (los) autor(es) y los editores no se responsabilizan de ningún efecto adverso derivado de la aplicación de los conceptos vertidos en esta publicación, la cual queda a criterio exclusivo del lector.



Reproducir esta obra en cualquier formato es ilegal. Infórmate en:
info@cempro.org.mx

Créditos de producción

Dirección editorial: Dra. María del Carmen Ruiz Alcocer

Diseño de portada / Coordinación de producción: LDG. Edgar Romero Escobar

Diseño y formación de interiores: LDG. Marcela Solís Mendoza

Control de Calidad: J. Felipe Cruz Pérez

Impreso en México / Printed in Mexico



FEDERACIÓN NACIONAL DE
NEONATOLOGÍA DE MÉXICO, A.C.
El neonato, nuestro compromiso

**MESA DIRECTIVA
2015-2017**

PRESIDENTE

Dr. Jorge Santiago Guevara Torres

VICEPRESIDENTE

Dr. Raúl Villegas Silva

SECRETARIO

Dra. Martha Esther Guel Gómez

TESORERO

Dr. Macario Berrones Guerrero

PROTESORERO

Dra. Edna Rocely Reyna Ríos

**COORDINADOR GENERAL
PAC® NEONATOLOGÍA**

Dr. Javier Mancilla Ramírez



World Association
of Perinatal Medicine



Autores

• **Dr. Juan Manuel Alanís Tavira**

- Médico Pediatra, Neonatólogo
- Adscrito al Servicio de Neonatología, MultiMédica, Metepec
- Profesor Titular y Presidente de la Academia de Pediatría de la Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México (UAEM)
- Instructor Nacional en RCP y Ventilación no invasiva neonatal
- Presidente Fundador de la Asociación de Neonatología del Estado de México
- Académico Titular y Ex Presidente de la Academia Mexiquense de Medicina
- Socio Titular y Ex Presidente del Colegio de Pediatría del Estado de México
- Socio activo de la Confederación Nacional de Pediatría de México y de la Federación Nacional de Neonatología de México
- Presea al Mérito Médico 2004, Gobierno del Estado de México,
- Presea al Mérito 2015, Colegio de Pediatría del Estado de México
- Certificación vigente en Pediatría y Neonatología
jmalanist@yahoo.com.mx

• **Dr. Javier Mancilla Ramírez**

- Coordinador, Compilador y Autor
drmancilla@gmail.com

Coautores

• **Dr. Alejandro Eduardo Alemán Valdés**

- Médico Pediatra, Neonatólogo
- Instructor Nacional del Programa de Reanimación Neonatal
- Fundador de la División de Neonatología del Hospital Materno Perinatal Mónica Pretelini Sáenz, Instituto de Salud del Estado de México (ISEM)
- Profesor de Pediatría y Neonatología de la Facultad de Medicina de la UAEM
- Profesor de Pregrado en las Escuelas de Medicina de la Universidad Anáhuac, UNAM e IPN
- Académico Titular de la Academia Mexiquense de Medicina
- Socio activo del Colegio de Pediatría del Estado de México

- Vicepresidente de la Asociación de Neonatología del Estado de México
- Premio Estado de México de Medicina 2008
aeva580328@hotmail.com

• **Dr. Carlos Esteban Aranza Doniz**

- Médico Pediatra, Neonatólogo
- Diplomados en Investigación Clínica, en Dirección en Servicios de Salud, y en Gerencia de Servicios de Salud, UAEM
- Secretario de Salud del Estado Michoacán de Ocampo
- Profesor de Pediatría Médica, Facultad de Medicina, UAEM
- Socio activo y ex Presidente del Colegio de Pediatría del Estado de México
- Instructor Nacional del Programa de Reanimación Neonatal
- Socio activo de la *American Academy of Pediatrics*; de la Asociación Mexicana de Pediatría; de la Sociedad Mexicana de Pediatría; de la Asociación de Neonatología del Estado de México y de la Federación Nacional de Neonatología de México
cardoni@terra.com.mx

Dra. Graciela Carrera Thompson

- Médico Pediatra, Neonatóloga
- Jefe de Terapia Intensiva Neonatal del Hospital Materno Perinatal Mónica Pretelini Sáenz, ISEM
- Profesor adjunto de Neonatología, UAEM
- Instructor Nacional del Programa de Reanimación Neonatal
- Ex presidente de la Asociación de Neonatología del Estado de México
- Socio activo y Vocal de la Asociación de Neonatología del Estado de México
- Socio activo del Colegio de Pediatría del Estado de México
- Vocal (2009-2011) del Consejo Mexicano de Certificación en Pediatría, Sección Neonatología
thompsongrac@hotmail.com

Dr. Juan Francisco Galán Herrera

- Médico Pediatra, Infectólogo
- Maestría en Ciencias en Investigación Clínica
- Director Clínico del Centro Coordinador de La Red Mexicana de Investigación Clínica en Enfermedades Infecciosas Emergentes. Colaboración SSA y el Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas EUA
- Presidente del Comité de Investigación de Biodextra, tercero autorizado para Estudios de Investigación Clínica
- Socio activo de la Asociación Mexicana de Pediatría, de la Sociedad Mexicana de Pediatría y de la Asociación Mexicana de Infectología y Microbiología Clínica
- Certificación vigente en Pediatría e Infectología
paquitogalan@yahoo.com

Dra. Norma del Carmen Galindo Sevilla

- Maestría y Doctorado en Ciencias Biomédicas en Inmunología
- *Postdoctoral Research in Geographical Medicine and Infectious Diseases*, New England Medical Center Hospitals, Tufts University, Boston, Massachusetts, EUA
- Investigador en Ciencias Médicas, del Departamento de Infectología e Inmunología, Instituto Nacional de Perinatología
- Investigador Nacional Nivel 1, Sistema Nacional de Investigadores
- Profesor de posgrado, Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional
- Socio activo de la *American Society for Microbiology*, de la *American Society of Tropical Medicine and Hygiene*, de la *World Association of Perinatal Medicine* y de la *International Society The Fetus as a Patient*; de la Sociedad Mexicana de Parasitología, de la Sociedad Mexicana de Inmunología y de la Asociación Mexicana de Infectología y Microbiología Clínica
ngalindosevilla@hotmail.com

Dra. Claudia León Lucio

- Médico Pediatra, Neonatóloga,
- Maestría en Alta Dirección; Diplomado en Investigación
- Adscrita al Hospital de Gineco-Obstetricia No. 221, Toluca, IMSS
- Instructor Nacional del Programa de Reanimación Neonatal
- Socio activo de la Asociación de Neonatología del Estado de México
- Certificación vigente por el Consejo Mexicano de Certificación en Pediatría
leonlucioclau@yahoo.com.mx

Dr. Joaquín Rincón Zuno

- Médico Pediatra, Infectólogo
- Jefe del Departamento de Infectología del Hospital para el Niño, Instituto Materno Infantil del Estado de México (IMIEM)
- Presidente del Colegio Mexiquense de Infectología y Microbiología Clínica
- Secretario de Asuntos Generales de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica
- Secretario Técnico del Comité de Infecciones Nosocomiales, Centro Médico Toluca
joacorinonz@hotmail.com

Dr. Alfredo Valdés López

- Médico Pediatra, Neonatólogo
- Diplomado en Investigación Clínica, UAEM; Diplomado en Servicios de Salud, Escuela Nacional de Trabajo Social, UNAM
- Jefe del Servicio de Neonatología del Hospital para el Niño, IMIEM

- Profesor Adjunto de Pediatría, UAEM, Sede IMIEM
- Socio Fundador y Ex Presidente de la Asociación de Neonatología del Estado de México
- Socio activo del Colegio de Pediatría del Estado de México; de la Federación Nacional de Neonatología de México; y de la Sociedad Iberoamericana de Neonatología
alfredval56@hotmail.com

Dr. Enrique Vargas Pérez

- Médico Pediatra, Perinatólogo
- Adscrito a Seguimiento Neonatal, Hospital Materno Perinatal Mónica Preteliní Sáenz, ISEM
- Profesor de Maestría en Enfermería Perinatal y de Neonatología, Facultad de Enfermería, UAEM
- Instructor Nacional del Programa de Reanimación Neonatal
- Ex Presidente de la Asociación de Neonatología del Estado de México
- Socio Activo de la Federación Nacional de Neonatología de México
- Tesorero del Colegio de Pediatría del Estado de México
- Certificación vigente en Pediatría y Neonatología
perinatologo@hotmail.com

Colaboradores

Dra. Perla Edith Bravo Pérez

- Médico Pediatra, egresada del Hospital Materno Infantil del ISSEMyM, Toluca
- Certificación vigente por el Consejo Mexicano de Certificación en Pediatría
- Residente de Neonatología, Hospital Materno Infantil del ISSEMyM, Toluca
perla_edithb@hotmail.com

Dra. Metzger Díaz Vázquez

- Médico Cirujano, egresada de la UAEM
- Experta en vacunación de la UAEM
- Implementador del Modelo de Atención a Diabetes y Enfermedades Crónicas del ISSSTE, Estado de México
metzeri.diva@gmail.com

Dr. Juan Humberto Gutiérrez Alanís

- Médico Cirujano, egresado de la Universidad Anáhuac
- Residente de la Especialidad en Pediatría Médica del Instituto Nacional de Pediatría
juan.humberto.galanis@gmail.com

Dra. Laura Yesenia Jiménez Gómez

- Médico Pediatra, egresada de la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) No. 48, León, Guanajuato
- Certificación vigente por el Consejo Mexicano de Certificación en Pediatría
- Residente de Neonatología, Hospital Materno Infantil, ISSEMyM, Toluca
yesigoez947@hotmail.com

Dr. Issac Mendoza Hernández

- Médico Pediatra, egresado del Hospital Infantil de Morelia, Michoacán
- Residente de Neonatología, Hospital Materno Infantil, ISSEMyM, Toluca
issacmed@hotmail.com

Coordinador y compilador

Dr. Javier Mancilla Ramírez

- Médico Pediatra, Neonatólogo, Infectólogo; Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas
- Profesor Investigador Titular C, Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional; Profesor de Posgrado, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México
- Adscrito al Hospital de la Mujer, Secretaría de Salud, Ciudad de México
- Investigador Nacional nivel 2, Sistema Nacional de Investigadores
- Académico Titular de la Academia Nacional de Medicina
- Vicepresidente (2015-17) de la Academia Mexicana de Pediatría
- Editor de la Revista Mexicana de Pediatría, desde 2015
- Presidente (2011-13) de la Federación Nacional de Neonatología de México
- Presidente (2007-09) del Consejo Mexicano de Certificación en Pediatría, Sección Neonatología
- Secretario Adjunto (2012-15) de la *World Association of Perinatal Medicine*
- Premio Jalisco en Ciencias de la Salud, 2004; Premio Doctor Miguel Otero Arce 2013, del Consejo de Salubridad General, México
drmancilla@gmail.com

Contenido

→	Enfermedades prevenibles por vacunación	1
	Introducción	1
	Aspectos esenciales de las enfermedades infecciosas prevenibles por vacunación	1
	Hepatitis B	1
	Tuberculosis (TB)	2
	Difteria	3
	Tosferina (tos convulsa, coqueluche o pertussis)	4
	Tétanos	5
	<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b	6
	Poliomielitis	7
	Rotavirus	7
	Neumococo	8
	Influenza	9
	Sarampión	10
	Rubéola	11
	Parotiditis	12
	Varicela	12
	Hepatitis A	13
	Meningococo	14
	Virus del papiloma humano (VPH)	15
→	Estado actual del Programa Nacional de Vacunación: enfoque comparativo	16
	Introducción	16
	Eficacia de una vacuna	16
	Presencia o ausencia de anticuerpos maternos	16
	Naturaleza y dosis del antígeno	16
	Adyuvantes de la inmunidad	16
	Estado nutricional	17
	Clasificación de las vacunas	17
	Clasificación microbiológica	17
	Atenuadas	18
	Inactivadas	18
	Recombinantes	18
	Sintéticas	18
	Clasificación según su composición	19
	Clasificación según su uso sanitario	19

Esquema nacional de vacunación vigente	19	Éxito de la inmunización materna para prevenir el tétanos neonatal	43
Vacuna BCG	20	Prevalencia elevada de alimentación al seno materno	43
Vacuna contra la hepatitis B	21	Vacunas indicadas en el embarazo	43
Vacuna pentavalente (Difteria, tosferina, tétanos, poliomielitis, <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b)	23	Influenza	44
Vacuna contra neumococo	24	Tétanos	45
Vacuna de rotavirus	24	Meningococos	46
Sarampión, rubéola, parotiditis (vacuna triple viral)	24	Neumococos	46
		<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b	47
→ Bases inmunológicas de la vacunación en el recién nacido	26	Tosferina acelular	47
Introducción	26	Hepatitis viral	47
Respuesta inmune en neonatos	26	Poliovirus	48
Particularidades de la activación de linfocitos B	26	Vacunación en el puerperio	48
Particularidades de la activación de linfocitos T	27	Vacunas en investigación durante el embarazo	49
Particularidades de la presentación de antígenos	28	Estreptococo del grupo B	49
Implicaciones de la respuesta inmune en neonatos en la práctica de vacunación pediátrica	28	Virus sincitial respiratorio (VSR)	49
		Vacunas nuevas y futuras	49
→ Inmunizaciones en el recién nacido prematuro	30	Riesgos relacionados con la inmunización materna e inmunización de mujeres en edad reproductiva	50
Introducción	30	Consideraciones regulatorias: aspectos preclínicos	51
Inmunidad en el prematuro	30	Consideraciones regulatorias: aspectos clínicos	52
Inmunogenicidad	30	Conclusiones	52
Vacunación en el recién nacido prematuro	31		
BCG	31	→ Inmunizaciones en circunstancias especiales	54
Difteria, tosferina, tetanos, poliomielitis	31	Introducción	54
Poliomielitis	32	Vacunación en niños inmigrantes y adoptados	54
Hepatitis B	32	Vacunación en niños infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)	55
Influenza	33	Efectos de la vacunas en la progresión de la enfermedad por el VIH	58
Neumococo	33	Vacunación en el niño inmunocomprometido	58
Meningococo	33	Vacunación en el niño viajero	60
Rotavirus	34	Vacunación en enfermedades crónicas	60
Sarampión, rubéola y parotiditis	34	Inmunización de niños con vacunación inadecuada	61
Virus sincitial respiratorio	34		
Conclusiones	36	→ Manejo práctico de las vacunas	63
		Introducción	63
→ Inmunizaciones durante el embarazo y su impacto en el recién nacido	38	Historia clínica	63
Introducción	38	Protección indirecta	64
Efecto de los anticuerpos maternos en la respuesta inmune del recién nacido	39	Almacenamiento, refrigeración, conservación y manipulación	65
Efecto de los anticuerpos maternos en la respuesta inmune a infecciones con virus respiratorios	40	Reacción anafiláctica	66
Efecto de los anticuerpos maternos en la respuesta inmune a la inmunización activa en los primeros meses de vida	40	Características y estado del producto	68
Impacto de la inmunización materna en países en vías de desarrollo	41	Cartilla de vacunación	69
Características de los países pobres que favorecen la inmunización materna	41	Preparar la vacuna y comprobar el material	69
Tasas elevadas de mortalidad neonatal e infantil temprana	42	Lavado de manos	69
Proporción considerable de muertes neonatal e infantil temprana secundaria a infecciones	42	Preparar la vacuna de manera adecuada	69
Existencia de un sistema efectivo de atención de partos	43	Limpieza de la piel	69

Lugar anatómico para aplicación de la vacuna	70
Vía de administración.....	70
Control del dolor	72
Procedimiento de administración.....	72
Recomendaciones finales	74
→ Eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización	75
Introducción.....	75
Clasificación de ESAVI	75
Clasificación de los ESAVI según su expresión clínica	75
Clasificación de ETAV por tipo de asociación epidemiológica	76
Categorías por causalidad.....	76
Epidemiología de los ESAVI en México	76
BCG.....	76
Hepatitis B	76
Pentavalente acelular	77
DPT	77
Rotavirus	77
Neumocócica conjugada	77
Influenza	77
SRP.....	77
Normatividad mexicana de los ESAVI	77
→ Nuevas y mejores vacunas.....	80
Haemophilus influenzae tipo b.....	80
Vacunas conjugadas para Hib.....	80
Vacuna combinada hexavalente.....	80
Contraindicaciones de la vacuna contra Hib.....	81
Reacciones adversas	81
Neumococo	82
Vacunas contra el neumococo	82
Nuevas vacunas conjugadas antineumococo.....	81
Vacuna conjugada de 10 serotipos.....	82
Vacuna conjugada de 13 serotipos	83
Meningococo	83
Vacuna contra el meningococo	83
Vacunas Menomune y Menactra	85
Vacuna Menveo.....	85
Papiloma humano.....	85
Vacunas contra el VPH	85
Vacuna Cervarix (GSK)	85
Vacuna Gardasil (MSD)	85
→ Referencias y lectura recomendada.....	87

Enfermedades prevenibles por vacunación

Dr. Juan Manuel Alanís Tavira
 Dra. Metzger Díaz Vázquez
 Dr. Juan Humberto Gutiérrez Alanís

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades infecciosas son resultado de la interacción del agente, el hospedero y el medio ambiente. Se ha denominado “cadena de infección” al proceso integrado por el agente causal, el reservorio, la puerta de salida del agente al hospedero, el modo de transmisión del agente al nuevo hospedero, la puerta de entrada dentro del nuevo hospedero y el hospedero susceptible.

La inmunidad determina que una persona contraiga una infección, desarrolle una enfermedad o no muestre ninguna de ellas, es decir, la inmunidad es relativa; las personas no están protegidas de manera permanente en cualquier circunstancia. La inmunidad específica es un estado de respuesta alterada a una sustancia específica adquirida por inmunización o infección natural.

La exposición a una enfermedad infecciosa puede proporcionar a las personas inmunidad total o parcial, permanente o temporal. La inmunidad puede ser inducida de manera artificial, mediante inmunización activa o pasiva. La inmunización es el proceso de inducir en forma artificial inmunidad o proporcionar protección de la enfermedad. En la inmunización activa el proceso consiste en estimular al organismo a producir anticuerpos y otras respuestas inmunes a través de la administración de una vacuna o toxoide. Tiene una duración que depende del antígeno y del individuo, y por lo general es de larga duración.

La inmunidad pasiva es temporal y dura unas semanas. Esta protección se ofrece a través de anticuerpos protectores producidos por otro hospedero que pueden ser introducidos en una persona susceptible.

También se puede adquirir de manera congénita, por los anticuerpos transmitidos a través de la placenta o por la leche de una madre inmune a su hijo.

ASPECTOS ESENCIALES DE LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS PREVENIBLES POR VACUNACIÓN

Hepatitis B

Características de la infección

La hepatitis B es una infección hepática potencialmente mortal causada por el virus de la hepatitis B (VHB). Constituye un importante problema de salud a nivel mundial y es el tipo más grave de hepatitis viral. Puede causar hepatopatía crónica y conlleva un alto riesgo de muerte por cirrosis y cáncer hepático. La transmisión del VHB se debe a la exposición de las personas a fluidos biológicos, incluyendo la transmisión perinatal y material quirúrgico contaminado en quirófanos y consultorios dentales, así como a las relaciones sexuales sin protección.

El virus de la hepatitis B puede provocar una enfermedad aguda cuyos síntomas, que pueden durar varias semanas, incluyen coloración amarillenta de la piel y la esclerótica ocular (ictericia), orina oscura, cansancio intenso, náuseas, vómitos y dolor abdominal. Alrededor de 5% de las infecciones agudas progresarán a crónicas, y el riesgo es inversamente proporcional a la edad de contagio; es decir, 90% de los niños que adquirieron el virus durante la gestación, 30 a 50% de los que se infectaron entre los 1 y 5 años de vida y 5% de los que se infectaron en la edad adulta cursarán con afección crónica.¹

Epidemiología y estado actual de la enfermedad

La prevalencia e incidencia epidemiológica de la infección, así como de sus secuelas, no siguen un perfil uniforme. Entre los países del continente asiático y República Dominicana existe una alta endemicidad (> 8%). Se estima que el VHB es causa de 30% de las cirrosis y 53% del cáncer hepatocelular en el mundo.¹ México se ha considerado como una zona de baja endemicidad (< 1.5%) no obstante en fechas recientes se ha demostrado que en el país existen zonas de mayor prevalencia, principalmente en población indígena en donde el virus se transmite en general de la madre al niño en el parto, o por contacto interpersonal en la primera infancia. En tanto en zonas de baja prevalencia, las principales vías de contagio son la transmisión sexual y el uso de agujas contaminadas, en especial entre los consumidores de drogas por vía parenteral.¹ En el país hay más de tres millones de personas adultas infectadas (anti-HBc positivos) y de estos un mínimo de 300 000 portadores activos (HBsAg positivos) podrían requerir tratamiento.²

A nivel mundial más de 240 millones de personas tienen (a largo plazo), infecciones crónicas del hígado. Más de 780 000 personas mueren cada año como consecuencia de la hepatitis B.³

Características de la vacuna, contraindicaciones y efectos adversos

La vacuna tiene una eficacia de 95% en la prevención de la infección por VHB y sus consecuencias crónicas, fue la primera vacuna preventiva de cánceres humanos y es el principal pilar en la prevención junto con la interrupción de las rutas de transmisión y el adecuado control de los pacientes crónicos.

Se indican tres dosis de 10 o 5 mcg en la infancia, la primera al nacer o dentro de los primeros siete días posteriores al nacimiento, a los dos y seis meses. La

vacuna se aplica en la cara anterolateral externa del muslo izquierdo. Si la primera dosis no se aplica como se refirió, entonces las dosis serán a los dos, cuatro y seis meses.⁴

En los adolescentes se aplican tres dosis de 10 mcg a los 0, 1 y 5 meses o dos dosis de 20 mcg a los 0 y 1 mes. Se aplica por vía intramuscular en región deltoidea del brazo derecho. La vacunación debe incluir a pacientes que necesitan transfusiones frecuentes de sangre o productos sanguíneos, y receptores de trasplantes de órganos sólidos, reclusos, drogadictos, personas sexualmente promiscuas, así como el personal sanitario y otras personas que por su trabajo podrían estar expuestas al contacto con sangre y productos sanguíneos.⁴

El perfil de seguridad es alto, las reacciones locales y transitorias son las más comunes (3% a 9%) y las sistémicas son en extremo raras. Se contraindica en alergias o hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.⁵

Tuberculosis (TB)

Características de la infección

La enfermedad tuberculosa se debe a la infección por microorganismos del complejo *Mycobacterium tuberculosis*. Luego de la transmisión, por lo general, aérea, la bacteria crece en los alveolos pulmonares y en los macrófagos. Cuando la respuesta inmune ya no puede contener la replicación de la bacteria (5 a 10% de los pacientes), se origina la enfermedad activa.^{1,6}

La forma clínica más común de tuberculosis (TB) activa es la afección pulmonar. Los síntomas más frecuentes son: tos crónica, fiebre moderada, sudor nocturno, cansancio, disminución del apetito y pérdida de peso. Las formas extrapulmonares se presentan con más frecuencia en los niños de 1 a 4 años.

La tuberculosis miliar (afección difusa de los pulmones, del bazo, del hígado y de la médula ósea) y la

meningitis tuberculosa representan las formas más graves de la enfermedad.^{1,6}

La prueba de tuberculina es una herramienta práctica para el diagnóstico de la infección tuberculosa en los individuos asintomáticos. En México se considera positiva una induración mayor de 10 mm.^{1,7}

Epidemiología y estado actual de la enfermedad

La TB representa un problema global de salud pública por ser una de las más importantes enfermedades infecciosas que afectan a la humanidad, cerca de un tercio del planeta está infectado de manera latente, en 2012 se estima que 8.6 millones de personas desarrollaron nuevos casos de TB y 1.3 millones murieron a causa de esta enfermedad, 95% de los casos y 99% de las defunciones ocurren en países en vías de desarrollo; pobreza, malnutrición, hacinamiento e inmunosupresión son algunos de los factores asociados a la TB. Más de la mitad de los casos que fallecen presentan TB multirresistente.^{1,8,9}

En México en la última década la TB ha mostrado un incremento por los factores arriba señalados a los que se suman abuso de alcohol, tabaco y otras drogas, migración, uso prolongado de corticoesteroides, falta de acceso a los sistemas de salud y la presencia de padecimientos asociados como la diabetes mellitus y en fechas recientes la infección por VIH, que constituye en la actualidad el factor de mayor riesgo para el desarrollo de TB.^{7,6}

Características de la vacuna, contraindicaciones y efectos adversos

La vacuna contra la TB es una vacuna viva criodesezada de una cepa atenuada de *Mycobacterium bovis* (BCG), se aplica de manera rutinaria en la región deltoidea del lado derecho con jeringa estéril y aguja corta y fina, después del nacimiento, en la primera infancia o antes del ingreso escolar.

La vacuna BCG no impide la reactivación de las formas latentes y no detiene la transmisión de la tuberculosis, pero previene las formas más graves (meningitis tuberculosa).¹⁰

Se contraindica en pacientes con inmunodeficiencia celular, incluso con medicamentos inmunosupresores. Personas infectadas por el VIH (sólo deben vacunarse los asintomáticos infectados). Niños con peso menor de 2 kg.

La vacuna BCG condiciona una reacción local en el sitio de la vacunación, misma que de manera gradual puede evolucionar a vesícula, y posteriormente a úlcera en el curso de dos a cuatro semanas. La reacción puede disminuir en el curso de dos a cinco meses, y en casi todos los niños deja cicatriz superficial de 2 a 10 mm de diámetro. Puede haber crecimiento de ganglios linfáticos axilares de dos a cuatro meses después de la inmunización. Las inyecciones subcutáneas pueden producir formación de abscesos y cicatriz retráctil.¹⁰

Difteria

Características de la infección

El hombre es el único reservorio de *Corynebacterium diphtheriae*, para que una cepa sea toxigénica debe estar infectada por un particular virus-bacteria, el bacteriófago, que contiene el gen tox. Se transmite principalmente por vía aérea, por gotitas de *flugge*, por contacto con un paciente o por fómites en la difteria cutánea. El estado de portador asintomático es importante para perpetuar la difteria endémica o epidémica. El período de transmisibilidad es variable, pues pacientes no tratados son infecciosos durante 2 a 3 semanas, mientras que los portadores crónicos, pueden serlo por 6 meses o más.

Enfermedad del tracto respiratorio superior clínicamente con dolor de garganta, fiebre moderada y una membrana adherente en la(s) amígdala(s), faringe, y/o nariz sin ninguna otra causa aparente.¹

Epidemiología y estado actual de la enfermedad

En la mayoría de los países industrializados, la difteria ha dejado de ser endémica, o bien ha desaparecido o se producen casos muy esporádicos. No obstante, es importante mantener una cobertura alta de vacunación contra la difteria tanto en niños como adultos, según se ha comprobado por los brotes de la enfermedad producidos en muchas partes del mundo, entre los que cabe destacar los sufridos por países de la ex Unión Soviética durante la década de 1990.¹¹

No se han presentado casos de difteria en México desde 1991, pero es importante que todos contribuyamos a evitar el resurgimiento de esta enfermedad al vacunar a los niños y niñas.¹²

Características de la vacuna, contraindicaciones y efectos adversos

La vacuna utilizada contra la difteria es el toxoide diftérico, producido por el crecimiento de *C. diphtheriae* en medio líquido, una toxina bacteriana modificada que induce la formación de una antitoxina protectora. Se incorporó con toxoide tetánico y vacuna pertussis y empezó a utilizarse de forma rutinaria hacia 1940.

Se incluye en la vacuna pentavalente con aplicación a los 2, 4, 6, y 18 meses de edad, con refuerzo a los 4 años mediante vacuna DPT y en la edad adulta con Td cada 10 años para mantener niveles adecuados de inmunidad adquirida.⁴

Las reacciones adversas que pueden observarse tras la vacunación son, en general, reacciones locales autolimitadas y que no requieren tratamiento. Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad tipo Arthus y rara vez se presentan reacciones graves sistémicas, tales como urticaria generalizada, anafilaxis o complicaciones neurológicas.¹²

Tosferina (tos convulsa, coqueluche o pertussis)

Características de la infección

Es causada por *Bordetella pertussis*, una bacteria que se transmite de un individuo infectado a otro que es susceptible, por medio de gotitas de *flugge* mediante las vías respiratorias.

Comienza con síntomas leves de las vías respiratorias superiores similares a los del resfriado común (fase catarral) que progresa a tos y más tarde suele producir paroxismos de tos (fase paroxística) caracterizados por estridor inspiratorio ruidoso y sibilancias, y seguido a menudo de vómitos con duración de 6 a 10 semanas (fase de convalecencia). La tosferina es más grave si afecta a menores de 6 meses sobre todo lactantes pretérmino y no vacunados, suele complicarse con neumonía, crisis convulsivas y encefalopatía. La tasa de mortalidad es de 0.5 a 1% de todos los casos.¹

Epidemiología y estado actual de la enfermedad

A nivel mundial *Bordetella pertussis* causa aproximadamente 16 millones de casos de tosferina y unas 195 mil defunciones cada año, principalmente de lactantes de los países en desarrollo.¹³

La protección inducida por la vacuna mengua al cabo de 4 a 12 años y la tosferina se observa cada vez más en niños mayores, adolescentes y adultos.¹⁴ Los hermanos mayores y los adultos con enfermedad leve o atípica no reconocida son fuentes importantes de contagio para los lactantes y los niños pequeños. El periodo de máxima contagiosidad es el catarral, es decir, las primeras dos semanas del inicio de la tos.¹ Un estudio serológico demostró en Estados Unidos que 21% (intervalo de confianza de 95%, 13 a 32%) de adultos con tos prolongada (> 2 semanas) padecía tosferina.¹⁵

Características de la vacuna, contraindicaciones y efectos adversos

Hay dos tipos de vacunas antitosferinicas: de células enteras y celulares; suelen venir en una combinación fija con anatoxinas diftérica y tetánica (DTPe/DTPa), contienen sales de aluminio como adyuvante.¹³

En el caso de las vacunas acelulares, contienen entre 1 y 5 de los siguientes componentes bacterianos: toxina tosferinica, hemaglutinina filamentosa, pertactina, fimbrias de tipos 2 y 3, toxina de adenilato ciclasa, citotoxina traqueal, lipooligosacárido y endotoxina de *B. pertussis*.¹³

Las vacunas acelulares causan menos reacciones que las de células enteras; la frecuencia de eventos adversos consecutivos a la primovacuna con aquellas es igual a la de los grupos testigos, con independencia del número de componentes.

Aunque se sabe poco respecto a la duración de la protección que confiere la vacuna antitosferinica, diversos estudios en países industrializados han demostrado que la protección mengua después de 4 a 12 años y la frecuencia de presentación de la enfermedad en la población ha aumentado, por lo que se debe valorar la necesidad de aplicar una dosis de refuerzo previo al inicio escolar y en la adolescencia.¹⁴

Se aplica la vacuna pentavalente a los 2, 4, 6 y 18 meses con refuerzo por DTP a los 4 años. En las mujeres embarazadas se aplica una dosis de TDPa entre las 20 y 32 semanas de gestación. Aunque la vacunación puede prevenir la tosferina en adolescentes y adultos, no hay pruebas suficientes para apoyar la administración de dosis de refuerzo en estos grupos etarios para lograr el objetivo primordial de reducir la incidencia de tosferina grave en los lactantes. En las personas > 6 años de edad sólo se debería utilizar una vacuna acelular.⁴

Las reacciones adversas son en general leves y se presentan en su mayoría durante la primovacuna.⁵

Tétanos

Características de la enfermedad

El tétanos es una enfermedad bacteriana infecciosa causada por *Clostridium tetani*. En condiciones anaerobias favorables, como en heridas sucias y necróticas, produce tetanoespasmina, una neurotoxina que bloquea los neurotransmisores inhibidores del sistema nervioso central y provoca rigidez muscular y espasmos. La enfermedad puede afectar a cualquier grupo de edad.¹⁶

Las tasas de letalidad son altas incluso con medios avanzados de cuidados intensivos. La gran mayoría de los casos se presentan al nacimiento y se producen en países en desarrollo, debido a las condiciones higiénicas deficientes durante el parto. También se puede contraer tétanos tras sufrir heridas con metales contaminados.

Epidemiología y estado actual de la enfermedad

Mientras que en la década de 1970 más de 10 000 recién nacidos morían cada año en el continente americano debido al tétanos neonatal, entre el año 2000 y el 2009, en México se reportaron 46 casos en total, 35 de ellos culminaron en defunción, con una tasa de letalidad de 76%.¹⁷ En México la incidencia de tétanos presenta una tendencia decreciente en general; sin embargo, por grupos de edad se observa que la mayor incidencia de tétanos continúa presentándose en etapa neonatal y después de los 60 años.

Características de la vacuna, contraindicaciones y efectos adversos

La protección contra el tétanos es dependiente de anticuerpos y sólo puede lograrse mediante la inmunización activa (vacuna antitetánica) o pasiva (inmunoglobulina antitetánica específica).

Respecto a la vacuna pentavalente: El esquema consta de cuatro dosis, cada una de 0.5 mL. Las dosis de vacuna se aplican a los 2, 4, 6 y 18 meses de edad. Después de la cuarta dosis la eficacia es cercana a 100% para los toxoides tetánico y diftérico; igual o superior a 80% para la fracción pertusis y superior a 95% para el componente Hib.⁴ La duración de la inmunidad no es vitalicia para ningún componente de la vacuna, por lo que es necesario recibir los refuerzos correspondientes, en especial en mujeres en edad fértil.

Con respecto a la vacuna Td o DPaT la dosis es de 0.5 mL, y se aplica como refuerzo a los niños y niñas a partir de los 12 años de edad. Las personas no vacunadas o con esquema incompleto de vacuna pentavalente o DPT recibirán al menos dos dosis con intervalo de 4 a 8 semanas entre cada una y revacunación cada 10 años.⁴

A las embarazadas, si tienen dosis previas, pero con esquema incompleto, se les debe aplicar una dosis y revacunarlas cada diez años. En el caso de las embarazadas que no cuenten con dosis previas, iniciarán el esquema durante el primer contacto con los servicios de salud o lo más pronto posible durante el embarazo, iniciar con una dosis de 0.5 mL y aplicar la segunda dosis con intervalo de 4 a 8 semanas luego de la primera, con refuerzo al año, y revacunarlas cada 10 años.⁴

Las reacciones a la vacuna pueden ser locales y sistémicas; las reacciones locales incluyen dolor y enrojecimiento en el sitio de la aplicación, que pueden durar de 2 a 3 días. El hidróxido de aluminio usado como adyuvante da lugar a la formación de un nódulo, que puede persistir durante varias semanas y desaparecer de manera espontánea. Las reacciones sistémicas pueden manifestarse con malestar, irritabilidad y fiebre de 38.5°C por 12 o 24 horas (después de 48 horas en general corresponde a otra causa) y crisis convulsivas asociadas a fiebre. Pueden presentarse reacciones de tipo urticaria, por hipersensibilidad al toxoide diftérico.⁵

Haemophilus influenzae tipo b

Características clínicas

H. influenzae tipo b es un cocobacilo gramnegativo pleomorfo, condicionante de neumonía, bacteremia febril oculta, meningitis, epiglotitis, artritis séptica, otitis media, pericarditis purulenta y menos frecuente, endocarditis, endoftalmítis y peritonitis. Se adquiere por contacto interpersonal, por la inhalación de gotitas respiratorias y también se adquiere durante el parto por aspiración del líquido amniótico o contacto con secreciones genitales que contienen el microorganismo.¹

Epidemiología y estado actual de la enfermedad

Antes de la introducción de la vacuna conjugada, el Hib era la causa más común de meningitis bacteriana. La infección causada por *Haemophilus influenzae* b provoca por lo menos tres millones de casos de enfermedad grave al año y alrededor de 386 000 defunciones.¹⁸

Actualmente, los casos de infección por *Haemophilus influenzae* tipo b invasora, son muy raros y se presentan en niños menores de 4 años con factores de riesgo como asplenia, drepanocitosis, infección por VIH y algunos síndromes de inmunodeficiencia y tumores malignos; o en aquellos niños con esquemas incompletos de vacunación.

Características de la vacuna, contraindicaciones y efectos adversos

Las vacunas contra Hib son inocuas y eficaces incluso administradas en la primera infancia; están incluidas en los programas de vacunación infantil sistemática en más de 90 países de todas las regiones del mundo.

La vacuna se puede encontrar como único antígeno o en combinación en la vacuna pentavalente acelular que confiere protección contra cinco enfermedades mediante ocho diferentes componentes, ya que incluye a tres serotipos de poliomieltis, toxoide tetánico purificado, toxoide diftérico purificado, toxoide pertúsico purificado, hemaglutinina filamentosa purificada de pertusis y *Haemophilus influenzae* b. Se aplican cuatro dosis a los 2, 4, 6 y 18 meses de edad. Su nivel de seguridad es óptimo, causando pocos eventos adversos entre 5 y 10% presentan reacciones locales como dolor o induración, y menos de 5% presenta reacciones sistémicas como cefalea, convulsiones, mialgias o artralgias y fiebre.⁵

Poliomieltis

Manifestaciones clínicas

Las infecciones por poliovirus son asintomáticas en 95% de los casos. La enfermedad leve con faringitis e hipertermia leve se presenta entre 4 a 8% de los individuos afectados. De 1 a 3% cursan con meningitis aséptica a veces con parestesia. Entre 0.1 y 2% pueden desarrollar parálisis flácida aguda, asimétrica, de comienzo rápido, con arreflexia y enfermedad paralítica residual que compromete a neuronas motoras. Los poliovirus son enterovirus ya hay tres tipos 1, 2, y 3.^{1,19}

Epidemiología y estado actual de la enfermedad

El último caso reportado de poliomieltis adquirida en los Estados Unidos fue en 1979, en México el último caso se presentó en Jalisco en 1990, en América el último brote fue reportado en Perú en 1990, la inexistencia de la enfermedad en las Américas se certificó en 1994. De manera global, desde el lanzamiento de la Iniciativa de Erradicación Mundial de la Poliomieltis el número de casos ha disminuido en más de 99%. Los casos de poliomieltis han disminuido en más de 99% desde 1988, cuando se calculaba que había 350 000

casos en más de 125 países endémicos, en comparación con los 416 notificados en 2013. En 2014, la poliomieltis sigue siendo endémica sólo en tres países: Nigeria, Afganistán y Pakistán.^{20,12}

Características de la vacuna, contraindicaciones y efectos adversos

Hay dos tipos de vacuna antipoliomieltica, la vacuna inactivada (IPV) de administración parenteral y la vacuna de virus vivos de administración oral (OPV), ambas administradas en los calendarios propuestos son altamente inmunógenas y eficaces para prevenir la enfermedad. Se pueden administrar junto con otras vacunas recomendadas en forma sistemática en la infancia con tasas de seroconversión cercanas al 100% después de tres dosis. La vacuna IPV está libre de efectos adversos graves. La vacuna OPV se ha relacionado a parálisis posvacunal un caso en cada 2.4 millones de dosis distribuidas. En México se aplica la vacuna IPV a los 2, 4, 6, 18 meses junto con la vacuna pentavalente y una dosis adicional entre los 4 y 6 años. Administrando vacuna OPV en casos de refuerzos y días nacionales de vacunación.^{1,12}

Rotavirus

Manifestaciones clínicas

El espectro clínico de la enfermedad por rotavirus es extenso, ya que se puede manifestar con una leve diarrea transitoria, hasta una gastroenteritis grave con deshidratación, desequilibrio electrolítico, incluso estableciendo en el paciente un estado de choque en un lapso breve de horas, que puede culminar con la muerte. De manera típica, tras un periodo de incubación de 1 a 3 días, se inicia de forma abrupta con fiebre y vómitos seguidos de diarrea explosiva y acuosa. Los síntomas disminuyen hasta desaparecer en un lapso de tres a siete días, pudiendo persistir hasta por 3 semanas. La recuperación es al íntegro. No existe hasta ahora un antiviral específico para el rotavirus. Afecta

en forma principal a lactantes no vacunados. Adicional a los efectos agudos, la diarrea puede contribuir a la malnutrición, retraso del crecimiento y déficit cognitivo.^{1,21}

Epidemiología y estado actual de la enfermedad

En países en desarrollo las enfermedades diarreicas continúan siendo una causa mayor de mortalidad en la edad pediátrica, pues 3 000 000 de niños mueren por esta enfermedad cada año. Las diarreas por rotavirus son la causa principal de gastroenteritis en niños, y ocasionan un tercio de todas las hospitalizaciones asociadas a diarreas, pues causan cada año 870 000 muertes de niños en países en desarrollo. También en estos países los rotavirus pueden ser responsables de 6% de los episodios de diarreas, de 20 a 60% de las hospitalizaciones y 20% de todas las muertes por diarreas en menores de 5 años de edad.^{1,22}

En México, las enfermedades diarreicas representan uno de los problemas de salud pública más importantes. En 2011 se reportaron 5 283 896 casos de infecciones, (de los cuales 26.2%, 1 386 702 casos, correspondieron a niños menores de 5 años). Estos padecimientos ocuparon el segundo lugar entre las primeras veinte causas de enfermedad en todas las edades, con una tasa de 4 837.8 casos por 100 000 habitantes.²³

Los niños menores de 5 años presentan entre dos y cuatro episodios diarreicos por año; es decir, las enfermedades diarreicas generan 20.8% de la demanda de consulta en los servicios de salud y 10% de las hospitalizaciones pediátricas. En cuanto a las diarreas por rotavirus, un estudio realizado por el INDRE (1994-1998), señala que de 9 437 muestras clínicas de niños con diarrea por rotavirus, procesadas por la técnica de rotaforesis, 4 062 (43%) fueron positivas a rotavirus grupo A. La incidencia estacional de la diarrea por rotavirus presentó un pico de máxima incidencia du-

rante los meses invernales (de septiembre a marzo) y disminuyó en la época de verano.²⁴

En México los niños tienden a sufrir la infección a edades más tempranas, 67.2% de las infecciones por rotavirus se determinan durante el primer año de vida y 26.6% se producen antes de los 6 meses de edad.²⁴

Los casos de enteritis por rotavirus se reportan al Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAIVE) a partir del 2008, año en que se registraron 2 640 casos con una tasa de incidencia de 2.4 por 100 000 habitantes y con posterior tendencia ascendente hasta el año 2011 con 4 529 casos y una tasa de 4.1 por 100 000 habitantes.²⁴

Características de la vacuna, contraindicaciones y efectos adversos

Existen dos vacunas anti-rotavirus en el mercado. Rotarix (GlaxoSmithKline Lab) vacuna monovalente, hecha de virus vivos atenuados humanos, la cual se aplica en dos dosis separadas por cuatro a seis semanas, a partir de los dos meses de edad. Rota-Teq (Merk Lab) vacuna pentavalente, hecha de virus vivos atenuados humano-bovinos, se aplica a los dos, cuatro y seis meses de edad. De manera precautoria, no deben administrarse en pacientes con trastornos gastrointestinales crónicos, incluyendo malformaciones congénitas del tracto gastrointestinal. Las reacciones adversas más comunes incluyen irritabilidad, falta de apetito, diarrea, vómito, flatulencia, dolor abdominal y regurgitación, fiebre y fatiga.^{4,5}

Neumococo

Características de la infección

Streptococcus pneumoniae son diplococos grampositivos, lanceolados, coagulasa negativos, clasificados en 90 serotipos con base en la capsula polisacárida. Era la causa más común de infecciones bacterianas

invasoras en los niños, incluida la bacteremia febril, hasta antes de sistematizar la vacunación contra este agente infeccioso. Los neumococos también son causa de otitis media aguda, sinusitis, neumonía adquirida en la comunidad, empiema y conjuntivitis. Menos frecuente, son causa de celulitis, periorbitaria, endocarditis, osteomielitis, artritis piógena y septicemia neonatal, entre otras.^{1,25}

Epidemiología y estado actual de la enfermedad

Los neumococos son ubicuos y mucha gente presenta colonización transitoria de las vías respiratorias. De los niños, el estado de portador nasofaríngeo, varía de 21 al 59%, la transmisión es interpersonal. Alrededor de 15% de los niños que adquieren infección por un nuevo serotipo, presentan enfermedad, sobre todo de vías aéreas superiores, incluyendo otitis media. Los niños con factores de riesgo, como inmunodeficiencias, desarrollan de manera más fácil infecciones invasivas. Desde la introducción de la vacuna conjugada, ha disminuido hasta 99% la incidencia de la enfermedad neumocócica invasora en niños menores de 5 años. La enfermedad también ha disminuido en niños mayores y ancianos, lo que indica los efectos indirectos significativos de la vacuna.²⁵

Características de la vacuna, contraindicaciones y efectos adversos

Hay dos vacunas pediátricas antineumocócicas, PCV13 (Prevenar 13) que se recomienda para todos los niños de 2 a 59 meses y está compuesta por polisacáridos capsulares purificados de los 13 serotipos involucrados con más frecuencia en las infecciones conjugadas con una proteína diftérica. También, una vacuna antineumocócica polisacárida 23-valente (Neumovax) para niños mayores de dos años y adultos. Ambas vacunas se recomiendan en dosis de 0.5 mL para aplicaciones intramusculares. El es-

quema básico incluye 4 dosis a los 2, 4, 6 y 12 a 15 meses de vacuna polisacárida 13-valente y en fechas recientes se ha autorizado la vacunación en niños mayores de dos años y adultos con esta vacuna.¹²

Es importante señalar la utilidad de la vacuna cuando se programa practicar esplenectomía y en niños que van a iniciar tratamiento inmunosupresor o de implante coclear. No deben de aplicarse durante el embarazo porque se desconoce si puede provocar daño fetal.

Después de la administración de las vacunas polisacáridas o conjugadas, las reacciones son en general leves o locales, como entumecimiento, tumefacción o fiebre en los primeros dos días.⁵

Influenza

Características de la infección

Los virus de la influenza pertenecen a la familia *Orthomyxoviridae* con tres serotipos A, B y C. El serotipo A incluye tres subtipos (H1N1, H2N2, y H3N2) que han causado epidemias extensas y pandemias recientes. El serotipo B ha causado epidemias regionales y brotes pequeños localizados. El serotipo C ocasiona una enfermedad muy ligera y no ocasiona brotes o epidemias. Producen una enfermedad respiratoria muy contagiosa que infecta la nariz, la garganta y los pulmones, provocando síntomas como fiebre, escalofríos, tos, faringodinia, rinorrea, constipación nasal, cefalea, mialgias, astenia, adinamia y en niños pueden cursar con vómito y diarrea. Es importante destacar que no todas las personas con influenza tienen fiebre. El principal medio de contagio es directo por gotitas de *flugge*, al hablar, toser o estornudar. El contagio por fómites es poco frecuente. La gravedad de la enfermedad puede ser desde leve hasta letal, dependiendo de la cepa del virus y las comorbilidades del paciente, destacando que los grupos de mayor riesgo son niños, adultos mayores y embarazadas.^{26,27}

Epidemiología y estado actual de la enfermedad

Se presenta con mayor intensidad durante los meses de octubre a mayo. El virus A es el responsable de los grandes brotes que se presentan de forma anual, mientras que el virus B causa brotes reducidos. Desde el 2009, la vigilancia epidemiológica de influenza en México se ha mantenido ininterrumpida. Durante el 2013 se realizó el reforzamiento del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Influenza (SISVEFLU).

Al comparar los registros del 2013 con 2012 en los casos confirmados de influenza y defunciones hubo una disminución de 45.4 y de 2.5%, respectivamente, mientras que en los casos de influenza AH1N1, hubo una reducción de 70.4 y 12%, respectivamente; sin embargo, fue el subtipo predominante en la temporada invernal 2013-2014. Durante 2014, la población con mayor morbilidad fue el grupo etario mayor a 65 años y entre las defunciones se destaca el no antecedente de vacunación.²⁸

Características de la vacuna, contraindicaciones y efectos adversos

Las vacunas que se utilizan para prevenir la influenza contienen cepas virales, con subtipos de virus de influenza A H1N1 y H3N2, e influenza B, recomendadas por la OMS, constituidas por virus completos o fraccionados. Cada año puede cambiar la estructura de una o más cepas del virus de la influenza, por lo que cada año se incluyen las nuevas cepas en la vacuna.²⁶

Los niños de 6 meses a 8 años de edad deberán recibir dos dosis con un intervalo mínimo de 4 semanas, seguido de un refuerzo anual; después de los 8 años sólo deberán recibir un refuerzo anual.⁴

La vacuna contra influenza no deberá aplicarse en lactantes menores de 6 meses, personas que hayan tenido una reacción de hipersensibilidad, incluyendo una reacción anafiláctica al huevo o a una dosis pre-

via de vacuna contra influenza. Ante la presencia de fiebre mayor o igual a 38.5°C, o pacientes con antecedente de síndrome de Guillain Barré tampoco se deberá aplicar. Entre las reacciones adversas pueden encontrarse eventos como sensibilidad, dolor, eritema y rigidez en el deltoides o brazo, escalofrío, malestar general, cefalea, mialgias y artralgias.⁵

Sarampión

Características de la infección

El sarampión es una enfermedad aguda exantemática caracterizada por fiebre, tos, coriza, conjuntivitis, exantema maculopapular eritematoso, un enantema patognomónico –las manchas de Koplik–, que suele complicarse con otitis media, neumonía, laringotraqueobronquitis, diarrea y raramente con complicaciones neurológicas. La enfermedad es más grave en menores de 5 años, desnutridos y con inmunodeficiencias. El virus del sarampión es un virus que contiene ARN de la familia *Paramyxoviridae*.¹

Epidemiología y estado actual de la enfermedad

En México durante los primeros 70 años del siglo XX, el sarampión fue una de las principales causas de enfermedad y muerte a nivel nacional. En 1960 se iniciaron acciones de vacunación; sin embargo, fue hasta 1973 cuando se inició de manera formal el Programa Nacional de Inmunizaciones en México. En este año se aplicaron 3.6 millones de dosis de esta vacuna. A pesar de todos los esfuerzos entre 1989 y 1990 se produjo una epidemia con más de 84 mil casos. En 2000 y de nuevo a partir de 2003 se presentaron cerca de 20 casos del virus silvestre de sarampión importado de Europa. A inicios del 2015 hubo dos casos documentados de sarampión en el norte del país posterior a un brote también importado en algunos estados de la Unión Americana. La Región OMS de las Américas ha sido declarada libre de transmisión endémica de sarampión desde 2002.²⁹

A nivel mundial el sarampión sigue siendo una de las principales causas de muerte en niños pequeños, a pesar de que existe una vacuna segura y eficaz. Se calcula que en 2013 murieron 145 700 personas por esta causa, la mayoría de ellas menores de 5 años, en Etiopía, Kenia, Nigeria, Somalia, Tanzania y Zambia en África y en Afganistán, Bangladesh, China, Filipinas, Indonesia, India, Myanmar (Birmania), Nepal, Pakistán, Tailandia y Vietnam en Asia con algunos casos en Europa.²⁹

La reducción en los últimos años se debe a varios factores, entre los que destacan el mantenimiento de altas coberturas de vacunación, al desarrollo de estrategias de eliminación más energéticas y al fortalecimiento de la vigilancia epidemiológica.

Características de la vacuna, contraindicaciones y efectos adversos

La vacuna recomendada por la OMS y aplicada en México es una vacuna de virus vivos atenuados preparada en cultivos de embrión de pollo. La vacuna antisarampión se presenta en formulaciones combinadas con rubéola y parotiditis y otra combinada con rubéola, parotiditis y antivaricela. Se recomienda aplicar subcutánea entre los 12 y 15 meses y confiere inmunidad durable en cerca de 95% de los casos, la inmunidad se incrementa hasta 99% con una segunda dosis aplicada 4 semanas posterior a la primera aplicación, en México se sugiere aplicar a los 6 años de edad. En caso de brotes puede aplicarse en lactantes desde los 6 meses de edad y revacunar entre los 12 y 15 meses. De 5 a 15% de los vacunados presentan fiebre arriba de 39°C 6 a 12 días después de aplicada con duración promedio de 2 días. Cinco por ciento presenta exantema transitorio.^{1,4} Puede haber convulsiones febriles en niños susceptibles. No debe administrarse en embarazadas ni en pacientes con enfermedad febril aguda, uso de corticoesteroides o alergias probadas a los componentes de la fórmula.^{1,5}

Rubéola

Manifestaciones clínicas

La rubéola es causada por un virus de ARN de cadena positiva de la familia *Togaviridae*. Muchos casos de rubéola posnatal son subclínicos y la enfermedad clínica por lo general es leve y se caracteriza por un exantema eritematoso maculopapular generalizado con predominio en cara y que dura menos de tres días, con linfadenopatías sobre todo retroauriculares y suboccipitales e hipotermia leve. Rara vez hay síntomas neurológicos, trombocitopenia y poliartralgias. Sin embargo, la afectación a la madre durante el embarazo puede provocar aborto, muerte materna o una constelación de anomalías congénitas componentes del síndrome de rubéola congénita, entre las que destacan las malformaciones oculares, auditivas y cardíacas que son mayores si la afectación es en etapas tempranas del embarazo. La tríada clásica de los defectos a rubéola congénita son cataratas, anomalías cardíacas y sordera neurosensorial. Al parecer la afección fetal se relaciona con la embolización de fragmentos de endotelio vascular placentario necrótico y puede ser de diversa magnitud la afectación fetal. La infección fetal es menor conforme avanza la edad gestacional y es rara después del segundo trimestre del embarazo.^{1,30}

Epidemiología y estado actual de la enfermedad

Antes de la aplicación generalizada de la vacuna anti-rubeólica, la enfermedad era epidémica, aparecía en ciclos de 6 y 9 años y la mayoría de los casos afectaba a niños. En la era de la vacuna después de la década de 1960 corresponden a adultos no vacunados. A pesar de la vacunación masiva contra rubéola se estima que cerca de 5% de las mujeres en edad reproductiva son susceptibles de adquirir la infección.¹²

Características de la vacuna, contraindicaciones y efectos adversos

La vacuna que se distribuye en la actualidad es de virus vivos atenuados, y es la cepa RA 27/3, a partir de cultivos diploides humanos. Se induce anticuerpos séricos en más de 98% de los pacientes. Una sola dosis induce inmunidad de por vida en más de 90% de los vacunados. La AAP recomienda dos dosis, una al año y una a los 6 años administrada de manera simultánea con sarampión y rubéola (SRP o MMR), los efectos adversos y las precauciones en su aplicación son los mismos que se observan en la vacunación de sarampión.^{4,5}

Parotiditis

Manifestaciones clínicas

La parotiditis es una enfermedad sistémica causada por un virus ARN de la familia paramixoviridae, que se transmite por contacto con secreciones respiratorias infectadas. Se caracteriza por tumefacción de una o más glándulas salivales, en general las parótidas. Un tercio de los casos no presenta tumefacción detectable de manera clínica, 50% de los casos se acompaña de pleocitosis en el LCR pero menos de 10% puede cursar con manifestaciones del sistema nervioso central. Puede afectar testículos después de la pubertad pero rara vez es causa de esterilidad. De manera ocasional afecta a otras glándulas, como toroides, páncreas, mamas y ovario y es causa de poliarteritis, mielitis transversa, artritis, glomerulonefritis, miocarditis, ataxia cerebelosa y alteraciones auditivas. Puede ser grave en adultos y en este grupo de edad es en quienes se presentan más complicaciones.¹

Epidemiología y estado actual de la enfermedad

La distribución de la enfermedad es mundial. Aunque ocurre en cualquier edad, 85% de los casos clínicos ocurren en menores de 15 años, la mayoría entre los 5 y los 14 años. Se producen picos epidémicos cada 2 a 5 años. Los estudios epidemiológicos han demostrado que 85

a 90% de la población no inmunizada adulta presenta anticuerpos protectores, pero la infección en los adultos no inmunes produce en general enfermedad más grave que en la infancia. En nuestro país la vacuna triple viral (MMR) que contiene a la vacuna contra la parotiditis se aplica desde el año 1998 y desde entonces los casos de parotiditis han descendido de forma considerable.⁴

De manera tradicional la incidencia de la enfermedad se presenta de enero a mayo y en niños menores de 10 años. La vacuna se autorizó en México y después de dos dosis la incidencia de la enfermedad declinó de tal forma que durante el año 2000 se notificaron 18 616 casos, y para 2009 descendió a 3 540, con una tasa de incidencia de 17.6 en menores de 10 años por 100 000 habitantes.³¹

Características de la vacuna, contraindicaciones y efectos adversos

La vacuna contra parotiditis se administra de manera sistemática como MMR a los 12 a 15 meses de edad, con una segunda dosis cerca de los 6 años. Es importante vacunar a los adolescentes y adultos jóvenes que no han recibido vacuna ni han padecido la enfermedad, se deben administrar dos dosis con intervalo de 1 mes entre ellas.⁴ Las reacciones secundarias son infrecuentes y se relacionan con las ya señaladas en la vacunación MMR contra sarampión. La vacuna está contraindicada en el embarazo. Las embarazadas no deben ser vacunadas por el riesgo fetal y además debe evitarse el embarazo tras la vacunación durante 3 meses. Se contraindica también en inmunodeficiencias primarias o secundarias y terapias inmunosupresoras, hipersensibilidad conocida a la neomicina y enfermedad febril grave.⁵

Varicela

Manifestaciones clínicas

Aparecen fiebre, cefalea, prurito y lesiones polimorfas en distintos estadios: máculas, pápulas, vesículas, úlceras y costras (imagen "en cielo estrellado").

Es característica la afectación de las mucosas (úlceras) y del cuero cabelludo. La manipulación puede producir cicatrices. La complicación más frecuente es la sobreinfección bacteriana de las lesiones. Dos por ciento de los adultos tiene neumonía varicelosa demostrable de manera radiológica, pero sólo da manifestación clínica en 4% de los casos.

Los infantes entre 6 y 11 meses de edad presentan una enfermedad más grave. Las tasas de complicaciones relacionadas con la varicela entre los niños de 6 a 11 meses son el doble que la de los niños de 0 a 5 meses. Mientras que en la infancia es casi siempre un trastorno benigno, en los adultos tiende a adquirir mayor gravedad. Puede ser mortal, en especial en los recién nacidos y las personas inmunodeprimidas.¹

Epidemiología y estado actual de la enfermedad

La varicela solamente se puede combatir con la vacunación en gran escala. Desde 1974 se comercializan vacunas contra la varicela basadas en la cepa Oka atenuada del VZV y los resultados positivos de los numerosos análisis de la inocuidad, la eficacia y el costo-eficacia han justificado la introducción de estas vacunas en los programas de inmunización infantil de varios países industrializados. La observación de poblaciones de estudio durante periodos de hasta 20 años en Japón y 10 años en los Estados Unidos de América, puso de manifiesto que más de 90% de las personas inmunocompetentes vacunadas en la infancia seguían estando protegidas contra la varicela.

Características de la vacuna, contraindicaciones y efectos adversos

La vacuna contra la varicela es una vacuna a virus vivos atenuados, está indicada para niños de 12 meses o mayores. En un estudio de cohortes previo realizado desde 1995 hasta 2009, se informó una efectividad de aproximadamente 90% más de 14 años después de la primera dosis de vacunación, sin observación de ca-

sos después de la segunda dosis. No se han reportado eventos adversos graves atribuibles a esta vacuna.⁵

Hepatitis A

Manifestaciones clínicas

La presentación clínica típica incluye síndrome prodrómico no específico que incluye algunos síntomas como fiebre, debilidad, anorexia, náusea, vómito, artralgias, mialgias y malestar general. El cuadro prodrómico tiende a disminuir cuando aparece la ictericia, aunque la anorexia, debilidad y malestar general pueden persistir o incluso aumentar de manera transitoria. La ictericia puede prolongarse por varias semanas y es seguida por un periodo de convalecencia. La gravedad de la enfermedad aumenta con la edad. El periodo infeccioso ocurre dos semanas previas al inicio de la ictericia o la elevación de las enzimas hepáticas, cuando la concentración del virus en las heces es mayor. Menos de 5% de los niños menores de 4 años y menos de 10% de los niños entre 4 y 6 años con hepatitis A presentan ictericia. A partir de los 6 años y hasta la adultez, más de 75% desarrollan los síntomas característicos de ictericia y coluria.

Epidemiología y estado actual de la enfermedad

El virus de hepatitis A (VHA) es responsable de la forma más común de hepatitis viral aguda, manifestada en alrededor de 1.4 millones de casos clínicamente determinados en todo el mundo cada año.³² Desde 2000 hasta 2007 se registra un total de 192 588 casos de hepatitis, de los cuales 79% corresponden a VHA, 3.3% a VHB, 6% a VHC y 11.7% a hepatitis sin agente etiológico conocido.³³ Los subgenotipos IA y IB se han detectado en Sudáfrica, Brasil, Israel, América del Norte y del Sur, Europa, China y Japón. El IA y IIIA en la India y repúblicas de Asia Central de la antigua Unión Soviética. En México, se han realizado estudios serológicos del VHA desde 1973 y se considera que es una zona de endemia intermedia para la infección. En México, donde la pre-

valencia de antiVHA permanece alta, se mostró que en promedio la edad de infección entre los niños hospitalizados con hepatitis se incrementó de 6 años entre 1991 y 1993 a 10 años en 2003-2005.³⁴

Características de la vacuna, contraindicaciones y efectos adversos

Las vacunas, disponibles desde 1990, aún no se usan de forma amplia, por lo que muchos individuos con anti-VHA adquirieron la inmunidad a través de la infección. En los países más desarrollados, la vacuna contra hepatitis A es usada de manera primordial para proteger a personas de alto riesgo, como viajeros a áreas endémicas, homosexuales o personas con enfermedad hepática crónica. Las observaciones 20 años después de la vacunación, confirman que la gran mayoría de los sujetos aun presentan anticuerpos circulantes al tiempo de corte y sugieren que la disminución de su concentración se ha nivelado a largo plazo. En los modelos matemáticos más recientes, basados en la información de serologías recolectada después de 17 años de seguimiento, se predijo que $\geq 95\%$ y $\geq 90\%$ de los sujetos permanecerán seropositivos después de 30 a 40 años, respectivamente.^{4,5}

Meningococo

Manifestaciones clínicas

N. meningitidis es una de las causas más frecuentes de meningitis bacteriana en el mundo y la única bacteria capaz de provocar epidemias importantes de meningitis. Con frecuencia lleva a la muerte en uno o dos días después de su aparición o deja secuelas graves, incluso en los casos de tratamiento médico al parecer óptimo.³⁵

El cuadro de meningitis aguda purulenta es la forma usual de manifestación de la infección meningocócica. La infección de las meninges es el resultado de

la diseminación hematogena de la bacteria. Los síntomas se caracterizan por un inicio súbito de cefalea, fiebre, rigidez de nuca, náusea, vómito, fotofobia y alteraciones neurológicas que pueden incluir estupor, delirio, coma y convulsiones. En infantes, la meningitis puede tener un inicio más insidioso, con síntomas atípicos sin rigidez de nuca; sin embargo, el abultamiento de la fontanela puede ser característico. Además, hay irritabilidad y llanto inconsolable, vómito, convulsiones, rechazo al alimento e hipotonía.¹

Epidemiología y estado actual de la enfermedad

Es una enfermedad erradicable ya que el humano es su único reservorio; sin embargo, hay formas endémicas en todo el mundo, provocadas de manera fundamental por meningococos de los serogrupos A, B o C, aunque está aumentando la importancia del serogrupo Y, por lo menos en determinadas zonas de los Estados Unidos. El meningococo del grupo A es la causa predominante de las epidemias importantes, sobre todo en la zona conocida como cinturón africano de la meningitis, donde se registran epidemias del serogrupo A de gran magnitud a intervalos de 7 a 14 años, con una morbilidad y una mortalidad considerables en los niños y los adultos jóvenes.³⁵ En México, en el periodo de 2003 a 2009 el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE) registró un promedio de 60 casos de meningitis meningocócica por año. Hasta la semana epidemiológica 42 (del 17 al 23 de octubre) en 2010 se habían notificado 35 casos; 24 de estos han sido confirmados para *Neisseria meningitidis*.^{31,36}

De acuerdo con el Boletín Epidemiológico de la semana 27 del 5 al 11 de julio del 2015, emitido por la Dirección General de Epidemiología, en México de forma acumulada se han registrado 4 casos de meningitis meningocócica en comparación con los 9 que se registraron hasta la misma semana del año 2014.³⁷

Características de la vacuna, contraindicaciones y efectos adversos

Existe una vacuna cuadrivalente que se aplica como dosis única de por vida y protege contra los principales responsables de la enfermedad meningocócica en el mundo que son los serogrupos B, A, C, Y W-135. Dado que la vacuna protege frente a cuatro de estos cinco serogrupos, el problema residiría en el serogrupo B, que además resulta ser el que se aísla con más frecuencia en el mundo. Se han realizado varios ensayos de vacuna contra este serogrupo, la única vacuna aprobada para su uso es la antimeningocócica cubana BC, cuya eficacia es de 83% y fue comprobada en su estudio de fase II placebo-vacuna, realizado en Cuba cuando ya habían transcurrido ocho años de epidemia.^{4,5}

Virus del papiloma humano (VPH)

Manifestaciones clínicas

La mayoría de las infecciones por VPH no provocan lesiones y son inaparentes desde el punto de vista clínico; sin embargo, los VPH pueden causar proliferación epitelial benigna (verrugas) de la piel y las mucosas, y se asocian con displasias y cánceres anogenitales, orales y de piel. Las lesiones anogenitales desde el punto de vista morfológico clasificables como lesiones intraepiteliales escamosas de bajo o de alto riesgo. Las lesiones de alto riesgo pueden sufrir progresión neoplásica e inducir cánceres invasores de cuello uterino, vagina o vulva. Además el VPH es el agente etiológico de numerosos cánceres anales, de pene y orofaríngeos. El virus VPH es un virus ADN de la familia papilomavirus, hay más de 120 serotipos de los cuales se han reconocido 18 tipos de alto riesgo, de los cuales los tipos 16, 18, 31 y 45 son los que más se asocian con cánceres de cuello uterino, en tanto que los tipos 6 y 11 se asocian a verrugas genitales, papilomatosis respiratoria y carcinomas conjuntivales. Las verrugas no genitales se adquieren por contacto con VPH y traumatismos menores en piel. Rara vez el niño adquiere la infección al

pasar por el canal del parto y manifestarse de manera tardía como papilomatosis respiratoria recurrente. La presencia de verrugas genitales en un niño en etapa prepuberal obliga a descartar abuso sexual.¹

Epidemiología y estado actual de la enfermedad

El cáncer cervicouterino es un problema de salud mundial, que registra cada año cerca de 500 mil nuevos casos. Es el segundo cáncer más común y la tercera causa de muertes en mujeres en el mundo. Cada año un estimado de 270 mil mujeres mueren por este padecimiento y es el principal cáncer que termina con la vida de mujeres en países en desarrollo (80% de las muertes ocurre en países en vías de desarrollo). En todo el mundo, el cáncer cervicouterino es una causa significativa de morbilidad y mortalidad en las mujeres; en países como México, es la primera; cerca de 4 500 mujeres mexicanas fallecen al año, 12 cada día, una mujer cada 2 horas.^{31,38,39}

Características de la vacuna, contraindicaciones y efectos adversos

Existen 3 tipos de vacuna contra el VPH: Cervarix y Gardasil y Gardasil-9. Se aplica a niños entre 11 o 12 años de edad dado que este grupo tiene la mejor respuesta a la vacuna, y la vacuna se debe administrar antes de que comience la actividad sexual. La vacuna contra el VPH se puede comenzar a administrar a los 9 años. También se recomienda para las mujeres de 13 a 26 años que no hayan sido vacunadas o que no terminaron la serie de 3 inyecciones. Se recomienda para varones de 13 a 21 años que no han sido vacunados o que no terminaron la serie de 3 inyecciones. Se puede administrar a los hombres de 22 a 26 años y se debe administrar a los hombres con alto riesgo de 9 a 26 años. Las reacciones leves a moderadas a ambas vacunas pueden incluir dolor o hinchazón donde se aplicó la inyección, fiebre, dolor de cabeza y desvanecimientos inmediatamente después de la inyección HPV (Human Papillomavirus).^{4,5}

Dra. Laura Yesenia Jiménez Gómez
Dr. Issac Mendoza Hernández

INTRODUCCIÓN

La vacunación es una de las medidas de mayor impacto en salud pública y un eje clave en la prevención de las enfermedades infecciosas. En el mundo son inmunizados más de 100 millones de niños al año (periodo 2005-2007), lo que ha permitido disminuir la mortalidad y la carga de enfermedad por enfermedades infecciosas en la infancia. Gracias a los programas se evitan cada año 2.5 millones de muertes de niños.¹

El diseño operativo del Programa Universal de Vacunación se integró en dos grandes estrategias: acciones permanentes y acciones intensivas. Las acciones permanentes son aquellas que se ofrecen de manera cotidiana a la población en todas las unidades de atención médica del Sistema Nacional de Salud, así también aquellas que se realizan en los centros de custodia temporal de niños, como albergues, guarderías, etcétera, o las que se otorgan con cierta periodicidad, mediante brigadas, en las localidades sin servicios permanentes de salud.

Las acciones intensivas tienen como propósito fundamental romper la cadena de transmisión de los padecimientos que se desean evitar, así como elevar las coberturas de vacunación en un periodo muy corto. Las actividades se realizan antes de la época de mayor incidencia de los padecimientos o cuando las condiciones epidemiológicas así lo requieren. El Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud propone cada año un calendario de vacunación que cada comunidad autónoma adapta a sus necesidades epidemiológicas. Tiene los siguientes objetivos:

- Mantener la erradicación de la poliomielitis lograda en 1994 (último caso en Jalisco en 1990).

- Eliminar el tétanos neonatal.
- Eliminar el sarampión.
- Controlar la tosferina.
- Mejorar las condiciones generales de salud de la población por erradicación y control de las enfermedades prevenibles por vacunación.
- De esta forma se espera mantener niveles adecuados de vacunación en la población pediátrica del país.

De todas las posibles intervenciones en salud pública, la vacunación representa la de más alta prioridad. Esto responde tanto a razones epidemiológicas como económicas, de justicia social y de seguridad nacional.

EFICACIA DE UNA VACUNA

Depende de varios factores.¹

Presencia o ausencia de anticuerpos maternos

La edad de vacunación debe tener en cuenta la desaparición de los anticuerpos de origen materno, sobre todo en lo relativo a las vacunas que contienen agentes vivos atenuados contra el sarampión, la rubéola y la parotiditis.

Naturaleza y dosis del antígeno

La calidad antigénica de las vacunas varía en función de que estén constituidas por gérmenes o virus atenuados, o muertos inactivados. Asimismo, la dosis de antígeno administrada y el modo de preparación de la vacuna pueden influir en la respuesta de anticuerpos.

Adyuvantes de la inmunidad

Los adyuvantes de la inmunidad potencian de manera inespecífica las respuestas inmunitarias, permitiendo obtener títulos más elevados de anticuerpos con una menor cantidad de antígeno. Los adyuvantes poseen una acción inmunoestimulante sin ser inmunógena. Los más utilizados son los compuestos de aluminio (el hidróxido y el fosfato de aluminio). La inyección de una vacuna puede provocar la formación de un nódulo persistente y, en casos excepcionales, de un absceso local estéril. En cambio, la Agencia francesa de seguridad sanitaria para los productos sanitarios ha llenado a la conclusión de que los compuestos de aluminio no intervienen en el determinismo de las miofascitis macrofágicas; la asociación entre la entidad histológica y la administración de vacunas es muy probable, no se conoce ningún síndrome clínico específico asociado

a la vacunación; no se debe cuestionar la proporción beneficio-riesgo de las vacunas que contienen aluminio.

Estado nutricional

La malnutrición proteico-calórica provoca una disminución de la inmunidad celular por una involución del timo y una disminución de los linfocitos de los órganos linfoides. No se han encontrado en los estudios efectuados modificaciones evidentes de la inmunidad humoral.

CLASIFICACIÓN DE LAS VACUNAS

Clasificación microbiológica

Según el integrante antigénico se clasifican en vacunas bacterianas, víricas y polisacáridas (Cuadro 1).

Cuadro 1

Clasificación microbiológica y según método de fabricación de las vacunas		
Bacterianas	Vivas/Atenuadas	Muertas/Inactivadas
Enteras	Tuberculosis (Vacuna BCG) Cólera oral Fiebre tifoidea oral	Cólera I.M. Tosferina Fiebre tifoidea parenteral
Subunidades/toxoides		Tétanos Difteria
Polisacáridos capsulares		Meningococo A, C, Y, W135* Neumococo 23 valente
Conjugados		Meningococo C Neumococo 7 valente <i>Haemophilus influenzae</i> b
Víricas		
Enteras	Varicela Fiebre amarilla* Polio oral Sarampión Rubéola Paperas Rotavirus Herpes zóster	Rabia Gripe Polio inyectable Hepatitis A Encefalitis japonesa* Encefalitis Centroeuropea*
Subunidades		Hepatitis B Gripe Papiloma-virus

Modificado de Salleras LI, editor. Vacunaciones preventivas Barcelona: Masson; 1998. p. 3-14.
*Sólo disponibles a través de Sanidad Exterior y los Centros de Vacunación a Viajeros autorizados.

Atenuadas

Obtenidas a partir de microorganismos que han perdido su virulencia como resultado de inoculaciones o siembras repetidas en medios de cultivo, peso que conservan su capacidad antigénica ya que son microorganismos vivos. Su inmunogenicidad suele ser de larga duración y muy intensa, parecida a la enfermedad natural, ya que inducen inmunidad celular y humoral. Por lo general suelen requerir dosis bajas de antígeno administrado en dosis sucesivas, si bien en muchos casos suele ser suficiente con una única dosis, salvo en el caso de la polio oral en la que son necesarias al menos tres dosis. Otro aspecto que debe tenerse en cuenta en este tipo de vacunas es que con frecuencia pueden ser contagiosas para el entorno y favorecer la infección por el microorganismo atenuado en lugar de por el microorganismo salvaje, como sucede con la vacuna oral de polio, lo cual obliga a ser prudentes a la hora de vacunar a pacientes inmunodeprimidos o a su entorno.^{2,3}

Inactivadas

Se obtienen a partir de microorganismos muertos mediante procedimientos físicos o químicos, es decir, por calor, con formol, etcétera. Pueden ser a su vez

de cuatro tipos: vacunas de microorganismos totales o enteros, con antígenos purificados, fracciones víricas o bacterianas, o con antitoxinas (toxoides o anatoxinas). En general su respuesta es menos intensa, menos duradera en el tiempo, de tipo humoral y suele requerir varias dosis para la primovacunación y para mantener unos valores de anticuerpos óptimos. Ventajas: son más estables, suelen llevar adyuvantes, lo que facilita y potencia su respuesta, y no es posible la difusión de la infección en los no vacunados (Cuadro 2).

Recombinantes

Se elaboran a partir de la clonación de genes que codifican proteínas antigénicas específicas en una célula huésped. En cuanto a la inmunogenicidad y reactividad, se comportan como las vacunas inactivas.³

Sintéticas

Están fabricadas a partir de polipéptidos que copian la secuencia primaria de aminoácidos de los determinantes antigénicos del microorganismo. Al igual que en el caso anterior los comentarios sobre inmunogenicidad y reactividad son los mismos que en las vacunas inactivadas.

Cuadro 2

Características generales de las vacunas atenuadas e inactivadas	
Vacunas atenuadas	Vacunas inactivadas
Atenuación mediante pases en cultivos celulares o en medios bacteriológicos	Pueden elaborarse a partir microorganismos completamente virulentos
Suelen requerir una sola dosis	Requieren múltiples dosis
Necesitan un número menor de microorganismos	Necesitan gran número de microorganismos
Suelen ser menos estables.	Son más estables
No requieren adyuvantes	Requieren adyuvantes
Inducen respuesta humoral y celular	Inducen solo la producción de anticuerpos
Hay la posibilidad de difusión de la infección entre no vacunados	No es posible la difusión de la infección a los no vacunados
	Por lo general se administran por vía parenteral
Modificado de Salleras LI, 1998.	

Clasificación según su composición³

Vacunas monovalentes. Contienen un solo componente antigénico.

Vacunas polivalentes. Contienen distintos tipos antigénicos de una misma especie, sin inmunidad cruzada entre ellos.

Vacunas combinadas. Contienen una asociación de varios elementos antigénicos de distintas especies o microorganismos.

Clasificación según su uso sanitario (Cuadro 3)

Vacunas sistemáticas

Vacunas que tienen un interés sanitario de tipo comunitario y que se aplican por lo tanto a la totalidad de la población, dentro de este grupo todas aquellas vacunas que de forma general se emplean en la infancia y que forman parte del calendario vacunal.

Vacunas no sistemáticas

Vacunas que no tienen un interés comunitario sino individual, y están indicadas en función de los factores de riesgo, personales o ambientales de cada individuo, o ante la aparición de brotes epidémicos.

ESQUEMA NACIONAL DE VACUNACIÓN VIGENTE

El Esquema Nacional de Vacunación incluye la protección contra 13 enfermedades,⁴ con la aplicación de biológicos entre los 0 y los 9 años de edad. Este control es posible gracias a la distribución de la Cartilla Nacional de Salud; la cual está hecha con base en las necesidades de diferentes grupos de edad y se otorga de forma gratuita en los centros de salud del país.⁵ Existen así, 5 cartillas, a saber:

1. Cartilla Nacional de Salud de Niñas y Niños (de 0-9 años).
2. Cartilla Nacional de Salud del Adolescente (de 10 a 19 años).
3. Cartilla Nacional de Salud de la Mujer (de 20 a 59 años).

Cuadro 3

Clasificación sanitaria de las vacunas	
Vacunas sistemáticas	Vacunas no sistemáticas
DTPa	Fiebre tifoidea
VPI (vacuna de polio inactivada)	BCG (vacuna contra la tuberculosis)
Triple vírica	Antineumocócica
VHB (vacuna de hepatitis B)	Cólera
Hib (vacuna de <i>H. influenzae</i> tipo b)	Gripe
Antimeningocócica C	Rabia
Papilomavirus	Fiebre amarilla
Varicela	Varicela
Antineumocócica conjugada	VHA
	Encefalitis japonesa
	Rotavirus
	Antimeningocócica tetravalente (A+C+Y+W135)
Manual de Epidemiología y Salud Pública para grados en ciencias de la salud. Hernández -Aguado, Gil delgado, Bolívar Benavides, Porta, Alvarez -Dardet, segunda Edición, editorial medica panamericana, 2011 pag 133-135	

4. Cartilla Nacional de Salud del Hombre (de 20 a 59 años).
5. Cartilla Nacional de Salud del Adulto Mayor (de 60 años o más).

Cada tipo de cartilla incluye apartados concernientes a protección de la salud adecuado a cada grupo de edad, incluyendo temas como nutrición, planificación familiar, prevención, detección y control de enfermedades crónico degenerativas, esquema nacional

de vacunación, entre otras.⁵ En la Cartilla Nacional de Salud de Niñas y Niños (de 0-9 años) se registra el Esquema Nacional de Vacunación vigente cuya distribución se esquematiza en el Cuadro 4.

Vacuna BCG⁴

El esquema de la inmunización contra la tuberculosis o BCG, se aplica en dosis única de por vida. La dosis es única de 0.1 mL, se aplica en recién nacidos o lo más

pronto posible después del nacimiento y previo al primer mes de vida extrauterina. Esta vacuna se aplica por vía intradérmica, en la región deltoidea del brazo derecho (región superior del músculo deltoides), sin prueba tuberculínica previa, sola o de manera simultánea con otras vacunas, pero en sitios diferentes. Sin embargo, se tiene desventajas por el grado de protección que proporciona, la protección es variable por diferentes factores como:

- El amplio espectro de virulencia que existe entre las cepas de *M. tuberculosis*.
- La pérdida progresiva de la capacidad de la vacuna para estimular una respuesta inmunitaria protectora.
- El nivel de exposición a micobacterias saprófitas.
- La diversidad genética entre las subcepas de BCG.

es de 5 o 10 mcg (depende del laboratorio fabricante) en 0.5 mL, la primera dosis se aplica en el recién nacido antes del egreso hospitalario y, en caso extremo, dentro de los siete días después del nacimiento, la segunda dosis a los 2 meses de edad y la tercera a los 6 meses. Los niños con un peso menor de 2 kg, deben vacunarse al nacimiento; sin embargo, la dosis no se cuenta como parte del esquema, después se aplicarán las dosis del esquema a los 2, 4 y 6 meses de edad.

Para los adolescentes para la presentación de 10 mcg se aplicarán tres dosis, la primera en la fecha elegida, la segunda dosis un mes posterior de la primera dosis y la tercera dosis cinco meses después de la segunda dosis, en adultos con diálisis o hemodiálisis la dosis es de 40 mcg, para su aplicación en adultos el esquema consta de tres dosis, la primera dosis, en la fecha elegida, la segunda dosis, un mes después de la primera dosis y la tercera a los cinco meses después de la primera.

A los bebés nacidos de madres infectadas también se debe aplicar inmunoglobulina de hepatitis B (HBIG) dentro de las 12 horas siguientes al nacimiento. Estudios a largo plazo en niños y adultos saludables indican que la "memoria inmunológica" permanece intacta por lo menos durante 15 años y confiere protección contra la infección crónica por VHB, aun cuando los niveles de anticuerpos puedan tornarse bajos o caer por debajo de los niveles detectables.

La eficacia protectora de la vacuna en los primeros 12 meses y en los primeros 5 años ha sido reportado, así mismo los resultados a 10 años en niños de alto riesgo, vacunados al momento de nacer, alcanzaron una persistencia acumulada de anticuerpos anti-HBs de 85% y una incidencia acumulativa de la infección por el VHB de 15%. En este último estudio se demostró que el más fuerte predictor de eficacia a los 12 meses fue el título de anti-HBs en suero del vacunado, los autores concluyen que siendo el nivel de anti-HBs elevado y el hecho que muy pocos se vuelven portadores, una dosis de refuerzo a los 10 años parece innecesaria.

Cuadro 4

Esquema Nacional de Vacunación ⁴			
Vacuna	Enfermedad que previene	Dosis	Edad y frecuencia
BCG	Tuberculosis	Única	Al nacer
Hepatitis B	Hepatitis B	Primera	Al nacer
		Segunda	2 Meses
		Tercera	4 meses
Pentavalente Acelular	Difteria	Primera	2 meses
	Tosferina	Segunda	4 meses
	Tétanos	Tercera	6 meses
	Poliomielitis	Cuarta	18 meses
DPT	Infecciones por <i>H. influenzae</i> b	Refuerzo	4 años
	Difteria		
	Tosferina		
	Tétanos		
Rotavirus	Diarrea por rotavirus	Primera	2 meses
		Segunda	4 meses
Neumocócica Conjugada	Infecciones por neumococo	Primera	2 meses
		Segunda	4 meses
		Otras	
Influenza	Influenza	Primera	6 meses
		Segunda	7 meses
		Revacunación	Anual hasta los 35 meses
SRP	Sarampión	Primera	1 año
	Rubéola	Refuerzo	6 años
	Parotiditis		
SABIN	Poliomielitis	Adicionales	
SR	Sarampión	Adicionales	
	Rubéola		

Vacunas BCG autorizadas en México por la COFEPRIS⁷

Cepa vacunal	Composición
DANESA 1331.	Cada dosis de 0.1 mL de la suspensión reconstituida contiene 2 000 000 a 3 000 000 UFC
CEPA GLAXO 1077 SEMILLA MERIEUX	Cada dosis de 0.1 mL de la suspensión reconstituida contiene 800 000 a 3 200 000 UFC
CEPA FRANCESA 1173P2	Cada dosis de 0.1 mL de suspensión reconstituida de bacilos atenuados contiene 200 000 a 500 000 UFC
CEPA TOKIO 172	Cada dosis de 0.1 mL de suspensión reconstituida de bacilos atenuados contiene 200 000 a 3 000 000 UFC
CEPA MONTREAL	Cada dosis de 0.1 mL de suspensión de bacilos atenuados contiene 200 000 a 3 200 000 UFC

Vacuna contra la hepatitis B⁴

Se administrarán tres dosis, por vía intramuscular profunda, en la cara anterolateral externa del muslo izquierdo y a partir de los 18 meses de edad, se aplica en la región deltoidea del brazo derecho. Cada dosis

Vacunas contra hepatitis B autorizadas en México por la COFEPRIS ⁷				
Laboratorio productor	Cepas	Cultivo	Composición	Conservador
GSK (Glaxo Smith Kline)	Vacuna de DNA Recombinante que contiene el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B	Cultivada por ingeniería genética	Cada dosis contiene 10 mcg/0.5 mL o 20 mcg/mL de proteína del antígeno absorbido en aproximadamente 0.5 mg de hidróxido de aluminio	Las presentaciones multidosis contienen 2-fenoxietanol como conservador
MSD (MERCK Sharp & Dohme)	Vacuna de DNA Recombinante que contiene el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B	Cultivada por ingeniería genética	Cada dosis contiene 5 mcg/0.5mL o 10 mcg/mL de proteína del antígeno absorbido en aproximadamente 0.5 mg de aluminio	Existen presentaciones con o sin conservador. Las formulaciones con conservador contienen: Timerosal 1:20,000 o 50 mcg/mL
Shantha Biotechnis (India)	Vacuna de DNA Recombinante que contiene el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B	Cultivada por ingeniería genética	Cada dosis contiene 10 mcg/0.5 mL o 20 mcg/mL de proteína del antígeno absorbido en aproximadamente 0.5 mg de hidróxido de aluminio	Timerosal 1:20,000
Laboratorio Farmacológico Nutrimerdi (Cuba)	Vacuna de DNA Recombinante que contiene el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B	Cultivada por ingeniería genética	Cada dosis contiene 10 mcg/0.5 mL o 20 mcg/mL de proteína del antígeno absorbido en aproximadamente 0.5 mg de hidróxido de aluminio	Timerosal 1:20,000
Pisa (Corea)	Vacuna de DNA Recombinante que contiene el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B	Cultivada por ingeniería genética	Cada dosis contiene 10 mcg/0.5 mL o 20 mcg/mL de proteína del antígeno absorbido en aproximadamente 0.5 mg de hidróxido de aluminio	Timerosal 0.01 w/v% Gel de hidróxido de aluminio 0.5 mg

Vacuna pentavalente (Difteria, tosferina, tétanos, poliomielitis, *Haemophilus influenzae* tipo b)⁴

El esquema consta de cuatro dosis, cada una de 0.5 mL; se aplican a los 2, 4, 6 y 18 meses de edad. Esta vacuna se aplica por vía intramuscular profunda, las primeras tres dosis deben aplicarse en el tercio medio de la cara anterolateral externa del muslo derecho. A los 18 meses se debe aplicar en la región deltoidea del brazo izquierdo.

Los efectos adversos de la vacuna pentavalente y hexavalente reportados son: fiebre ocasional, enrojecimiento, hinchazón y dolor local, se ha documentado mayor riesgo de reacciones locales cuando se aplica en el deltoides comparado con la aplicación en el muslo en niños menores de 3 años, estas reacciones no son una contraindicación para aplicar la vacuna.

Vacunas pentavalentes autorizadas en México por la COFEPRIS ⁷		
Vacuna	Laboratorio	Indicación
D.T. COQ/D.P.T	Sanofi Aventis de México, S.A. de C.V.	Vacuna antipertusis con toxoide diftérico y tetánico adsorbidos (DTP)
TRIACEL	Sanofi Aventis de México, S.A. de C.V.	Vacuna antipertusis con toxoide diftérico y tetánico adsorbidos (DTP)
TRITANRIX-HB	GlaxoSmithKline México, S.A. de C.V.	Vacuna contra difteria, tétanos, tosferina y hepatitis B
QUADRACEL	Sanofi Aventis de México, S.A. de C.V.	Vacuna acelular antipertusis, toxoides diftérico y tetánico adsorbidos y vacuna antipoliomielítica inactivada
HIBERIX	GlaxoSmithKline México, S.A. de C.V.	Vacuna conjugada de <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b
HIBEST	Sanofi Aventis de México, S.A. de C.V.	Vacuna conjugada de <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (conjugada a la proteína tetánica)
INFANRIX-IPV	GlaxoSmithKline México, S.A. de C.V.	Vacuna anti DTP polio
BOOSTRIX	GlaxoSmithKline México, S.A. de C.V.	Vacuna combinada de difteria, tétanos, tosferina acelular
INFANRIX HEXA	GlaxoSmithKline México, S.A. de C.V.	Vacuna combinada contra difteria, tétanos, tosferina, hepatitis B, poliomielitis y <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b
VACUNA ADSORBIDA ANTIDIFTÉRICA, ANTITETÁNICA Y CONTRA LA TOSFERINA	Laboratorios de Biológicos y Reactivos de México, S.A. de C.V.	Vacuna absorbida antidiftérica, antitetánica y contra la tosferina
PEDIACEL	Sanofi Aventis de México, S.A. de C.V.	Vacuna antipertusis acelular con toxoide diftérico y tetánico adsorbidos, antipoliomielítica inactivada (DTPa-IPV) y conjugada de <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b
PENTAXIM	Sanofi Aventis de México, S.A. de C.V.	Vacuna acelular antipertusis, toxoides diftérico y tetánico adsorbidos y vacuna antipoliomielítica inactivada, Vacuna conjugada de <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b
DIPERTIX	Laboratorios Imperiales, S.A. de C.V.	Vacuna antipertusis con toxoide diftérico y tetánico adsorbidos (DTP)
SHANTRIP	Laboratorios Imperiales, S.A. de C.V.	Vacuna DTP
TETRAVAXIM	Sanofi Aventis de México, S.A. de C.V.	Vacuna antipertusis acelular con toxoide diftérico y tetánico adsorbidos, antipoliomielítica inactivada
HEXACIMA	Sanofi Aventis de México, S.A. de C.V.	Vacuna antipertusis acelular, con toxoides diftérico y tetánico adsorbidos, antipoliomielítica inactivada, antihepatitis B recombinante y conjugado <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (DTaP-IPV-HB-Hib).

<http://www.cofepris.gob.mx/AS/Documents/RegistroSanitarioMedicamentos/Vacunas/Vacunas.pdf>

Vacuna contra neumococo⁴

El esquema consiste en 3 dosis IM de 0.5 mL. Primero tres dosis a partir de los dos meses de edad (2, 4 y 6 meses) con un refuerzo entre los 11 y 15 meses de edad, puede administrarse de forma simultánea con otras vacunas. Esquema alternativo consiste en 2 dosis con 2 meses de diferencia, a partir de los 2 meses de edad, seguido por una dosis de refuerzo al menos 6 meses después de la segunda dosis (2p + 1). Los lactantes no vacunados de edades 7-11 meses deben recibir 2 dosis, la segunda dosis al menos 4 semanas después de la primera, seguida de una tercera dosis en el segundo año de vida. Los niños no vacunados 12 meses a 5 años de edad deben recibir 2 dosis, con un intervalo entre la primera y segunda dosis de al menos 2 meses.⁸

Vacunas contra neumococo autorizadas en México por la COFEPRIS⁷

Vacuna	Laboratorio	Indicación
PULMOVAX	Merck Sharp & Dohme de México, S.A. de C.V.	Vacuna antineumocócica de 23 serotipos
PNEUMO-23	Sanofi Aventis de México, S.A. de C.V.	Vacuna antineumocócica polisacárida
PREVENAR 13V	Pfizer, S.A. de C.V.	Vacuna conjugada neumocócica 13-valente conjugado proteína diftérica CRM 197)

<http://www.cofepris.gob.mx/AS/Documents/RegistroSanitarioMedicamentos/Vacunas/Vacunas.pdf>

Vacuna de rotavirus⁴

El esquema consta de tres dosis, la primera dosis entre la 6 y 12 semanas de edad, las dosis siguientes con un intervalo de al menos 4 semanas entre cada dosis. La última dosis no se debe aplicar a los niños (a) con

más de ocho meses cumplidos por riesgo de intususcepción intestinal. La vacuna se aplica por vía oral. Por ningún motivo se debe aplicar por vía parenteral. El volumen es de 1 mL para la formulación liofilizada y 1.5 mL para la formulación líquida.

Actualmente las vacunas disponibles se basan en cepas vivas atenuadas, oral, rotavirus de origen humano y/u origen animal que se replican en el intestino humano.⁹

Vacunas contra rotavirus autorizadas en México por la COFEPRIS⁷

Vacuna	Laboratorio	Indicación
ROTARIX	GlaxoSmithKline México, S.A. de C.V.	Virus vivo atenuados humanos contra rotavirus
ROTATEQ	Merck Sharp & Dohme de México, S.A. de C.V.	Rotavirus vivo recombinante (Humano-Bovino) Pentavalente

<http://www.cofepris.gob.mx/AS/Documents/RegistroSanitarioMedicamentos/Vacunas/Vacunas.pdf>

Sarampión, rubéola, parotiditis (vacuna triple viral)⁴

El esquema consiste en dos dosis de 0.5 mL de vacuna reconstituida. La primera dosis se aplica a los doce meses de edad, la segunda dosis, se aplica a los 6 años de edad o al ingresar a la primaria. Cuando por circunstancias especiales la primera dosis no se aplique a los 12 meses, se podrá aplicar hasta los cuatro años de edad. En caso de epidemias, se aplica la primera dosis desde los 6 meses, con revacunación posterior a los 12 meses. La vacuna se aplica por vía subcutánea en el área superior externa del tríceps del brazo izquierdo.

Por lo tanto, se concluye que el Programa de Vacunación Universal es una política sanitaria dentro del sector salud, que tiene como propósito otorgar la protección específica contra algunas infecciones, por medio de la vacunación gratuita adecuada a la edad de la población y se aplica en todo el país. Anteriormente, la producción de vacunas en México

Vacunas triple viral autorizadas en México por la COFEPRIS⁷

Nombre comercial	Composición	Laboratorio
SR	Sarampión No menos 1000 DICT50 Rubéola No menos de 1000 DICT50	BIRMEX
Priorix	Sarampión (cepa Schwartz) No menos de 1000 DICT50 Rubéola (cepa Winstar RA 27/3) no menos de 1,000 DICT 50 Parotiditis (cepa RIT 4385) no menos de 5 000 DICT50	GSK
MMR II	Sarampión (cepa Edmonston-Enders) al menos 1000 DICT50 Rubéola (cepa Winstar RA 27/3) no menos de 1,000 DICT50 Parotiditis (cepa Jeryl-Lynn) no menos de 20 000 DICT50	MSD
Morupar	Sarampión (cepa Schwartz) al menos 1 000 DICT50 Rubéola (cepa Winstar 27/31) no menos de 1 000 DICT50 o Parotiditis (cepa Urabe AM9) no menos de 5 000 DICT50	IVAX

dependía de la Secretaría de Salud, en la actualidad algunas vacunas se preparan por una empresa paraestatal, en tanto, otras como la BCG y Hib son importadas a muy alto costo. México mantiene altas coberturas de vacunación gracias de la creación del Esquema Nacional de Vacunación.

Dra. Norma del Carmen Galindo Sevilla
Dr. Joaquín Rincón Zuno
Dr. Javier Mancilla Ramírez

INTRODUCCIÓN

La palabra inmunidad deriva del latín *immunitas*, que se refiere a la exención de cargas civiles o legales que los senadores romanos tenían como privilegio durante el desempeño de su cargo. Este término se utiliza también para referirse a que los individuos que han sufrido ciertas enfermedades infecciosas están exentos de volver a padecerlas. La inmunidad puede dividirse en: activa natural, la producida por la infección; activa artificial, la lograda tras la vacunación; pasiva natural, la obtenida por el paso transplacentario de anticuerpos de la madre al niño, y la pasiva artificial, la producida tras la administración de anticuerpos.

Con la vacunación se intenta inducir una respuesta protectora de larga duración, mientras que en la inmunización pasiva artificial es sólo temporal, ya que los anticuerpos IgG tienen una vida media de 17 a 24 días.

Durante la etapa neonatal el sistema inmune no se encuentra en el mejor momento para ser estimulado, por lo que es preferible esperar a que se cumplan los dos meses de vida para comenzar los esquemas de inmunización. Aunque aún no es claro si el sistema inmune del neonato es inmaduro, o se encuentra suprimido por la acción hormonal a que está sujeto durante su desarrollo y formación; lo que se conoce con certeza es la falta de memoria inmunológica en el neonato, misma que se desarrolla a medida que tiene contacto con antígenos externos o cuando es estimulado con dosis óptimas para inmunización de acuerdo con su peso y talla. También se ha especulado que los anticuerpos transferidos por la madre neutralizan los antígenos usados en las vacunas antes de que el neonato pueda generar inmunidad a los antígenos de los patógenos.

Se recomienda iniciar los esquemas de inmunización después de los dos meses de edad, excepto en el caso de la hepatitis B, en cuyo caso se recomienda aplicar la vacuna al nacimiento. Hay que recordar que la prematurez no es impedimento para iniciar la vacunación con los esquemas similares a los de RN a término, de acuerdo siempre con su edad cronológica.

RESPUESTA INMUNE EN NEONATOS

La etapa neonatal se caracteriza por una mayor susceptibilidad a los agentes infecciosos, lo cual se atribuyó a la falta de memoria inmunológica preformada y al pequeño número de células del sistema inmune que el neonato presenta en el tejido linfóide periférico. Sin embargo, los estudios que se han realizado de manera reciente indican que también las proporciones de las diversas subpoblaciones celulares difieren de las del adulto, así como su grado de diferenciación, con expresiones fenotípicas que dificultan su identificación. En virtud de que las proteínas que conforman un fenotipo tienen una función que cubrir en la célula, son los receptores de membrana los que median las interacciones celulares para la inducción de las respuestas inmunes en tres puntos: activación de linfocitos B, activación de linfocitos T y presentación de antígenos.

PARTICULARIDADES DE LA ACTIVACIÓN DE LINFOCITOS B

Los linfocitos B de los neonatos son deficientes en la expresión de inmunoglobulinas de superficie, presen-

tan un fenotipo IgM + IgD débil, que les confiere una señalización negativa, por lo que fallan en incrementar la expresión de moléculas coestimuladoras como CD86 y las de histocompatibilidad de clase II, que son básicas para su interacción con linfocitos T y su activación para que puedan transformarse a células plasmáticas productoras de anticuerpos.

La respuesta de producción de anticuerpos T-independientes, como los que reconocen polisacáridos, tarda en desarrollarse en humanos de uno a dos años y está relacionada con el desarrollo de subpoblaciones celulares de las células B de las zonas marginales del tejido linfóide; en el bazo y presentes en bajo número en los neonatos. Su aparición coincide con el inicio de las habilidades de desarrollar respuestas a polisacáridos entre el primero y segundo año de vida. Esta puede ser la explicación a la falta de una respuesta efectiva a las vacunas polisacáridicas como las de neumococos en los primeros meses de vida. Para los antígenos proteicos, que inducen respuestas dependientes de células T (que también se encuentran disminuidas en los neonatos), la explicación parece encontrarse en el desarrollo del tejido linfóide, que requiere al menos de tres estructuras cruciales: folículos linfoides, redes de células dendríticas foliculares y centros germinales. Tales estructuras están ausentes al nacimiento, se desarrollan en los primeros días o semanas de vida por un mecanismo regulado por la interacción entre linfocitos B y células del estroma con la acción de quimiocinas, factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), linfotóxina y sus receptores. Los centros germinales se vuelven aparentes alrededor de los cuatro meses de vida, tiempo en que las inmunizaciones resultan más efectivas. De manera experimental, se ha tratado de acelerar en ratones el desarrollo posnatal de la arquitectura de los órganos linfoides secundarios, pero se desconocen las consecuencias que esto pueda traer a la tolerancia inmunológica y al desarrollo general de la respuesta inmune. La fase previa a la producción de anticuerpos implica una diferenciación de linfocitos B a células plasmáticas y a linfocitos B de memoria, que están listos

para expandirse y diferenciarse en encuentros ulteriores con el antígeno, conformando la memoria inmunológica. Estas células deben migrar a la médula ósea para adquirir un fenotipo adecuado que les permita prolongar su vida media. La migración a la médula ósea se ha encontrado comprometida en ratones recién nacidos, lo que implica que las células de memoria no logren tener una vida larga, y explica que la memoria inmunológica en los recién nacidos sea de corta duración y se requieran inmunizaciones de refuerzo para mantener la efectividad de una vacuna. Esto explica por qué los protocolos de vacunación incluyen tres dosis en esquema primario y la necesidad de refuerzos en el esquema nacional de vacunación.

PARTICULARIDADES DE LA ACTIVACIÓN DE LINFOCITOS T

Los linfocitos T de los neonatos responden con una baja producción de IL-2 y poca proliferación a la estimulación, circunstancia por la que se creyó que eran inmaduros. Sin embargo, los linfocitos T de los neonatos pueden alcanzar la misma producción de citocinas que los adultos, sólo que no están relacionadas con la respuesta Th1, fenotipo que produce interferón gamma (IFN γ) y una respuesta celular con macrófagos y linfocitos TCD8+ activados, sino con la respuesta Th2, que se caracteriza por la producción de IL-4, IL-5, IL-6, IL-13 y IL-10. Juntos, IL-4, IL-5 e IL-6, favorecen la producción de anticuerpos, pero IL-10 ejerce una presión negativa en la activación de la respuesta inmune. Además, los linfocitos T en los neonatos son menores en número que en los adultos por varias unidades logarítmicas, y su memoria, al igual que en el caso de los linfocitos B, no se encuentra desarrollada. La función de los linfocitos TCD8+, o linfocitos T citolíticos, se pensó por mucho tiempo que era deficiente, en virtud de que los neonatos presentan una mayor tolerancia a los tejidos semiallogénicos. Sin embargo, en ratones se ha logrado prevenir la inducción de tolerancia administrando anticuerpos anti-IL-4, anti-CD-40 o IL-12,

con lo que se concluye que las células están listas para responder, pero se encuentran en un ambiente que no les es propicio para ello, porque está dominado por condiciones que permiten la prevalencia de las respuestas Th2. La única vacuna que puede inducir una respuesta inmune celular adecuada para protección en neonatos es la BCG, en la que se administra el bacilo Calmette-Guérin para proteger contra *Mycobacterium tuberculosis*, pero no se ha logrado entender aún en qué es diferente esta vacuna, aunque se ha relacionado con su alto contenido de lípidos de lenta degradación que logran inducir en células presentadoras de antígeno la producción de moléculas y citocinas coestimuladoras del sistema inmune.

PARTICULARIDADES DE LA PRESENTACIÓN DE ANTÍGENOS

La presentación de antígenos es un proceso que conduce a la activación de los linfocitos T; es realizado principalmente por células dendríticas y macrófagos que degradan los antígenos en forma parcial hasta que pueden ser acoplados a las moléculas de histocompatibilidad, complejo que migra a la superficie de la célula presentadora de antígeno, en donde puede estimular al linfocito T específico.

Las células que realizan este proceso son conocidas como células presentadoras de antígeno (CPA) y se han reportado como inmaduras en los neonatos y son menores en número que en los adultos. Además, sus funciones están disminuidas por inadecuada expresión de moléculas coestimuladoras, como CD40 y antígenos de histocompatibilidad clase II, lo cual se traduce en incapacidad para promover la proliferación de linfocitos T.

Es importante aclarar que los linfocitos B, T y las células dendríticas responden en forma normal cuando se extraen del medio ambiente neonatal y se estimulan *in vitro*, lo que ha llevado a concluir que no se deben

considerar a las células del neonato como inmaduras, porque sí pueden llevar a cabo en forma normal sus funciones en las condiciones que rodean a las células de los adultos; siendo entonces las circunstancias propias del hospedero neonato las que condicionan que su respuesta parezca disminuida o inferior.

IMPLICACIONES DE LA RESPUESTA INMUNE EN NEONATOS EN LA PRÁCTICA DE VACUNACIÓN PEDIÁTRICA

Muchas enfermedades de la infancia, incluyendo difteria, tétanos, tosferina, poliomielitis, sarampión, infecciones por neumococos y por *Haemophilus influenzae* están siendo controladas de manera efectiva por la vacunación. Sin embargo, cuando las vacunas son administradas antes de los seis meses de edad se requieren dosis adicionales para asegurar protección, con el persistente riesgo de tosferina o infección por *H. influenzae*, sobre todo si no se completan los esquemas de vacunación. Esto hace pensar en la enorme ventaja que se obtendría si se lograra incrementar la respuesta a la vacunación en la etapa neonatal desde los primeros días u horas de vida.

Existen varias enfermedades que se pueden adquirir en etapas tempranas de la vida y contra las cuales sería extraordinario poder contar con vacunas eficaces, como es el caso del paludismo en zonas endémicas y diversas infecciones virales, como las producidas por VIH, virus herpes simple o virus sincitial respiratorio. La vacunación induce protección contra microorganismos extracelulares principalmente mediante la inducción de una suficiente producción de anticuerpos neutralizantes.

En cambio, la protección contra microorganismos intracelulares requiere tanto de anticuerpos como de células citotóxicas y de citocinas estimulantes de macrófagos y células citotóxicas. La vacuna contra la poliomielitis y la hepatitis B administradas al nacimien-

to y con varios refuerzos antes de los cuatro meses de edad promueven respuestas Th1 deficientes, pero inducen la producción de grandes cantidades de anticuerpos, lo cual es suficientemente bueno para prevenir la infección por estos virus.

Algunas de las vacunas más seguras y eficaces en el embarazo son los toxoides que protegen contra

tétanos, difteria y pertusis. En cambio, están contraindicadas las vacunas para prevenir rubéola, influenza y fiebre amarilla que están preparadas con organismos vivos atenuados, ya que podrían infectar y dañar al feto. Entre las vacunas que se encuentran en investigación y desarrollo para su uso en el embarazo y la etapa perinatal están las dirigidas contra *Streptococcus* del grupo B y contra el virus sincitial respiratorio.

Dr. Enrique Vargas Pérez

INTRODUCCIÓN

Las mejoras continuas en las prácticas obstétricas y neonatales han permitido que cada vez un mayor número de niños en extremo prematuros logren la supervivencia.

Ellos cursan con enfermedades propias de su condición con altas tasas de complicaciones médicas, que por sí mismas condicionan una mayor susceptibilidad a infecciones graves por su capacidad protectora disminuida y una menor posibilidad de recibir el programa de vacunación en forma oportuna porque al cumplir los dos meses de edad -fecha de inicio del calendario de vacunación- en la mayoría de los casos aún se encuentran internados en las unidades de cuidados neonatales.

Así, el cumplimiento de los esquemas de vacunación en el prematuro en nuestro medio es deficiente por las enfermedades intercurrentes, por temores o desconocimiento sobre seguridad y efectos secundarios lo cual retrasa la administración de las vacunas.

Los prematuros nacidos antes de las 37 semanas deben recibir, salvo algunas excepciones, las vacunas recomendadas por el calendario de vacunación de acuerdo a su edad cronológica y no por la edad gestacional o peso al nacer.¹⁻³

INMUNIDAD EN EL PREMATURO

Una adecuada respuesta inmune y la protección por vacunación requieren de manera estricta del desarrollo y función adecuada del sistema inmune.² Los prematuros además de la inmadurez del sistema inmunológico

poseen una menor respuesta humoral que impacta en la producción de anticuerpos del tipo IgG. Esto condiciona un aumento a la susceptibilidad a las infecciones y menor respuesta a los antígenos vacunales.^{2,3}

Debe recordarse que la mayoría de las vacunas evocan una respuesta humoral con la producción de anticuerpos IgG por células B específicas que se convierten en células plasmáticas secretoras para la formación de células de memoria.² La mayor parte de estos procesos están deteriorados, y podrían tener un impacto significativo en la producción de anticuerpos y la formación de la memoria, lo que reduce la protección a corto y largo plazo después de la vacunación. Un ejemplo son los antígenos de las vacunas que evocan una respuesta T-independiente, tales como la vacuna de pertussis de células enteras (polisacáridos capsulares) que activan las respuestas B de manera no específica, provocando la proliferación policlonal de células B y la producción de IgM, sin generación de memoria.²

Con antígenos polisacáridos *Haemophilus influenzae* tipo *b* (Hib) o *Streptococcus pneumoniae*, las respuestas humorales son malas en los primeros dos años de vida; esto condiciona bajas concentraciones de inmunoglobulinas específicas en los primeros meses de vida.^{2,3} Existe también una disfunción de las células presentadoras de antígenos (APC) que conducen a respuestas subóptimas para obtener una producción de anticuerpos protectores.²

INMUNOGENICIDAD

Si bien la respuesta inmune deteriorada puede reducir la producción de anticuerpos y la inmunidad medida

por células a varias de las vacunas administradas a neonatos con edad gestacional menor a 29 semanas; la mayoría tienen una producción de anticuerpos inducida por la vacuna suficiente para asegurar la protección a corto y largo plazo en la gran mayoría de los antígenos vacunales y prevenir la enfermedad. Esta respuesta madura a medida que va tomando contacto con antígenos haciéndose cada vez más rápida, mayor y más específica.² Así se obtiene inmunidad adecuada para prevenir la enfermedad y generar la memoria inmunológica. Además, expresar tolerancia a la mayoría de las vacunas del mismo modo que los nacidos a término.³

VACUNACIÓN EN EL RECIÉN NACIDO PREMATURO

BCG

En la actualidad la administración de la vacuna contra tuberculosis ha sido diferida en recién nacidos con peso menor a los 2 500 g refiriendo una mala respuesta o falta de inmunidad.⁴ Existe evidencia de que los prematuros mayores de 32 semanas que se vacunan al nacer su respuesta es similar a los recién nacidos de término y la vacuna produce cicatriz hasta en 57% de los prematuros y de ellos la prueba PPD resulta positiva. La respuesta al test de tuberculina se relacionó de manera directa con la ganancia de peso posnatal en el niño pretérmino.

Cuando el riesgo de exposición es bajo o no existe; la administración de la vacuna se debe retrasar entre los 3 y 6 meses de edad cronológica.⁴ En los menores de 32 semanas en que exista un riesgo de exposición alto a la tuberculosis, es recomendable diferir la vacunación hasta que cumpla una semana de vida.⁴

Difteria, tosferina, tétanos, poliomielitis

La protección utilizando vacunas combinadas se da en prematuros de manera independiente de la edad

gestacional tanto con esquemas tradicionales: 2, 4 y 6 meses, como en los acelerados: 2, 3 y 4 meses de edad.^{2,4} Las respuestas en prematuros son directamente proporcionales a la edad gestacional y peso al nacer y son protectoras si se completa el esquema primario.^{1,2} Con el uso de vacunas para tosferina acelulares se ha encontrado una respuesta inmune significativa a los tres componentes antigénicos de tosferina, desde la primera dosis sin aumento de los efectos adversos proporcionando protección hasta por 5 años si se administra una dosis de refuerzo al año de edad.^{1,3} Aun cuando las concentraciones de anticuerpos contra tétanos son menores, se logra protección de manera suficiente en los prematuros que reciben las dosis de refuerzo recomendadas.²

Los prematuros muestran respuestas inferiores relacionadas con su menor capacidad inmunogénica, el uso de tratamientos prolongados con esteroides como es el caso de niños con displasia broncopulmonar y esquemas de vacunación acelerados (2, 3 y 4 meses) en lugar de 2, 4 y 6 meses. Por ello, sobre todo en los menores de 28 semanas es necesario no retrasar esta inmunización, recomendando hacerlo con la vacuna hexavalente⁵ que aun cuando se encontraron tasas de anticuerpos menores para Hib, si se administra una cuarta dosis se produce una respuesta potente para todos los antígenos.⁴

Un problema informado en repetidas ocasiones, es el desarrollo de apnea (con o sin acompañamiento de bradicardia), en especial después de la administración de la vacuna contra difteria, tétanos y tosferina de célula entera y estos eventos no fueron ni más frecuentes ni más graves cuando se aplicaron vacunas que contenían pertussis acelular (DTaP).^{2,4} Por el contrario, cuando se utilizó la combinación de toxoides de difteria, tétanos y pertussis acelular (DTaP), virus de polio inactivado, y la vacuna conjugada de hepatitis B y *Haemophilus influenzae* tipo *b*, los eventos de apnea y bradicardia con insaturación de oxígeno aumentaron con frecuencia.⁴

Otros autores informaron que esta asociación de vacunas y eventos cardiorrespiratorios corresponde más al azar, ya que en muchas ocasiones estos eventos de apnea eran más frecuentes en los niños que habían experimentado sintomatología similar 24 horas antes de la vacunación (apnea, menor edad gestacional, peso menor a 2000 gramos y un puntaje para fisiología aguda neonatal II menor de 10 o que cursaban con enfermedades crónicas) se ha asociado al desarrollo de apnea después de la vacunación; por lo que no existe una razón válida para retrasar la administración de la vacuna. Se recomienda en especial que los prematuros de manera extrema sean vacunados cuando todavía están hospitalizados y mantener en observación estrecha hasta por 48 horas después de la vacunación.¹⁻⁴

Todos los recién nacidos prematuros estables deben comenzar su inmunización a los 2 meses de edad cronológica, de manera independiente a su edad gestacional, de preferencia con dosis completas de vacunas acelulares DTaP, Hib, IPV, independiente de la edad gestacional o del peso al nacer.^{1,6}

Poliomielitis

Se utiliza polio oral atenuada (VPO) o (VPI), su inmunogenicidad es buena. Se ha reportado una menor respuesta frente al serotipo 3, que se prolonga a lo largo del tiempo a pesar de las dosis de refuerzo.³ La recomendación para los ingresados a salas de Neonatología es que no deben recibir polio oral atenuada por el riesgo de diseminación del virus.⁷

Hepatitis B

No existe evidencia de que la tasa de seroconversión de la vacuna de hepatitis B (HB) se relacione con el bajo peso al nacer o con la prematuridad. Se refiere que una ganancia en peso constante durante la hospitalización es más predictiva e influye más para una protección adecuada.¹ La aplicación de la vacuna a la edad cronológica de 30 días, permitiría obtener con-

centraciones protectoras de Anti-HBs si se reciben las 3 dosis de la vacuna.¹⁻³

En prematuros hospitalizados estables, hijos de madre HBsAg negativas, se recomienda se administre la primera dosis de la vacuna de antígeno único a los 30 días de edad cronológica; de manera independiente de la edad gestacional o del peso al nacer y continuar con un calendario de aplicación a los 2 y 6 meses de edad.^{1,3} Si el alta se produce antes de los 30 días de edad cronológica, pero el incremento de peso ha sido constante; la inmunización será antes del egreso hospitalario.^{1,3}

Si no se tiene la certeza de la condición de negatividad de la madre para HBsAg y el prematuro tiene un peso al nacer mayor de 2 000 g y se encuentra estable, debe aplicarse la primera dosis de la vacuna combinada a los 30 días de edad cronológica de manera independiente de la edad gestacional o el peso al nacer y no aplicar la última dosis antes de los 6 meses.¹ Cuando el HBsAg de la madre sea desconocido se administrará la vacuna y la inmunoglobulina específica anti hepatitis B dentro de las primeras 12 horas siguientes al nacimiento, independiente del peso o la edad gestacional. Deben recibir 3 dosis más de vacuna (en total 4 dosis) utilizando la vacuna con mono componente anti-hepatitis B en la primera dosis y las vacunas combinadas a los 2, 4 y 6 meses. No administrar la dosis final antes de los 6 meses de edad.³

En prematuros hijos de madres HBsAg positivas de manera independiente del peso y la edad gestacional siempre debe administrarse la vacuna de antígeno único y la inmunoglobulina específica anti-HB (HBIG) dentro de las primeras 12 horas después del nacimiento y continuar un esquema de cuatro dosis: 0, 2, 4 y 6 meses con vacuna de antígeno único más combinación. Al terminar este esquema determinar a los 9 y 15 meses la presencia de anticuerpos anti-HBsAg, después de completar la serie de vacunas contra hepatitis B.^{1,3}

En resumen, la edad para administrar la vacuna contra hepatitis B dependerá del resultado del antígeno de su-

perficie de la madre y se recomienda una dosis de refuerzo en el segundo año de vida si la primera dosis fue administrada a la edad cronológica menor de dos meses o el peso fue inferior a 2 000 g.⁴ Considerando las condiciones anatómicas del prematuro, administrar la vacuna requiere agujas con longitud de 5/8 pulgadas para administración eficaz y segura vía intramuscular profunda en la cara antero lateral del muslo.¹

Influenza

En particular la prematuridad se asocia con mayores tasas de morbilidad y mortalidad relacionadas con enfermedades crónicas cardiopulmonares, renales y metabólicas, así como mayor riesgo de hospitalizaciones por infecciones debidas al virus de la influenza. Esto hace que tenga particular importancia proteger a estos niños a partir de los 6 meses y lo antes posible del inicio de la temporada. Desde estudios realizados en 1992 se encontró como una ventaja importante la capacidad de los prematuros para generar y mantener cantidades de anticuerpos protectores con altas tasas de seroconversión después de la primera dosis; en especial aquellos casos en que la edad gestacional fue menor de 32 semanas sin reacciones adversas importantes. También hay reportes en donde se demuestran menores tasas de infección en lactantes cuyas madres han sido vacunadas durante el embarazo.

Es recomendable iniciar la vacunación con vacuna trivalente inactivada autorizada para el año en curso a partir de los 6 meses de edad cronológica en dos dosis, administrada con un intervalo de un mes de diferencia. Se recomienda que los contactos domésticos, cuidadores y personal de enfermería que atienden a prematuros reciban la vacuna contra la gripe todos los años.¹⁻³

Neumococo

En relación con la vacuna contra neumococo de 7 serotipos (PCV7) hay múltiples estudios que demuestran la eficacia, seguridad e inmunogenicidad de la vacuna después de las primeras 3 dosis y aunque la mayoría

de los niños alcanzan valores protectores, las concentraciones absolutas son más bajas y persisten inferiores después del año.^{1,3} Sin embargo, independiente de la edad gestacional, más de 95% de los niños tienen concentraciones de anticuerpos específicos con concentraciones > 0.35 g/mL después de la serie primaria y la dosis de refuerzo. Los eventos adversos locales y sistémicos de PCV7 fueron similares a los presentados en recién nacidos de término.¹⁻³

En el reemplazo de la vacuna de neumococo de 7 serotipos por la de 10 serotipos y más adelante por la de 13 serotipos en donde hay 10% más de polisacáridos capsulares para cada serotipo, se encontró al evaluar su perfil de respuesta inmune y seguridad de la vacuna neumocócica conjugada 13-Valente (PCV13), que en los prematuros esta vacuna induce concentraciones de anticuerpos específicos después de la serie primaria² que superan incluso los establecidos por la Organización Mundial de la Salud después de su dosis de refuerzo.^{8,9}

Meningococo

La enfermedad meningocócica (EM) está causada por *Neisseria meningitidis* (NM), diplococo gramnegativo encapsulado, que es una causa importante de infección bacteriana diseminada en niños y adultos jóvenes. La enfermedad meningocócica invasiva, es una condición que, aunque de escasa incidencia, sigue presentando una elevada morbimortalidad en niños y adolescentes, de manera que la enfermedad meningocócica es un problema de salud mundial.

La enfermedad meningocócica es grave y contagiosa, pero rara en los lactantes. La presentación de la enfermedad ha disminuido en todos los grupos de edad desde 2000 y hasta el 2011; la tasa global fue en un mínimo histórico de 0.21 por cada 100 000 habitantes.⁹ En los Estados Unidos, durante 1993 a 2011, las tasas anuales promedio de la enfermedad meningocócica fueron mayores entre los niños en edad 0 a 59 meses

(1.74 por 100 000 habitantes) que en adolescentes de 11 años a través de 19 años (0.57 por 100 000).⁹ Aunque de escasa incidencia, sigue representando una elevada morbimortalidad en niños y un problema de salud mundial.¹⁰

La Organización Mundial de la Salud estima que cada año se dan aproximadamente 1.2 millones de casos de enfermedad invasiva meningocócica, con 135 000 muertes anuales en el mundo. La epidemiología y la distribución de los serotipos difieren en su distribución geográfica, con afectación más importante de los niños pequeños y adolescentes.

Neisseria meningitidis se transmite de persona a persona, su periodo de incubación puede oscilar entre 2 y 7 días. Por tanto, la estrategia de control de la enfermedad mediante vacunación pasa por cortar la transmisión del microorganismo al incidir en portadores asintomáticos.¹⁰ Se tipifica de manera antigénica en serogrupos¹³ y serotipos¹⁸ y serosubtipos.¹⁷ La mayoría de la enfermedad invasiva es el resultado de la infección de uno de los 6 serogrupos siguientes: A, B, C, Y, W-135 y X que están caracterizados por su polisacárido capsular.¹⁰

La incidencia más alta de enfermedad meningocócica ocurre en África subsahariana, donde el serogrupo A ha sido de manera histórica el más prevalente y en fecha reciente los serogrupos W-135 y X han emergido de forma notable. Los serogrupos B y C de meningococo son más prevalentes en América y Europa, el serogrupo Y es causante de 37% de casos de enfermedad meningocócica en USA entre los años 1997 y 2002.¹⁰ Se han desarrollado vacunas conjugadas eficaces frente al serogrupo C, Y, A y W-135, utilizando el polisacárido capsular como antígeno vacunal. En el caso del meningococo B el polisacárido capsular presenta en su estructura un ácido siálico similar al presente en las células neuronales embrionarias humanas, de manera concreta, un polímero alfa ligado al ácido N-acetilneuramínico, y por eso puede generar autoinmunidad e inducir un fenómeno de tolerancia in-

munológica. La gran variabilidad genética y antigénica de meningococo B, ha dificultado la obtención de una vacuna universal frente a esta bacteria.¹⁰ Vacunas contra el serogrupo B están en proceso de desarrollo utilizando antígenos o estructuras conocidas: la porina A (Por A) o vesículas de estructura externa que confieren protección homóloga frente a la cepa de origen de la vacuna, pero no heteróloga frente al resto de las cepas, lo que limita su utilidad a epidemias y brotes, no está indicada en situaciones de endemia.¹⁰

El desarrollo de las nuevas vacunas frente a meningococo B, es debido a la vacunología inversa,¹⁰ esta nueva estrategia ha sido posible debido al conocimiento de la secuencia completa de del genoma de *Neisseria meningitidis*, que se analiza mediante programas informáticos con el objetivo de identificar genes que codifiquen para antígenos potencialmente utilizables en formulaciones vacunales. Tras un complejo procedimiento se seleccionan los antígenos más inmunogénicos. El 14 de enero de 2013 se autoriza la comercialización de la vacuna 4CMenB (Bexsero[®]) por la Agencia Europea del Medicamento (EMA, por sus siglas en inglés) y los ensayos clínicos publicados aportan datos de seguridad e inmunogenicidad de 4CMenB más actualizados y están recogidos en la revisión de Gasparini de marzo de 2014.¹⁰

En su reunión de octubre de 2012, el Comité Consultivo sobre Prácticas de Inmunización (ACIP, por sus siglas en inglés) votó a favor de recomendar vacunación contra el meningococo serogrupo C y Y para niños de 6 semanas a 18 meses con mayor riesgo para la enfermedad meningocócica.⁹ La vacuna conjugada de grupos de meningococo C, Y y b contra *Haemophilus* y toxoide tetánico (HibMency-TT [MenHibrix, GlaxoSmithKline Biologicals]) es autorizada para la inmunización activa y la prevención de enfermedad invasiva causada por *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) y serogrupos meningococo C y Y.

Hib-Mency-TT no está indicada para la prevención de la enfermedad meningocócica causada por serogrupo

B, que es el serogrupo más frecuente en los lactantes, o serogrupos W135 o A, que están representados en la vacuna meningocócica tetravalente.⁹ Si lo que se desea es protección contra serogrupos C y Y, Hib-Mency-TT se debe utilizar en 4 dosis y recordar que la protección disminuye con el tiempo por lo que es poco probable que proporcione protección hasta los 11 años.⁹

Rotavirus

Los primeros estudios que evaluaron la inmunogenicidad de la vacuna viva atenuada que contenía GIP humano mencionaban tasas de seroconversión protectoras de la segunda dosis de hasta 75% en prematuros y segura y bien tolerada.^{2,4} Con las dos vacunas disponibles en la actualidad, la vacuna recombinante pentavalente bovina-humana RotaTeq[®] (Sanofi Pasteur MSD) y la vacuna monovalente humana Rotarix[®] (GlaxoSmithKline) se realizaron ensayos clínicos con más de 60 000 sujetos comprobando la ausencia de su posible asociación con la invaginación intestinal.

En Estados Unidos, país en que la vacunación es sistemática y se utilizan ambas vacunas, no se ha detectado un incremento de casos de invaginación intestinal, con más de 30 millones de dosis distribuidas de RotaTeq[®] y cerca de 3 millones de dosis de Rotarix[®]. Sin embargo, no es posible excluir el riesgo de invaginación y se estima que si existiera representaría un caso por cada 100 000 vacunados, es claro el riesgo/beneficio favorable para la vacunación. En conclusión, esta vacuna es segura y eficaz en niños prematuros, de bajo peso al nacimiento o en aquellos niños portadores de compromiso inmunológico.⁴

Los prematuros pueden recibir la vacuna si tiene al menos 6 semanas de edad cronológica y menos de 15 semanas, si esta médicamente estable, y la primera dosis se administra en el momento del alta hospitalaria o después.^{1,3} Se recomienda la administración de la vacuna en prematuros de 25 a 36 semanas, tras el alta hospitalaria, estando clínicamente estables con el esquema de vacunación: 2, 4 y 6 meses.³

Sarampion, rubéola y parotiditis

Lo reportado hasta el momento en relación a las vacunas que protegen contra estas enfermedades es que incluso en prematuros extremos, la respuesta respecto a la producción de anticuerpos no es diferente a los encontrados en recién nacidos a término. Sin embargo, es recomendable recurrir a una dosis de refuerzo en los casos en que la vacuna no se administre en el momento adecuado.²

Virus sincitial respiratorio

El virus sincitial respiratorio (VSR) es una de las causas principales de infecciones y hospitalizaciones de la vía aérea inferior en lactantes a término y pretérmino menores de 2 años en época epidémica. Prematuros, niños con cardiopatías congénitas, displasia broncopulmonar tienen un mayor riesgo para infecciones por VSR,⁵ por lo que la prevención se ha fundamentado en la utilización de anticuerpos monoclonales humanizados que de forma específica inhiben el epitopo del sitio antigénico A de la glicoproteína F.^{3,4}

Prematuros de 32 a 35 semanas pueden beneficiarse si además de las medidas higiénicas son seleccionados de manera adecuada y se utiliza en forma mensual como inmunoprofilaxis anticuerpos monoclonales para el virus sincitial respiratorio (Palivizumab).^{4,3} La evidencia científica ha documentado los factores de ingreso por infección de VRS analizados en un estudio multicéntrico caso control y un estudio de cohortes y demostró tres factores de riesgo significativos que en prematuros entre 32 y 35 semanas es recomendable iniciar la profilaxis con palivizumab bajo las siguientes condiciones: cuando estén presentes dos factores mayores o un factor mayor y dos menores a fin de optimizar recursos económicos:

- Factores mayores:
 - Edad cronológica inferior a 10 semanas al comienzo de la estación o nacer en las 10 primeras semanas de la misma.

- Tener un hermano en edad escolar o de guardería o acudir a la misma.
- Factores menores:
 - Antecedente de tabaquismo materno durante la gestación.
 - Ser varón.
 - Con evidencia nivel 1 se ha recomendado su utilización al inicio de la estación o sean dados de alta durante la misma; en menores de dos años:
- Prematuros nacidos a las 28 semanas de gestación o menos que tengan 12 meses de edad.
- Prematuros nacidos entre 29 y 32 semanas de gestación que tengan 6 o menos meses de edad.
 - Afectados de enfermedad pulmonar crónica que han requerido tratamiento como suplementos de oxígeno, broncodilatadores, diuréticos o corticoides en los 6 meses anteriores al inicio de la estación del VSR.
 - Afectados de cardiopatía congénita con alteración hemodinámica significativa (en tratamiento por insuficiencia cardíaca con hipertensión pulmonar o grave)

La estación de presentación del virus sincitial respiratorio se inicia a finales de octubre y se extiende hasta febrero, por lo que se recomienda iniciar la profilaxis a mediados de octubre y continuarla con una aplicación mensual hasta el final del periodo epidémico (mediados de febrero) y de esta forma obtener una cobertura inmunitaria hasta marzo.⁵ Si el prematuro egresa durante la estación del VSR, es necesario administrar la primera dosis de 3 a 5 días antes del alta y de forma mensual durante lo que quede de estación del VSR. La inmunoprofilaxis con palivizumab no interfiere con el esquema de vacunación normal o con la vacunación antigripal que debe administrarse a partir de los 6 meses de edad. Palivizumab debe almacenarse o transportarse entre 2 y 8°C, sin congelar. Al reconstituir debe dejarse 20 minutos a temperatura ambiente y debe administrarse en las siguientes 3 horas. La dosis mensual es de 15 mg/kg, intramuscular.

La efectividad es menor en aquellos pacientes que no cumplen con el calendario de administración de la inmunoprofilaxis; por lo que una vez iniciada la profilaxis debe continuarse durante toda la estación.

La administración de palivizumab no parece aumentar la gravedad de una infección por VSR adquirida en la siguiente estación a su administración profiláctica. La seguridad en la administración de palivizumab por vía intravenosa intercalando filtros se ha mostrado en estudios recientes, es útil para pacientes de extremo bajo peso o que por algún motivo reciben el producto mientras permanecen ingresados en la unidad neonatal.¹²⁻¹⁷

CONCLUSIONES

Los prematuros estables desde el punto de vista médico (que no requieren manejo continuo por infección grave, enfermedad metabólica, enfermedad aguda renal, cardiovascular, neurológica o de las vías respiratorias) y que permanecen en el hospital, a los 2 meses de edad cronológica deben recibir todas las vacunas inactivadas recomendadas para esa edad. Los niños deben recibir las vacunas indicadas entre las 6 y 8 semanas de vida extrauterina. Las dosis de las vacunas no deben reducirse ni dividirse. Todas las vacunas requeridas a los 2 meses de edad cronológica se pueden administrar de forma simultánea, excepto la de rotavirus, que se administrará hasta que el bebé sea dado de alta para prevenir un contagio potencial por este virus. Para evitar la transmisión nosocomial del poliovirus se sugiere aplicar la vacuna IPV cuando se vacuna en el hospital. Los niños prematuros de 33 semanas de edad gestacional, o con peso menor a 2 kilos, que se vacunan contra hepatitis B (HB), con base en su respuesta inmunitaria disminuida requieren de aumentar el número de dosis a 4. Hay que medir anticuerpos protectores a los 9 meses de edad y si estos no se encuentran dentro de los límites de referencia, revacunar con tres dosis. En el caso de niños hijos de madre HBsAg negativo, deberá esperarse a que alcancen los 30 días

de edad cronológica, de manera independiente a su peso y edad gestacional.

Si la madre del niño es HBsAg positivo, se aplicará la inmunoglobulina antihepatitis B (IGHB) más la vacuna antihepatitis B (HBV) aun cuando el niño tenga un peso menor de 2 kg. En prematuros menores de 32 semanas, cardiopatas o con antecedente de displasia broncopulmonar es recomendable aplicar anticuerpos monoclonales para virus sincitial respiratorio. La vacuna BCG deberá aplicarse hasta que el niño alcance un peso de 3 kg o más, o cuando tenga tres meses de edad.

La vacuna contra la influenza estacional y la vacuna contra influenza A H1 N1, se aplicará en niños sanos desde los seis meses y hasta los 36 meses (con probabilidades de aplicarse hasta los 59 meses de edad). Con refuerzos cada año durante otoño. La utilización de vacunas combinadas es la elección al considerar principalmente disminuir en el prematuro dolor, molestias, número de inyecciones y dificultades técnicas para aplicar tantas inyecciones, con la separación adecuada.

Para evitar superposición de reacciones locales, se recomiendan intervalos de 2 semanas. Está reconocido que en este grupo las infecciones pueden adquirir mayor gravedad o ser letales.¹⁰ Todos los recién nacidos prematuros hospitalizados estables desde el

punto de vista médico deben de recibir el esquema de vacunación a la misma edad cronológica que se recomienda para los recién nacidos a término sanos sin retrasar su inicio. En principio la edad gestacional al nacer y el peso al nacimiento no deben ser un factor limitante para decidir su inmunización, con excepción de la vacuna contra hepatitis B en menores de 2 000g en que puede requerir de retrasar 30 días la vacunación dependiendo del estado del HBsAg materno.

La dosis y los intervalos de vacunación no deben ser modificados. Aunque la mayoría de los estudios refieren una respuesta inmune disminuida en algunas vacunas, los lactantes con antecedentes de prematuridad pueden tener una respuesta inmune inducida suficiente para prevenir la enfermedad cuando se dan las dosis completas. Se debe considerar el uso adicional de la vacuna contra la influenza y la vacuna antineumocócica conjugada. Tomando como referencia la gravedad de las enfermedades prevenibles por vacunación es imperativo evitar cualquier retraso en el inicio de los esquemas de vacunación. Por último, hay que recordar que la evaluación de la inmunología y la seguridad de las nuevas vacunas en los prematuros será aún más importante debido al creciente número que sobrevivirán a causa de las continuas mejoras en las prácticas obstétricas.^{1-4,18-21}

Inmunizaciones durante el embarazo y su impacto en el recién nacido

Dr. Juan Francisco Galán Herrera
Dr. Javier Mancilla Ramírez

INTRODUCCIÓN

El embarazo es una etapa especial, alrededor de la cual ocurren importantes oportunidades para la prevención de las enfermedades evitables mediante la vacunación que es posible abordar en función de tres periodos claramente diferenciados: a) antes de que el embarazo se produzca; b) en el periodo de la gestación, y c) en el posparto y la lactancia.¹ Las vacunas aportan protección a la madre y al producto de la gestación actual o de futuras gestaciones. La experiencia inmunológica de la madre, adquirida mediante su contacto con la enfermedad natural o la inmunización, es transmitida al feto y al recién nacido (RN) confiriéndole importantes ventajas durante los primeros meses de vida. La vacunación de las embarazadas proporciona importantes beneficios en la salud, tanto a la madre como al RN. Aunque la mayoría de las vacunas actualmente autorizadas no están indicadas para su uso durante el embarazo, dependiendo del tipo, los programas de vacunación incluyen con frecuencia a las embarazadas. Por ejemplo, se recomienda que las embarazadas en riesgo de consecuencias serias de enfermedad neumocócica o influenza reciban las vacunas de polisacáridos de neumococos y la de influenza inactivada en el segundo o tercer trimestre del embarazo.² Además, se ha hecho énfasis recientemente sobre la inmunización materna para proteger a los RN de infecciones graves. Existe cierto número de vacunas en la que se incluyen hepatitis A y B o la de meningococos recomendadas para la inmunización de embarazadas durante una exposición endémica o epidémica.³

La inmunización materna puede aumentar la inmunidad pasiva de los RN a patógenos que pueden causar

enfermedades que atenten con la vida en los primeros meses de vida del ser humano. En la mayoría de los casos, la inmunización durante el embarazo proporciona también protección importante a la madre. El toxoide tetánico y la vacuna para influenza son ejemplos de vacunas que proporcionan este doble beneficio. La inmunización materna con toxoide tetánico durante el tercer trimestre del embarazo ha demostrado ser exitosa en la prevención del tétanos neonatal y puerperal en los países en vías de desarrollo. En los países donde se implantó este procedimiento, la mortalidad neonatal se redujo a un tercio.

La necesidad de reducir la morbilidad y mortalidad infantil perinatal en particular en contra de aquellos patógenos que amenazan la vida durante el periodo neonatal, tales como el estreptococo de grupo B (SGB) y extendida de cepas resistentes a antibióticos subraya la importancia de enfoques de vacunación alternativos en esta área. Por lo tanto, se ha puesto especial énfasis en las estrategias de inmunización materna para proteger a los lactantes pequeños de enfermedades infecciosas graves a través de la transferencia pasiva de anticuerpos de la madre al feto. Además, la vacunación durante el tercer trimestre del embarazo maximiza la producción de anticuerpos maternos y potencialmente extiende esta inmunidad protectora durante la infancia temprana. Pueden alcanzarse niveles sostenidos de anticuerpos protectores durante los primeros meses de vida cuando muchas de las vacunas tienen deficiencias inmunogénicas en los lactantes.⁴

Otros posibles beneficios de la inmunización materna incluyen la reducción en la colonización materna por SGB, virus herpes simple (VHS), transmisión vertical del virus de inmunodeficiencia humana (VIH)

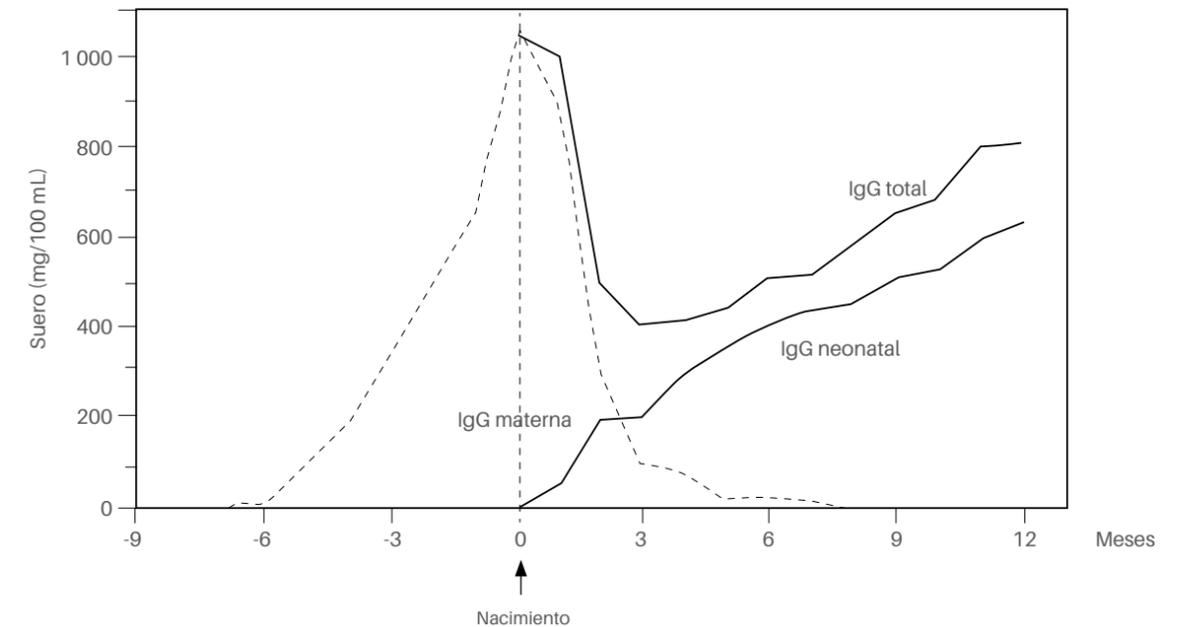
y la transmisión de anticuerpos del tipo IgA en la leche materna.⁵ La inmunización materna podría también ofrecer una alternativa para enfermedades que no son prevenibles con los enfoques actuales, por ejemplo, virus sincitial respiratorio (VSR) y otitis media.⁶ De manera ideal, la inmunización debe completarse al menos seis semanas antes del parto. Las vacunas inactivadas administradas en el tercer trimestre del embarazo no representan un riesgo para la mujer o su feto.⁷

EFECTO DE LOS ANTICUERPOS MATERNOS EN LA RESPUESTA INMUNE DEL RECIÉN NACIDO

La meta de la inmunización materna es dotar al recién nacido con concentraciones suficientes de anticuerpos específicos a determinados patógenos para resistir infecciones durante un periodo de vulnerabilidad.

Durante el embarazo, la mujer es capaz de montar una respuesta inmunológica humoral adecuada a las vacunas. Los anticuerpos maternos del tipo inmunoglobulina (IgG), de preferencia de la subclase IgG1, son transportados en forma activa al feto durante la gestación.⁸

El paso transplacentario aumenta de manera sustancial en las últimas cuatro a seis semanas de la gestación con el aumento de tamaño de la placenta.⁹ Las concentraciones de anticuerpos, en particular de la subclase IgG1, pueden ser más elevadas en recién nacidos a término en comparación con la madre.¹⁰ La IgG materna tiene una vida media de tres a cuatro semanas en el recién nacido, desvaneciéndose en forma paulatina durante los primeros seis meses de vida¹¹ (Figura 1). La duración de la protección se correlaciona con el nivel de anticuerpos presente al nacimiento.



1

Determinación de IgG materna y neonatal durante el periodo perinatal. La aportación transplacentaria de IgG materna al feto comienza al final del primer trimestre, alcanzando en el neonato a término concentraciones séricas similares a las de un adulto. Sin embargo, tales anticuerpos maternos no siempre reúnen las características de protección que requiere el neonato infectado; además el recién nacido empieza a producir sus propias inmunoglobulinas de clase G hasta el nacimiento en respuesta a la exposición microbiana del ambiente que lo rodea, y tarda más de 12 meses para alcanzar los niveles del adulto. Sarvas H, Seppala I, Kurikka S, et al. Half life of maternal IgG1 allotype in infants. J Clin Immunol 1993;13:145-51.

Los anticuerpos adquiridos por vía transplacentaria son importantes para proteger al recién nacido (RN) en los primeros meses de la vida. Los anticuerpos maternos pueden amortiguar la respuesta primaria del RN mediada por anticuerpos a la infección o inmunización. Aún sin una respuesta medible a la exposición inicial del antígeno, el RN muestra evidencias de cebamiento al momento de una exposición repetida. No existe evidencia que demuestre el desarrollo de tolerancia fetal después de la inmunización durante el embarazo después de una exposición a la vacunación activa de los RN.

Los RN están dotados con anticuerpos de sus madres que son importantes para la protección en contra de infecciones que ocurren en el primer mes de la vida. Los anticuerpos adquiridos de manera natural son variables tanto en niveles como en la velocidad de desaparición. Sin medir los anticuerpos específicos, es difícil predecir el tiempo en el que el RN está protegido en contra de un patógeno potencial. La inmunización activa está programada para proporcionar protección a las edades más tempranas posibles al RN con los niveles más bajos de anticuerpos adquiridos en forma pasiva. Como consecuencia, muchos de los RN tienen niveles elevados de anticuerpos específicos cuando se inicia la inmunización primaria. Los anticuerpos preexistentes pueden efectuar la respuesta a la infección o inmunización primaria. La extensión de este efecto varía con el tipo de patógeno o vacuna. Cuando se examina el efecto del anticuerpo pasivo, es importante también considerar la habilidad del RN para responder a ciertos antígenos en ausencia de anticuerpos adquiridos de manera pasiva. Al nacimiento, la habilidad para responder es mayor para los antígenos proteicos y menor para los glucoproteicos y 12 a 24 meses para los antígenos polisacáridos.¹²

Efecto de los anticuerpos maternos en la respuesta inmune a infecciones con virus respiratorios

Los estudios epidemiológicos han documentado el hecho de que los anticuerpos maternos modifi-

can la gravedad de las infecciones con virus respiratorios que poseen glucoproteínas de superficie: virus influenza, VSR, y los virus parainfluenza. Las infecciones pueden ocurrir en los RN con niveles relativamente bajos de anticuerpos adquiridos de manera pasiva.¹³⁻¹⁵ Cuando se documenta la infección mediante el aislamiento del virus o la detección de antígenos, puede no detectarse la respuesta neutralizante mediada por anticuerpos.¹⁶ En algunos casos, los anticuerpos maternos preexistentes pueden enmascarar la respuesta debido a que persisten títulos bajos más allá del periodo en que deberían empezar a decaer los títulos de anticuerpos adquiridos en forma pasiva. En otros casos, no se detecta respuesta para influenza o VSR. Kasel y colaboradores reportan otro fenómeno en el que se demuestra un incremento gradual en los anticuerpos neutralizantes muchos meses después de la infección documentada por múltiples cultivos.¹⁷ Para infecciones con estos virus, puede ser importante medir la respuesta de anticuerpos seis a ocho semanas después de la infección debido a que un aumento significativo en los anticuerpos puede no detectarse hasta tres a cuatro semanas. La mejor evidencia para la inmunogenicidad disminuida cuando estos virus causan infección en la infancia temprana es la frecuencia de reinfección durante el primer año después de la infección primaria en los primeros meses de la vida.¹⁵⁻¹⁷ Los RN que no generan una respuesta de anticuerpos neutralizantes a la infección primaria tienen un riesgo muy elevado de reinfectarse durante la siguiente estación.

Efecto de los anticuerpos maternos en la respuesta inmune a la inmunización activa en los primeros meses de vida

Muchos estudios han examinado el efecto de los anticuerpos maternos sobre la inmunización activa de los RN. El estudio multicéntrico fase II de las vacunas de pertussis incluyeron el análisis de la relación de anticuerpos maternos con la respuesta inmunológica del lactante a varios antígenos de pertussis.¹⁸

La respuesta mediada por anticuerpos a la toxina pertussis (PT) disminuyó en 28 a 56% en presencia de anticuerpos para PT preexistentes después de la aplicación de vacunas de células completas de pertussis, excepto en las vacunas acelulares. En los estudios iniciales con las vacunas de polio, muchos estudios iniciaron la inmunización en el periodo de RN. Los niveles elevados de anticuerpos maternos suprimieron la respuesta a la inmunización temprana tanto para la vacuna parenteral de virus inactivados como la vacuna oral de virus vivos atenuados (OPV).¹⁹⁻²⁰ La alimentación al seno materno por madres con altos niveles de anticuerpos disminuye la respuesta a OPV. Cuando la inmunización se inició a los dos meses de edad o después, no se observó una supresión significativa y, por lo general, dos dosis eran suficientes para la inmunización primaria.

Cuando se administra a neonatos PRP-T, el conjugado de toxoide tetánico del polisacárido capsular (PRP) de *Haemophilus influenzae* tipo b, estos no muestran respuesta antes de que se administre la siguiente dosis a los cuatro meses de edad si están presentes altos títulos preexistentes.²¹ Sin embargo, en la etapa lactante demuestran una respuesta rápida a PRP-T o PRP solo, lo que sugiere que han sido expuestos de forma primaria a la dosis durante el periodo neonatal. Se ha demostrado que cuando la vacunación con PRP-T se administra a los dos o tres meses de edad, los niveles de anticuerpos para PRP después de la inmunización primaria no se afectan por los anticuerpos maternos presentes al momento de la primera dosis.²² La respuesta de refuerzo a la proteína acarreadora, toxoide tetánico, estaba disminuida en los lactantes con niveles más elevados de anticuerpos derivados de la madre.²³

La inmunización activa en contra de virus respiratorios puede afectarse por la presencia de anticuerpos maternos. Piedra y colaboradores encontraron que la respuesta a la vacuna de virus inactivados de influenza (dos dosis) estaba disminuida por niveles

bajos de anticuerpos circulantes preexistentes.²⁴ La respuesta a las vacunas de virus vivos atenuados es menos predecible. Se ha sugerido que la exposición primaria al inmunógeno en presencia de anticuerpos pasivos puede estar incrementada por algún mecanismo desconocido. Las respuestas a la vacunación con vacunas candidatas tanto para VSR como para virus de influenza han sido similares a las descritas para la infección natural en lactantes menores de seis meses de edad.²⁵⁻²⁶ En general, parecería que la inmadurez inmunológica tiene un efecto mayor para disminuir la respuesta a la inmunización primaria a estas vacunas que lo atribuible a los anticuerpos maternos.²⁷⁻²⁸

IMPACTO DE LA INMUNIZACIÓN MATERNA EN PAÍSES EN VÍAS DE DESARROLLO

La inmunización materna puede ayudar a prevenir los 2 a 3 millones de muertes neonatales e infantiles tempranas que ocurren en el mundo en desarrollo cada año. Determinar las causas de muerte en esta etapa de la vida en los países en vías de desarrollo es difícil. Sin embargo, es probable que al menos la mitad de ellas sean debido a infecciones, muchas de las cuales pueden prevenirse mediante inmunización materna. Aun en países pobres con escasos servicios de salud, un alto porcentaje de embarazadas acuden a una clínica antenatal al menos una vez durante el embarazo.

Debido al éxito del programa de inmunización contra el tétanos en embarazadas, en la actualidad existe un sistema de inmunización materna en la mayoría de estos países.²⁹

Características de los países en desarrollo que favorecen la inmunización materna

Las razones por las que la inmunización materna puede tener un papel importante en los países en desarrollo, se resumen en el Cuadro 5).

Cuadro 5

Factores que favorecen la inmunización materna en países en desarrollo

Tasas elevadas de mortalidad neonatal e infantil temprana
 Proporción elevada de muertes neonatal e infantil temprana secundaria a infecciones
 Asistencia elevada de embarazadas a clínicas prenatales
 Aceptación de la inmunización materna por las autoridades sanitarias y población general
 La alimentación al seno materno es casi universal y sostenida

Tasas elevadas de mortalidad neonatal e infantil temprana

Al menos 10 millones de niños mueren cada año en los países en desarrollo, muchos por infecciones que pudieron ser potencialmente prevenidas por vacunación. Alrededor de 4 millones de estas muertes ocurren durante el primer año de la vida.

Proporción considerable de muerte neonatal e infantil temprana secundaria a infecciones

Existe poca información sobre las causas de muertes neonatales e infantiles tempranas en muchos países en desarrollo debido a que la mayoría de estas muertes ocurren en el hogar en lactantes que no han sido vistos por un sector de salud formal durante la etapa final de la enfermedad. Existen muchas razones para que esto ocurra. En algunos países en desarrollo, existen restricciones hacia las mujeres recién paridas, las cuales les impiden dejar su hogar, aun cuando su hijo esté enfermo. Durante el primer mes de vida, las infecciones potencialmente serias pueden ser difíciles de reconocer por la madre y pueden progresar con una rapidez escalofriante. Aunque la madre se percate de que su hijo está seriamente enfermo, acceder a una fuente efectiva de tratamiento puede ser difícil en ocasiones. Por estas razones, no es de sorprender que muchas de las muertes en neonatos ocurran en casa.

Es difícil estimar las proporciones de muchas de las muertes infantiles tempranas que ocurren en los países en desarrollo cada año atribuibles a patógenos individuales, debido a que casi todas ocurren en niños que no han sido investigados clínicamente. En el pasado, el tétanos neonatal condicionaba una alta proporción de muertes neonatales en muchas comunidades. Durante los últimos años, se ha realizado un progreso considerable en la reducción global del tétanos neonatal, a través de las mejoras implementadas en las prácticas del parto y mediante la inmunización durante el embarazo con toxoide tetánico.³⁰

Durante los últimos 20 años se ha realizado cierto número de estudios microbiológicos en los países en desarrollo en los que se han obtenido cultivos de sangre y líquido cefalorraquídeo de neonatos y lactantes pequeños admitidos con infecciones graves. Sin embargo, es probable que estos niños representen una minoría privilegiada, o que vivan cerca de un hospital de especialidades donde puedan realizarse este tipo de estudio. Aunque los estudios son pequeños y con técnicas bacteriológicas limitadas, las bacterias patogénicas obtenidas representan también las que se aíslan con más frecuencia en países desarrollados. Así, se tiene que *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* y *Staphylococcus aureus* son las bacterias aisladas con más frecuencia.³¹

Existe información limitada acerca de los casos de infecciones virales serias en neonatos y lactantes menores en los países en desarrollo, pero muchos de los candidatos podrían ser potencialmente prevenibles por vacunación. Después de una larga espera, un número creciente de países ha adoptado la inmunización universal de lactantes con la vacuna para hepatitis B tan pronto como nace el neonato, previniendo de esta forma infecciones tempranas. Las infecciones de vías respiratorias bajas ocurren con frecuencia durante los primeros meses de vida en los países en desarrollo y es probable que sean responsables de una proporción considerable de muertes tempranas. Muchas de éstas son debidas a infecciones bacterianas, pero

algunas son causadas por virus, incluyendo dos infecciones virales que podrían prevenirse mediante inmunización materna —infecciones por los virus influenza y VSR—. Se conoce poco acerca de la importancia de la influenza en los niños muy pequeños y la información sobre el VSR aún es escasa en estos países. En una revisión por Weber y colaboradores³² entre los pocos datos disponibles, encontraron que cerca de la mitad de las infecciones por VSR ocurrieron a la edad de seis meses. Por lo tanto, una proporción significativa de infecciones por VSR podría ser potencialmente prevenible mediante inmunización materna.

Existencia de un sistema efectivo de atención de partos

La asistencia a las clínicas prenatales varía de un país a otro en el mundo en desarrollo, pero datos recientes de encuestas demográficas sugieren que, aun en países de bajos ingresos en África, donde sólo pocas mujeres paren en un hospital o centro de salud, una alta proporción de ellas acude a una clínica prenatal al menos una vez y entre las que lo hacen, más de 50% acuden cuatro o más ocasiones.²⁹

Éxito de la inmunización materna para prevenir el tétanos neonatal

En muchos países industrializados existen obstáculos principales para adoptar la inmunización materna como medio de proteger a los lactantes de infecciones serias durante los primeros meses de la vida. Algunos son secundarios a la responsabilidad de la aplicación, pero otros son debido a la resistencia de la población al consenso de cualquier administración de un medicamento o vacuna durante el embarazo, una preocupación natural aunque no siempre válida. En contraste, una percepción muy diferente de la inmunización materna prevalece en muchos países en desarrollo donde el éxito de la inmunización materna con toxoide tetánico en reducir o eliminar el tétanos neonatal ha creado una aceptación extensiva por las autoridades de salud y el público general a este enfoque de la vacunación.

Prevalencia elevada de alimentación al seno materno

La inmunización durante el embarazo resulta no sólo en la transferencia de concentraciones elevadas de anticuerpos IgG a través de la placenta sino también de secreción aumentada de anticuerpos IgA en la leche. Se ha demostrado que la secreción de niveles elevados de anticuerpos en la leche después de la vacunación con las vacunas polisacáridas de neumococos persiste por muchos meses después del parto³³ y, aunque aún no se ha comprobado que estos anticuerpos puedan proteger en contra de portadores nasofaríngeos o infección invasiva, es probable que puedan tener algún efecto protector. Debido a que la alimentación al seno materno es casi universal en los países en desarrollo, y de manera usual se mantiene por muchos meses, podría ser posible alcanzar un periodo prolongado de protección mediante la inmunización durante el embarazo.

VACUNAS INDICADAS EN EL EMBARAZO

Si la mujer desea embarazarse en los próximos meses o se encuentra en periodo gestacional, sin antecedentes fidedignos de haber padecido una enfermedad infecciosa prevenible por vacunación, o de haber recibido la vacuna, se aconseja determinar los valores séricos de anticuerpos en contra de rubéola, hepatitis B y varicela^{34,35} para determinar las pautas a seguir en el posparto en relación con estas enfermedades y, en caso de exposición durante el embarazo, ayuda a la toma de una decisión adecuada por parte del médico tratante.

Si el embarazo no se ha producido, en caso de una determinación serológica negativa de anticuerpos contra rubéola y sin antecedentes documentados de la administración de dos dosis de la vacuna triple viral, debe indicarse la aplicación de esta vacuna en este momento. Se debe tener cuidado de recomendar que evite la fecundación en las cuatro semanas siguientes a la aplicación.³⁶ En el caso que la mujer sea suscep-

tible a la varicela, se aconseja seguir la misma pauta que para la rubéola, pudiendo aplicarse la vacuna contra la varicela en la misma ocasión, por separado en las regiones deltoideas, por vía subcutánea, con las precauciones ya mencionadas para después de su aplicación.³⁶

El uso de cualquier vacuna en la embarazada debe considerarse de manera cuidadosa. El riesgo para el feto en desarrollo, secundario a la administración de vacunas a la madre, es más teórico que real y no se ha reportado en el caso de la administración a la mujer gestante de vacunas inactivadas de virus, bacterias, toxoides, polisacáridos o subunidades proteicas;⁵ sin embargo, no debe administrarse ninguna vacuna durante el primer trimestre del embarazo, con lo que se evita cualquier duda en caso de producirse malformación fetal.³⁷

Aunque no se han evidenciado eventos adversos para la gestación o para el feto en el caso de la administración inadvertida de vacunas de virus vivos atenuados a una mujer embarazada, debe tenerse en cuenta que están contraindicadas durante el embarazo,³⁸ a excepción de la vacuna de poliovirus, que puede recomendarse a la embarazada en situaciones especiales de riesgo.³⁹ Si la mujer embarazada recibe de forma inadvertida alguna de estas vacunas, debe aconsejarse acerca de los riesgos potenciales al feto.

En el Cuadro 6, modificado a partir de las propuestas de Glezen y Alpers,⁴⁰ Munoz y Englund⁵ y del Comité de Práctica Obstétrica de la Asociación Americana de Obstetras y Ginecólogos,³⁸ se especifican las vacunas que deben administrarse durante el embarazo, así como aquellas aplicables en situaciones especiales en que se cumplen los criterios de exposición, riesgo para la madre y el feto y seguridad de la vacuna. En cualquier caso, no debe aplicarse ninguna vacuna durante las primeras 14 semanas del embarazo. Así, pueden administrarse en el embarazo las vacunas de polisacáridos simples frente al neumococo, meningococo y *Haemophilus influenzae*

tipo b, y las vacunas virales atenuadas en contra de la hepatitis B y A, la rabia y la poliomielitis; en caso necesario puede administrarse la vacuna de poliovirus vivos atenuados. Deben seguirse las mismas indicaciones que se utilizarían en ausencia de embarazo.

En caso que la embarazada precise desplazarse de forma inevitable a zonas en las que el riesgo de exposición sea elevado, hay que tener en cuenta que no existe información sobre la seguridad en el embarazo o para el feto de las vacunas frente a la encefalitis japonesa, peste, tifoidea, cólera y fiebre amarilla. Es preferible evitar o retrasar el viaje, ya que ninguna de estas vacunas se recomienda de forma rutinaria, y sólo tras una valoración del riesgo se recomienda su administración.⁴¹

Influenza

La vacuna contra la influenza debe recomendarse a todas las embarazadas, después de las 14 semanas y cuando el segundo o tercer trimestres de la gestación coincidan con el periodo de mayor probabilidad de circulación del virus de la influenza. Las condiciones mórbidas tales como enfermedad cardíaca, enfermedad pulmonar crónica, enfermedad renal crónica, diabetes, anemia grave crónica, o insuficiencia esplénica colocan a la mujer embarazada en un riesgo aumentado de mortalidad y morbilidad por influenza y neumococos.

La influenza se ha relacionado con mayor morbilidad en las embarazadas⁴² y, a pesar de no contar con evidencias sólidas de la efectividad de la vacuna para evitar este exceso de morbilidad en el embarazo, sí se cuenta con evidencia epidemiológica suficiente sobre su seguridad para la madre y el feto,⁵ de la obtención en la gestación de inmunogenicidad similar a la obtenida en mujeres no embarazadas,⁴³ y de la protección que confieren al RN los anticuerpos maternos.⁴⁴ Las variaciones anuales en las cepas de influenza necesitan una reformulación anual de la vacuna. Las embarazadas deben inmunizarse cada temporada de influenza

Cuadro 6

Vacunas indicadas en mujeres embarazadas		
Indicación/vacuna	Riesgo fetal	Observaciones
En todas las embarazadas		
Influenza (vacunas trivalentes de virus fraccionados, subunidades)	Ninguno descrito	Administrar después de la semana 14 a todas las embarazadas en la que el segundo o tercer trimestres coinciden con la estación de influenza. Mismas contraindicaciones y precauciones que en la mujer no embarazada
Toxoide diftérico tetánico (Td)	Ninguno confirmado	Actualizar el esquema. Mismas contraindicaciones y precauciones que en la mujer no embarazada
Situaciones especiales		
Vacunas bacterianas inactivadas		
Meningococo, polisacáridos	Ninguno descrito	Tetravalente (ACYW135); AC o C conjugada
Neumococo 23, polisacáridos	Ninguno descrito	
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b		
Tosferina acelular		
Vacunas víricas inactivadas		
Hepatitis A	Ninguno descrito	Indicación igual que en ausencia de embarazo
Hepatitis B	Ninguno descrito	Indicación igual que en ausencia de embarazo
Rabia	Desconocido	Indicación igual que en ausencia de embarazo
Polio Salk	Desconocido	Indicación igual que en ausencia de embarazo
Vacunas de virus vivos atenuados		
Polio Sabin	Ninguno confirmado	
Contraindicadas		
Triple viral	Ninguno confirmado	Vacunación rutinaria en mujeres susceptibles en el periodo posparto
Varicela	Ninguno confirmado	Altamente recomendable en adultos susceptibles y rutinaria en el periodo posparto
BCG		
Víruela		

(de manera usual de octubre a marzo del año siguiente) con la vacuna de virus muertos reformulada cada año.⁴⁵

Tétanos

La administración de la vacuna antitetánica durante el tercer trimestre del embarazo ha contribuido a reducir las tasas de tétanos puerperal y neonatal, y a disminuir en un tercio las tasas de mortalidad infantil en los países en vías de desarrollo.⁴⁰

La vacuna contra el tétanos está indicada en la embarazada cuando hayan transcurrido 10 años desde la última dosis y no exista constancia documentada de haber recibido al menos cinco dosis de esta vacuna antes de los 16 años a intervalos adecuados (Cuadro 7). La disminución de la inmunidad y la capacidad de respuesta a una dosis de refuerzo dependen del número de dosis de toxoide tetánico recibido, de la edad a la que fueron administradas, y del intervalo entre la serie primaria de tres dosis y las dosis posteriores de refuerzo.

Indicaciones para la vacunación con toxoide tetánico de la embarazada en función de sus antecedentes^a

Vacunas recomendadas	Vacunas recibidas ^b	Durante el embarazo actual	Dosis posteriores ^c
Edad de la última vacunación			
< 24 meses	3 DTP o menos	2 de Tdd	1 de Td
< 5 años	4 DTP	1 de Td	1 de Td
< 14 años	3 DTP y 1 DT/Td	1 de Td	1 de Td
< 14 años	4 DTP y 1 DT/Td	1 de Td	Ninguna
< 17 años	4 DTP + 1 DT a los 4-6 años y 1 Td a los 14-16 años	Ninguna	Ninguna

Modificado de Galazka.⁴⁶^b DTP: difteria, tétanos y pertussis; DT: difteria, tétanos, pediátrica; Td: tétanos, difteria, adultos.^c Intervalo mínimo de un año después de la última dosis administrada durante el embarazo.^d Intervalo mínimo de cuatro semanas.

Si no existe constancia de que la embarazada completó la serie primaria, deben administrarse las dosis necesarias para completarla; en este caso, se administran como mínimo dos dosis, con un intervalo mínimo de cuatro semanas. Debe intentarse que este intervalo sea lo más amplio posible teniendo en cuenta que la segunda dosis debe administrarse entre las semanas 25^a y 32^a del embarazo, con el objetivo de facilitar la protección del RN, ya que la transferencia de anticuerpos entre la madre y el feto se produce con mayor intensidad a partir del tercer trimestre.⁴⁷

Meningococos

Las embarazadas deben inmunizarse con la vacuna para meningococos cuando exista un riesgo sustancial de infección. La vacuna consiste de polisacáridos capsulares bacterianos purificados. Se ha demostrado que la inmunización de embarazadas con una sola dosis de la vacuna con polisacáridos de meningococos A y C induce respuestas adecuadas de anticuerpos, cuando se administraron durante las epidemias, los cuales se transfirieron de forma variable (30 a 40%) por

vía transplacentaria, proporcionando protección a los hijos durante los primeros meses de vida.⁴⁸ La inmunización materna con vacunas cuadrivalentes no se ha relacionado con eventos adversos, ni interferencia con las respuestas del lactante a la inmunización activa.⁴⁹

Neumococos

En el momento actual las vacunas de neumococos son los candidatos más fuertes para su evaluación en países en desarrollo. Existe evidencia de que el neumococo es una causa importante de infecciones serias en la infancia temprana en algunos países en desarrollo⁵⁰ y es probable que la bacteria sea una causa importante de muertes tempranas, aunque esto no se ha comprobado. Cerca de 25% de los casos de enfermedad neumocócica invasiva (neumonía, bacteremia y meningitis) ocurre a una edad antes de alcanzarse niveles protectores de anticuerpos proporcionados por la inmunización rutinaria de los lactantes con la vacuna conjugada. El embarazo no incrementa el riesgo de complicaciones relacionado con infecciones neumocócicas.

Las vacunas de polisacáridos de neumococos administradas a mujeres durante el tercer trimestre han sido

seguras para las embarazadas y sus productos, confiando cantidades modestas de anticuerpos circulantes al lactante.³³ La inmunización pasiva de los lactantes a través de la administración de inmunoglobulina de polisacáridos de neumococos y la transferencia de anticuerpos en leche materna de mujeres inmunizadas en el puerperio reduce la frecuencia de otitis media.⁵¹ Las vacunas conjugadas de neumococos proporcionan respuestas de anticuerpos más elevados en adultos que la vacuna de polisacáridos. La transferencia de más anticuerpos a los hijos de madres inmunizadas durante el embarazo sería ventajosa, pero las vacunas conjugadas disponibles ofrecen cobertura con menos serotipos de neumococos que la vacuna de polisacáridos autorizada. La inmunización materna con vacuna de polisacáridos seguida de la inmunización rutinaria del lactante con vacunas conjugadas proporciona protección más amplia y prolongada.

Las condiciones detectadas en mujeres en edad reproductiva donde estaría indicada la vacunación con neumococos incluyen enfermedades crónicas cardiovasculares o pulmonares, enfermedades hepáticas, síndrome nefrótico o insuficiencia renal crónica, diabetes mellitus, asplenia anatómica o condiciones tales como anemia de células falciformes y pacientes que reciben terapia a largo plazo con esteroides.⁵²

Haemophilus influenzae tipo b

Las vacunas para *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) son el modelo de protección de lactantes de enfermedades bacterianas a través de la inmunización materna. Se ha demostrado que las vacunas del polisacárido poli-ribosil-ribitol fosfato (PRP) aplicadas a embarazadas en el tercer trimestre del embarazo son seguras y bien toleradas.⁵³ Recientemente se ha comprobado que las vacunas conjugadas son seguras y bien toleradas por las embarazadas.⁵⁴ En estos estudios, se encontró que las vacunas conjugadas de Hib inducen de manera preferente la producción

de anticuerpos IgG1 y confieren concentraciones más elevadas de anticuerpos al lactante que las vacunas de polisacáridos.

Tosferina acelular

Hasta 35% de los casos reportados de tosferina ocurren en los niños menores de seis meses de edad, con una proporción sustancial en los menores de tres meses de edad. La mayoría de las muertes ocurren en el primer mes de vida y la fuente de infección en muchos niños es de origen materno.⁵⁵ Las vacunas de pertussis acelulares disponibles más recientes, que pueden usarse en combinación con los toxoides de difteria-tétanos, contienen inmunógenos derivados de *Bordetella pertussis* y no contienen endotoxina. Las vacunas acelulares de pertussis pueden considerarse para la inmunización de niños mayores y adultos cuando se combinan con los toxoides de difteria-tétanos (Td). Para prevenir la enfermedad en niños muy pequeños, podría aplicarse una inmunización de refuerzo a las mujeres durante las visitas prenatales.

Hepatitis viral

Los lactantes y niños pequeños que adquieren la infección por virus de la hepatitis B (HBV) están en un riesgo mayor de enfermedad grave y muerte debido a enfermedad hepática crónica que los adultos. La transmisión vertical durante el periodo perinatal ocurre en neonatos nacidos de madres positivas para el HBsAg y hasta 90% de estos niños desarrollan infección crónica. En áreas altamente endémicas, los hijos nacidos de madres positivas para HBsAg están también en un riesgo elevado para la transmisión horizontal y adquisición de infección crónica por el VHB durante sus primeros cinco años de vida.

En la actualidad se recomienda que las embarazadas se sometan a un tamizaje prenatal para el antígeno de superficie de hepatitis B debido al alto riesgo de transmisión al producto en el momento cercano al parto

y la disponibilidad de agentes inmunoproliféricos efectivos para administrarse al neonato poco después de su nacimiento para evitar tal transmisión. Si se encuentra que una mujer embarazada es negativa para el antígeno de superficie de hepatitis B, pero tiene un riesgo elevado de infección, debe considerarse la vacunación. Las mujeres con riesgo más elevado incluyen aquellas que trabajan en el área de la salud, se someten a tratamientos en una unidad de hemodiálisis, se exponen a sangre, o son contactos intradomiciliares de pacientes en hemodiálisis o conocidos como portadores de hepatitis B. Otras mujeres con riesgo son aquellas con antecedentes de enfermedad hepática, rechazos como donadoras de sangre, transfusiones múltiples de sangre, usuarias de drogas, múltiples episodios de infecciones de transmisión sexual, o que trabajan o residen en instituciones para discapacitados mentales.

Las vacunas de DNA recombinantes autorizadas en la actualidad contienen la proteína HbsAg, son seguras e inducen una respuesta de anticuerpos protectores a largo plazo en más de 90% de los adultos. No se han observado eventos adversos en el desarrollo del feto en las embarazadas vacunadas y los lactantes se benefician de la protección de anticuerpos adquiridos de manera pasiva.

La transmisión del virus de hepatitis A (HAV) de una madre a su hijo es rara. Se recomienda inmunización posexposición con la vacuna de VHA en adultos. Aunque son limitados los datos seguros en embarazadas, se considera que el riesgo para el feto es bajo o inexistente debido al empleo de proteínas virales purificadas inactivadas empleadas en las vacunas.

Poliovirus

Aunque existe un riesgo teórico de efectos adversos de la inmunización por IPV u OPV, no existe evidencia a la fecha de que los hijos de madres inmunizadas tengan una frecuencia aumentada

de cualquier evento adverso. No se recomienda la inmunización de rutina en adultos, pero sí se recomienda la inmunización con IPV u OPV de las embarazadas en riesgo elevado por exposición endémica o epidémica de acuerdo a los lineamientos de la Academia Americana de Pediatría.

VACUNACIÓN EN EL PUERPERIO

Este momento debe aprovecharse para corregir las deficiencias detectadas durante los cuidados prenatales que repercutieron sobre las enfermedades prevenibles por vacunación. La lactancia no supone ninguna contraindicación para la administración de vacunas necesarias y la aplicación de vacunas atenuadas o inactivadas no afecta la seguridad de la madre o el lactante.⁵⁶ Las vacunas de virus vivos se replican en la madre pero no se ha demostrado su excreción en la leche materna, a excepción del virus de la rubéola, aunque en este caso el virus no suele infectar al lactante, y en caso de producirse la infección es por virus atenuados y no afecta la respuesta del lactante a la vacunación posterior.⁵⁶

Es recomendable determinar la prevalencia de susceptibilidad a infecciones prevenibles por vacunación, debido a la acumulación de casos susceptibles a rubéola y varicela. Es necesario introducir en los cuidados puerperales habituales la revisión del estado inmunitario de la mujer y su pareja, y en las visitas posteriores aconsejar la administración de las vacunas necesarias, en especial las de virus vivos atenuados contraindicadas durante el embarazo. Asimismo, en caso de precisar un refuerzo de vacuna antitetánica, es el mejor momento para administrar una dosis de DTPa (difteria, tétanos, pertussis acelular), con lo que se actúa sobre el papel transmisor del adulto joven y se evitan cuadros de gravedad de la tosferina en los primeros meses de la vida.⁵⁷

La sangre o derivados sanguíneos recibidos en las primeras seis semanas de la inmunización de virus vivos pueden interferir con su efectividad. Una excepción

a esto es la inmunoglobulina RhD; aunque en teoría podría interferir con la inmunización, el volumen administrado de manera usual es demasiado pequeño y nunca se ha documentado su interferencia. Aunque la inmunización parezca efectiva, la infección natural puede ocurrir de forma ocasional.⁵⁸

VACUNAS EN INVESTIGACIÓN DURANTE EL EMBARAZO

Estreptococo del grupo B

El estreptococo de grupo B (SGB) es un patógeno frecuente en otros países durante el periodo neonatal y la causa más común de enfermedad invasiva en los niños menores de tres meses de edad. Sin embargo, en México la colonización de mujeres en edad reproductiva por esta bacteria es baja y no representa un problema de salud pública. De cualquier manera, es importante considerar que también son susceptibles a la infección durante el embarazo.⁵⁹ Una vacuna multivalente para el SGB sería ideal para proporcionar protección contra la enfermedad tanto para la madre como para su hijo, causada de manera más común por los serotipos Ia, Ib, II, III y V. A pesar del éxito de los antibióticos profilácticos durante el parto en la reducción de la incidencia de infecciones neonatales de inicio temprano por SGB, el impacto de la inmunización materna sería más elevado de manera potencial y podría disminuir la necesidad de la profilaxis antimicrobiana y sus riesgos, en aquellos países donde el SGB es endémico.

Virus sincitial respiratorio (VSR)

El virus sincitial respiratorio (VSR) es la causa más importante de enfermedad respiratoria en niños pequeños a nivel mundial.⁶⁰ La mayoría de los niños hospitalizados (arriba de 75%) son menores de seis meses de edad y alrededor de la mitad son menores de tres meses de edad. Los esfuerzos para prevenir la enfermedad grave por VSR deben dirigirse durante

estos primeros meses de vida. Existe evidencia actual de que la protección es conferida por anticuerpos específicos para VSR, y se ha demostrado que los niveles elevados de anticuerpos maternos transferidos protegen de la enfermedad grave por VSR.⁶¹

Si las mujeres son inmunizadas durante el embarazo, estas vacunas de VSR pueden proporcionar protección al neonato y lactante a través de anticuerpos neutralizantes adquiridos en forma pasiva. Después de la inmunización materna, las vacunas vivas atenuadas podrían usarse en niños mayores, cuando son más aptos para responder de manera adecuada a la vacuna. En los estudios clínicos de mujeres saludables en el puerperio, se ha encontrado que la vacuna de subunidades PFP-2 es poco reactogénica, inmunogénica en 90% de los receptores, e induce de manera preferente anticuerpos antiproteína F de la subclase IgG1. Se han detectado también anticuerpos del tipo IgG e IgA a la proteína F en la leche materna.

Vacunas nuevas y futuras

Muchas vacunas activas nuevas están en proceso de desarrollo. Es poco probable que algunas de ellas, por ejemplo, la vacuna de citomegalovirus vivos atenuada, se consideren seguras para su uso durante el embarazo, excepto en algunas circunstancias inusuales. Otras pueden ser útiles en situaciones especiales, por ejemplo, la vacuna de paludismo antes de un viaje necesario a un área endémica. Se están desarrollando otras vacunas, como la de virus parainfluenza-3, herpesvirus⁶² y virus de inmunodeficiencia humana, en un intento de lograr el paso transplacentario de anticuerpos protectores maternos al feto o al recién nacido. Las vacunas combinadas también son candidatas potenciales para su uso durante el embarazo, lo que haría posible aumentar el número de enfermedades cubiertas con un número pequeño de inmunizaciones.

RIESGOS RELACIONADOS CON LA INMUNIZACIÓN MATERNA E INMUNIZACIÓN DE MUJERES EN EDAD REPRODUCTIVA

La vacunación de embarazadas para proteger tanto a la madre como a su hijo se ha practicado en Estados Unidos desde finales de 1950 e inicios de 1960, con un excelente registro de seguridad. Muchas de las vacunas que se usan de forma extendida en la actualidad se mencionan en el Cuadro 8.⁶³ Estas vacunas están indicadas cuando una mujer embarazada anticipa una exposición a una infección natural específica. El uso mayor ocurrió antes de 1966, en un periodo cuando la inmunización tanto con la vacuna de la influenza como de poliovirus estaba recomendada durante el embarazo. La seguridad de este procedimiento se documentó en el gran Proyecto Perinatal Colaborativo (CPP), patrocinado por el Instituto Nacional de Desórdenes Neurológicos y de Comunicación. El CPP reclutó más de 50 000 embarazadas entre 1959 y 1965. Todas las exposiciones fueron registradas durante cada embarazo, se detallaron los eventos del parto y puerperio, y todos los neonatos fueron seguidos hasta los siete años de edad para búsqueda de malformaciones, alteraciones auditivas, u otros problemas. Más de 9 000 dosis de vacunas se administraron a las mujeres durante los primeros cuatro meses del embarazo. El riesgo estandarizado de discapacidad para los recién nacidos fue de 1.04. Por lo tanto, los agentes inmunizantes como grupo no proporcionaron evidencia de estar relacionados con los desenlaces principa-

les del estudio. La vacuna de uso más común fue la vacuna de poliovirus inactivados (IPV) y en segundo lugar, la de la influenza.

Las vacunas actuales son menos reactogénicas (menor probabilidad de causar reacciones adversas), más inmunogénicas, y mejor estandarizadas que las vacunas de aquella era. Los ensayos clínicos controlados efectuados más recientemente han demostrado que las vacunas inactivadas son bien toleradas y con efectos reactogénicos mínimos.^{33,54}

Más aún, la inmunización activa de lactantes con vacunas administradas a sus madres cuando ellos aún estaban *in utero* no condicionó tolerancia. Los hijos de mujeres que recibieron vacunas han desarrollado respuestas consistentes a la inmunización activa que resultaron comparables con los hijos de aquellas madres que no fueron vacunadas.⁵⁴ Las vacunas inactivadas administradas durante el tercer trimestre del embarazo no poseen un riesgo conocido para la mujer o su feto.

Aunque la mayoría de las vacunas autorizadas en la actualidad en Estados Unidos de Norteamérica no están indicadas para su uso durante el embarazo, dependiendo de la vacuna, los programas de vacunación incluyen con frecuencia a embarazadas. Por ejemplo, se recomienda que las embarazadas en riesgo de consecuencias serias de enfermedad neumocócica o influenza reciban las vacunas de polisacáridos de neumococos y de influenza inactivadas en su segundo y tercer trimestre de embarazo. Además,

existe cierto número de vacunas incluyendo hepatitis A y B o vacunas de meningococos para la inmunización de embarazadas en caso de exposición endémica o epidémica. El enfoque general tomado por el Comité Consultor para Prácticas de Inmunización (ACIP, por sus siglas en inglés) es que el beneficio de la vacunación entre embarazadas de manera usual contrapesa el riesgo de efectos adversos potenciales en la madre o su producto en desarrollo cuando: a) el riesgo de la exposición es elevado, b) la infección posee un riesgo especial a la madre y el feto, y c) es poco probable que la vacuna cause daño. Las vacunas de virus vivos por lo general están contraindicadas en embarazadas debido al riesgo potencial de transmisión del virus vacunal al feto.

No existe evidencia documentada a la fecha de efectos tóxicos en humanos causados por el uso de las vacunas aprobadas en la actualidad para su aplicación. Sin embargo, cuando se evalúa la seguridad preclínica y clínica de una vacuna preventiva, deben tomarse en cuenta consideraciones regulatorias, no sólo experiencias previas, sino también aspectos teóricos. Por lo tanto, un producto se presume seguro hasta que se ha probado de manera directa usando los métodos de pruebas preclínicas bien diseñadas de los ensayos clínicos.

En la actualidad, a menos que la vacuna esté indicada de manera específica para la inmunización materna, no se han recolectado datos en relación con la seguridad de la vacuna en embarazadas durante la fase de prelicitación. Sin embargo, dado que más mujeres con potencial reproductivo participan en ensayos clínicos, así como el desarrollo de nuevas vacunas para adolescentes y adultos, existe una preocupación creciente para la exposición no intencionada del embrión/feto antes de disponer de la información en relación con el riesgo potencial contra el beneficio de la vacuna. Además, es probable que el uso de vacunas autorizadas en mujeres en edad reproductiva condicione la exposición inadvertida de las embarazadas y sus fetos. Considerando que más de la mitad de los

embarazos son no programados, es poco probable que se pueda evitar la exposición a una vacuna antes de diagnosticarse este estado.⁴

Los riesgos potenciales involucrados en los programas de inmunización prenatal incluyen los eventos adversos causados por los constituyentes de los productos vacunales (por ejemplo, adyuvantes, preservadores, estabilizadores), y la actividad biológica inherente de los antígenos, así como los eventos adversos potenciales causados por la respuesta inmunológica inducida por la vacuna. Aunque la exposición al antígeno de la vacuna puede ser muy corta, la respuesta inmunológica materna inducida es probable que persista y existe cierta preocupación que puede afectar el desarrollo del feto, así como el de su sistema inmunológico, lo que podría ocasionar anomalías congénitas o funcionales. Más aún, la modulación inmune en la madre causada por la vacunación durante el embarazo en teoría podría tener una influencia adversa en el desenlace del embarazo. Además, en la actualidad existe una amplia gama de vacunas en ensayos clínicos incluyendo vacunas de vectores vivos atenuados, vacunas de DNA recombinante, antígenos vacunales conjugados a proteínas acarreadores, y vacunas conjugadas. Éstas están formuladas a menudo con novedosos adyuvantes, excipientes, estabilizadores y preservadores y pueden administrarse por nuevas rutas de administración. Para algunos de estos productos existe muy poca experiencia preclínica o clínica. Muchos de estos productos están indicados para adolescentes y adultos incluyendo mujeres en edad reproductiva subestimando la necesidad de un abordaje más sistemático para desarrollar evaluaciones de toxicidad.

Consideraciones regulatorias: aspectos preclínicos

Hasta hace poco, unas cuantas o ninguna de las vacunas autorizadas habían sido probadas para documentar toxicidad en reproducción/ desarrollo en animales

Cuadro 8

Vacunas recomendadas para mujeres con probabilidad de exposición a patógenos endémicos o epidémicos

- Vacuna conjugada de *Haemophilus influenzae* tipo b
- Vacuna inactivada de hepatitis A
- Antígeno de superficie de hepatitis B
- Vacuna de polisacáridos de meningococo
- Vacunas de poliovirus –inactivada o atenuada
- Vacuna de células diploides de la rabia
- Vacuna de la fiebre amarilla

antes de su uso en humanos. Sin embargo, hay cierta preocupación de que no existan datos para determinar el riesgo del desarrollo en embarazadas o en edad reproductiva al momento de su licitación. Por lo tanto, los estudios de desarrollo de toxicidad en modelos animales ofrecen un enfoque para identificar los peligros potenciales en el desarrollo. Este enfoque parece justificarse como: a) la población blanco de vacunas incluye con frecuencia mujeres en sus años reproductivos que pueden llegar a embarazarse durante el tiempo de la vacunación, b) los clínicos confrontan situaciones donde la inmunización de las embarazadas puede ser apropiada, por ejemplo, cuando se piensa que las mujeres están en un riesgo mayor de complicaciones de una enfermedad prevenible por vacunación (por ejemplo, influenza), y c) las etiquetas de las vacunas deben traer una declaración de uso durante el embarazo.

Consideraciones regulatorias: aspectos clínicos

La inmunización de las embarazadas presenta aspectos únicos, debido a que no sólo es importante documentar la seguridad y eficacia en la mujer embarazada, sino también en su producto. Por lo tanto, cualquier recomendación para usar una vacuna en las embarazadas requiere datos de estudios de seguridad a gran escala para asegurar que no se detectan complicaciones durante el embarazo y/o parto. Debe considerarse que puede no ser posible descartar todos los eventos adversos posibles en la etapa de prelicitación. Sin embargo, los eventos adversos que deben consignarse en la madre incluyen aborto, parto prematuro, sangrado uterino, preeclampsia/eclampsia, coriamnionitis, otras infecciones y otras complicaciones del embarazo. En el producto, los eventos adversos de interés pueden incluir muerte neonatal, prematuridad, bajo peso al nacimiento, infecciones neonatales/sepsis, así como complicaciones neonatales que deben evaluarse al admitirse a una unidad de cuidados intensivos neonatales. Los eventos adicionales

de interés que pueden ocurrir incluyen malformaciones congénitas y defectos funcionales (por ejemplo, alteración auditiva/discapacidad de aprendizaje). Los expedientes maternos de las visitas prenatales deben ser evaluados por el personal del estudio, para detectar complicaciones durante el embarazo o el parto. Las reacciones sistémicas específicas del embarazo deben solicitarse para evaluar una posible relación con la vacuna (por ejemplo, contracciones uterinas, cambios en los movimientos fetales, sangrado o descarga vaginal). Las evaluaciones de los parámetros hematológicos, química sanguínea y exámenes de orina al momento basal y de manera periódica después de la vacunación debe considerarse para evaluar toxicidad. Las reacciones locales y sistémicas que sean moderadas o graves deben evaluarse clínicamente.

La forma de consentimiento debe establecer en forma clara la experiencia con esta vacuna, por ejemplo, si la vacuna ha sido o no probada en embarazadas, y en caso afirmativo, el número de embarazadas vacunadas y las descripciones y frecuencias de cualquier experiencia adversa observada. Un entendimiento claro de este punto es esencial para el consentimiento informado.

Para ciertas vacunas, existe preocupación de que la inmunización de embarazadas pueda interferir con la habilidad del producto para montar una respuesta inmune activa para el mismo antígeno o uno relacionado con la vacuna. Esto puede evaluarse con base en caso por caso en los estudios de inmunogenicidad clínica en neonatos nacidos de madres que han sido inmunizadas con la vacuna. Además, el niño debe seguirse al menos seis a 12 meses después del nacimiento para crecimiento y desarrollo normal.

CONCLUSIONES

En resumen, la inmunización materna promete prevenir enfermedades infecciosas durante el periodo de mayor vulnerabilidad para los lactantes. Aun-

que los anticuerpos adquiridos de forma pasiva de la madre al feto podrían suprimir la respuesta a la inmunización activa en la infancia temprana, no afectan el cebamiento para un refuerzo posterior. No existe evidencia del desarrollo de tolerancia después de la inmunización durante el embarazo después de la vacunación con antígenos polisacáridos, antígenos proteicos o antígenos conjugados a proteínas. En potencia millones de vidas podrían salvarse mediante la inmunización materna como se ha demostrado con la implementación del programa ampliado de inmunizaciones en todo el mundo. Los esfuerzos de extender los regímenes de cuidados clínicos a áreas desprotegidas del mundo ace-

lera el proceso de protección. La inmunización materna con vacunas inactivadas administradas en el tercer trimestre del embarazo no representa riesgos conocidos y es un método eficiente de atacar enfermedades infecciosas potencialmente prevenibles por vacunación. Según se disponga de más vacunas candidatas para su aplicación durante el embarazo, debe prestarse mayor atención en la búsqueda de amenazas en el desarrollo antes de su uso en humanos. Es importante no sólo evaluar la seguridad y eficacia en embarazadas, sino también en sus hijos. Cualquier recomendación de uso de una vacuna en embarazadas requiere datos de estudios de seguridad a gran escala.

Dr. Alejandro Eduardo Alemán Valdés

INTRODUCCIÓN

Existen en la etapa perinatal algunas circunstancias que se apartan de la "normalidad", es decir, neonatos que sin ser poco frecuentes, pueden ser considerados fuera del grupo de recién nacidos sanos y que por lo tanto requieren consideraciones especiales para integrarlos lo mejor posible a esa normalidad; en lo que se refiere a estos casos especiales el grupo más grande es el de los neonatos prematuros (Por esta razón se trata en un capítulo especial), otro grupo que ha mostrado un incremento en fechas recientes es el de neonatos adoptados o inmigrantes, el niño vacunado de manera incorrecta también merece nuestra atención, así como otros grupos ya conocidos como parte de los casos especiales: el neonato con infección por virus de la inmunodeficiencia humana, el niño inmunocomprometido, el niño con enfermedad crónica y el niño viajero entre otros, en todos estos niños se trata de disminuir riesgos por la enfermedad y por el mismo proceso de vacunación.

VACUNACIÓN EN NIÑOS INMIGRANTES Y ADOPTADOS

En la valoración inicial de los niños adoptados e inmigrantes una de las dudas que se plantea es la de asegurar una correcta protección ante las enfermedades prevenibles por vacunación. Cuando estos niños llegan sin documentos en los que se reflejen las vacunas administradas, las declaraciones verbales no deben ser consideradas como pruebas de vacunación. La Academia Americana de Pediatría recomienda aceptar como válidos los documentos de vacunación aportados si las vacunas, fechas de administración, número de dosis, intervalos entre dosis y edad del

niño al recibir las vacunas, son comparables a los esquemas recomendados.¹

Derivado de lo anterior las recomendaciones generales para niños inmigrantes o adoptados son las siguientes:

Los niños que no aporten documento de vacunas o éste no cumpla con los requisitos exigibles en cuanto al número de dosis, intervalo entre las mismas o edad del niño al recibir las vacunas, deberá iniciar el esquema vigente en el país.

En los niños con documentos adecuados existen varias posibilidades:

- Aceptar como válida la documentación y completar el esquema vigente.
- Hacer serología de los antígenos vacunales y aceptar como válidas las vacunas para las cuales el niño dispone de anticuerpos protectores.
- Ignorar la documentación aportada y vacunar al niño siguiendo el esquema completo vigente.

De las tres posibilidades se acepta como norma general que las vacunas registradas en documentos de vacunación son consideradas como válidas, independientemente del tiempo transcurrido desde la última dosis, sin ser necesario reiniciar el esquema de vacunación completo.¹

Recomendaciones

- Si sólo recibieron vacuna antisarampión, es recomendable aplicar la triple viral.
- Un grupo en especial de riesgo para padecer y luego contagiar la hepatitis A, son los hijos de inmigrantes que visitan a sus familiares y conviven con ellos en sus países de origen. Ante esta situa-

ción se deben vacunar contra la hepatitis A, a partir de los 12 meses de edad.

- En niños inmigrantes de países donde la tasa de hepatitis B es elevada, se recomienda realizar serología para descartar la infección y sólo proceder a la vacunación en los susceptibles.
- En niños inmigrantes o adoptados sin documentación vacunal, iniciar el esquema completo de vacunación.
- Todos los niños de este grupo mayores de 12 meses deben recibir una dosis de vacuna triple viral.
- Iniciar vacunación con vacunas no incluidas en algunos esquemas de vacunación, como meningococo C, *Haemophilus influenzae* tipo b, neumococo y varicela.
- En caso de niños inmigrantes el diagnóstico clínico de una enfermedad inmunoprevenible en el país de origen no debe ser aceptado como evidencia de inmunidad.
- Hay que tomar en cuenta que pese a las altas coberturas vacunales existentes en nuestro país, que oscila entre 95 y 97%, sigue existiendo un pequeño porcentaje de sujetos no protegidos ante enfermedades inmunoprevenibles, bien por falta de administración de vacunas o bien por falta de respuesta a las mismas. La llegada de niños procedentes de otros países, sin protección serológica ante estas enfermedades que se suman al grupo de susceptibles lo que puede favorecer la circulación de agentes infecciosos importados por una tercera persona y ello dar lugar a epidemias y esto apoya la necesidad de establecer pautas adecuadas de vacunación en la población inmigrante que llega a nuestro país.¹⁻³

VACUNACIÓN EN NIÑOS INFECTADOS POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)

La prevención de infecciones mediante la administración de vacunas es uno de los pilares en el manejo

de los niños con infección por VIH. Ellos tienen una incidencia comparativamente mayor que el adulto de infecciones por bacterias cápsulas como neumococo, *Haemophilus influenzae* tipo b, *salmonella* sp, etc., esta mayor susceptibilidad se debe a que su sistema inmunológico se afecta por la acción del VIH antes de que haya adquirido la capacidad para responder a los antígenos polisacáridos. La capacidad para responder a los antígenos proteicos está bien conservada de manera relativa durante el primer año de vida, pero a partir del segundo se altera en forma rápida y se producen respuestas subóptimas o nulas. Por esta razón, en estos niños, el calendario vacunal debe completarse de manera rápida.⁴

En la actualidad la mayoría de los niños infectados por VIH residentes en México se encuentran con tratamiento antirretroviral con buen control virológico e inmunológico. La mayoría reciben en forma adecuada las vacunas correspondientes para su edad. Sin embargo, estos pacientes, aun con buen control inmunológico, presentan riesgo incrementado de padecer enfermedades infecciosas inmunoprevenibles, por lo que debe optimizarse al máximo el calendario de vacunación oficial y agregar las vacunas adicionales recomendadas, así como a sus convivientes.⁵

En la Norma Oficial Mexicana para la prevención y control de la infección por VIH se establece lo siguiente:

- Niño asintomático: Debe recibir las vacunas que un niño normal de la misma edad, como se señala en la Cartilla Nacional de Vacunación modificada de acuerdo a la Guía para la Atención Médica de Pacientes con Infección por VIH/SIDA en Consulta Externa y Hospitales vigente, emitida por la Secretaría de Salud.
- Niño con estado, inmunosupresión grave o ambos: No Debe aplicarse BCG. No debe aplicarse triple viral (sarampión, rubéola, parotiditis), o la monovalente (antisarampión). Se debe vacunar contra *Haemophilus Influenzae* tipo b (Hib) y neumococo.

- Niños asintomáticos o con sintomatología leve, sin inmunosupresión grave y con número de CD4 igual o mayor a 25%, se recomienda aplicar la vacuna contra la varicela (Cuadro 9).⁵

Recomendaciones

- El esquema de vacunación en estos niños hay que completarlo con rapidez en los primeros meses de vida, antes de que su sistema inmunitario se deteriore.
- Vacunas de microorganismos vivos: La vacuna antipolio atenuada está contraindicada de manera formal, se utilizará siempre la vacuna inactivada, en el niño y en sus familiares por la posibilidad de diseminar el virus en su entorno. La vacuna triple viral debe administrarse si los linfocitos CD4 > 25%, aunque hay autores que ponen el límite en CD4 > 15%, la primera dosis a los 12 meses y aplicar la segunda con un intervalo de 4 semanas. La vacuna de la varicela está indicada por la gravedad de la infección producida por el virus varicela-zóster. Se utilizará una segunda dosis separada 3 meses de la primera. Está contraindicada si los linfocitos CD4 > 25%, la vacuna BCG no debe administrarse en niños sintomáticos, los asintomáticos pueden vacunarse, si el riesgo es alto.
- Vacunas de microorganismos muertos. No están contraindicadas en la infección VIH sintomática o asintomática. La vacuna contra la influenza es recomendada a partir de los 7 meses, y se debe

revacunar cada año. La vacuna neumocócica está indicada en todos los niños. Se administrará la VNC-7v, según calendario normal, seguida a partir de los 2 años de la vacunación polisacárida 23-valente.

- El niño con infección VIH puede tener el calendario de vacunación que se muestra en el Cuadro 10.

Los niños nacidos antes de la llegada del tratamiento antorretroviral de gran actividad (TARGA), que fueron vacunados con niveles bajos de CD4, no consiguen respuesta protectora ni memoria inmunológica, y el TARGA no va a restaurar la respuesta previa a las vacunas. Además, la restauración de la inmunidad tras el TARGA no es total, de forma que aunque se mejora la respuesta a las vacunas, su inmunogenicidad sigue siendo menor que en los niños sanos, incluso aunque alcancen cifras normales de linfocitos CD4. La proporción de niños que alcanzan títulos protectores es variable, dependiendo del tipo de vacunas, de la recuperación inmune y de la supresión de la actividad viral.

Después de la administración de vacunas inactivadas, entre 45 y 100% de los niños alcanza niveles protectores de anticuerpos; sin embargo, el título de anticuerpos vacunales en estos niños disminuye más rápido que en la población en general, es probable que sea como resultado de una disminución de la vida media de las células plasmáticas y de la persistencia de algunas alteraciones funcionales en las células B. Esto

Cuadro 10

Calendario de vacunación en el niño con infección por virus de la inmunodeficiencia humana

Edad	Vacunas
Nacimiento	HB (1)
1 mes	HB
2 meses	DPTa/DTPe (2), Polio Inactivada, Hib (3), VNC7 (4) MCC (5)
4 meses	DPTa/DTPe, Polio Inactivada, Hib, VNC7, MCC
6 meses	DPTa/DTPe, Polio Inactivada, Hib, HB(6), VNC7, MCC
12 meses	Triple viral, varicela (7)
13 meses	Triple viral (2ª dosis) (8)
15 meses	DTPa, polio inactivada, Hib, varicela
24 meses	Neumocócica 23 valente (9)
4-6 años	DTPa, Polio Inactivada
14-16 años	Td (10)
Anualmente	Influenza (11)

Fuente: Fernandez Ibieta Maria et Al, HIV infected children Vaccination coverage and safety in a western European Cohort: a retrospective study, International Journal of STD et AIDS 2007; 18: 470-5

- HB: Hepatitis B
- DTPa: Toxoides diftérico y tetánico y tosferina acelular. DTPe Toxoides diftérico y tetánico y tosferina de células completas
- Hib: *Haemophilus influenzae* tipo b
- VNC7: Vacuna neumocócica conjugada heptavalente
- MCC: Meningitis conjugada
- Se determinarán títulos anti Hbs 2-3 meses después de la tercera dosis. Si el paciente no seroconvierte, se administrarán 3 dosis más
- Se administran dos dosis, a los 12 y a los 15 meses, respectivamente, a los niños asintomáticos o levemente sintomáticos CD4 > 25%
- El niño no debe recibir gammaglobulina endovenosa durante los 6 a 10 meses, anteriores a la vacunación. Esta segunda dosis puede retrasarse hasta los 6 años si el niño mantiene buena función inmune
- Se recomienda revacunar 3-5 años después. La mejor protección se consigue con pautas que utilizan la vacuna neumocócica de 23 polisacáridos y la vacuna neumocócica conjugada heptavalente
- Td: Toxoides diftérico y tetánico
- En niños mayores y durante la campaña vacunal

Cuadro 9

Grados de inmunosupresión en los niños con infección VIH según número absoluto y porcentaje de CD4, según la clasificación de los CDC

Categoría Inmunosupresión	< 12 MESES		1 a 5 AÑOS		> 6 años	
	CD4	%	CD4	%	CD4	%
Ausente	> 1500	> 25	> 1000	> 25	> 500	> 25
Moderada	750 a 1499	15 a 24	500 a 999	15 a 24	200 a 499	15 a 24
Grave	< 750	< 15	< 500	< 15	< 200	< 15

Fuente: Groos PA, et al. Quality standard for the enumeration of CD4+ lymphocytes in adult and adolescents infected with human immunodeficiency virus. Clin. Infect Dis 1995;21 (Suppl 1):S126-S1276

significa que un título adecuado no garantiza la protección a largo plazo. Un porcentaje variable de los niños que han perdido los anticuerpos, responden a una nueva dosis de vacunas.

Todo sugiere que la revacunación después de iniciar el TARGA puede ser útil para aumentar la protección en algunos niños; protección que muchos de ellos alcanzarán, pero que en una proporción significativa,

perderán en los años siguientes. Se desconoce cuál es el momento óptimo para reiniciar la revacunación, pero es recomendable llevarla a cabo a los 6 meses de que se haya normalizado la cifra de linfocitos CD4 según la edad del niño, para dar tiempo a que se recupere la función de estas células, y cuando se haya conseguido la supresión de la carga viral. Tampoco se sabe qué esquema de vacunación es el óptimo y si es suficiente con administrar dosis de refuerzo de

las vacunas que el niño ha recibido antes del TARGA o revacunar al niño completamente, de acuerdo a su edad. En cualquier caso, ni siquiera la revacunación asegura la protección a largo plazo, por lo que se recomienda monitorizar niveles de anticuerpos en forma periódica y administrar dosis de refuerzo si se necesitan.^{1,4,8}

Efectos de la vacunas en la progresión de la enfermedad por el VIH

Un hecho importante en la patogénesis de la infección por el VIH es que la activación de los linfocitos CD4 cuando responden a estímulos antigénicos facilita la replicación viral. Por ello, en forma inicial, surgió la preocupación de que las inmunizaciones pudieran dar lugar a un incremento de la carga viral. Algunos estudios han demostrado que tras la vacunación antigripal se produce un aumento de la carga viral, pero este aumento es transitorio y a las 6 a 8 semanas la carga viral vuelve a la situación basal. En otros estudios, con las vacunas neumocócicas conjugadas o de polisacáridos puros no se ha detectado ningún efecto en la carga viral. Además está bien demostrado que las vacunas no producen ningún descenso en las cifras de linfocitos CD4 ni facilitan la progresión del SIDA.^{1,4}

VACUNACIÓN EN EL NIÑO INMUNOCOMPROMETIDO

El número de pacientes inmunocomprometidos esta aumentado de manera progresiva como consecuencia de la mayor supervivencia de los pacientes con cáncer que son tratados con quimioterapia, el incremento de los trasplantes de órganos sólidos y de progenitores hemopoyéticos, la infección por VIH y los tratamientos inmunomoduladores utilizados en diversas enfermedades inflamatorias o autoinmunes. Todos estos pacientes tienen un riesgo más alto que la población general de padecer infecciones no sólo más frecuentes sino también mucho más graves. La correcta inmunización de estos niños es primordial,

aunque muchas veces no es posible llevarla a cabo durante los momentos de mayor riesgo.

El grado de inmunodepresión puede variar de leve, incluso insignificante, hasta grave y puede ir cambiando con el tiempo, requiriendo de abordaje dinámico. Durante la inmunosupresión, la respuesta a todas las vacunas es incompleta, tanto en la media geométrica de los anticuerpos como en el porcentaje de individuos que alcanza el nivel protector de los mismos. Por lo anterior la vacunación se debe llevar a cabo en el momento en que se prevea la máxima respuesta inmune con el menor riesgo. Por la misma razón, se recomienda verificar, siempre que sea posible, la respuesta vacunal mediante serología. A veces es necesario, en base a esto, administrar dosis de refuerzo.

Las vacunas inactivas se administran, cuando es factible, al menos dos semanas antes de iniciar la inmunosupresión para dar tiempo a que el sistema inmunológico desarrolle las respuestas inmunes adecuadas. Con algunas excepciones, las vacunas vivas atenuadas están contraindicadas en estos pacientes. Se recomienda que su aplicación se haga, al menos, 4 semanas antes del inicio de la inmunosupresión, y no se deberían nunca administrar en las dos semanas previas.^{1,3}

Se considera inmunosupresión intensa la que se produce en las siguientes circunstancias:

- Quimioterapia de inducción o consolidación del cáncer.
- Inmunodeficiencia combinada grave.
- Los dos meses siguientes a una trasplante de progenitores hematopoyéticos.
- La existencia de enfermedad de injerto contra huésped.
- Infección por VIH con un porcentaje CD4 < 15% en lactantes y niños o un número absoluto < 200/mm³ en adolescentes y adultos.
- Dosis de prednisona (o dosis equivalente para el resto de los fármacos corticoideos); ≥ 2 mg/kg/día durante 14 días; ≥ 1 mg/kg/día durante 28 días; ≥ 20 mg/día en mayores de 10 kg durante ≥ 14 días.

En estos casos, la administración de vacunas atenuadas debe retrasarse a 3 meses después de la finalización de cualquiera de estos casos.

- Tratamiento con inmunomoduladores biológicos tales como inhibidores del TNF- o rituximab.
- Se considera inmunosupresión leve la que se produce en las siguientes circunstancias:
- Pacientes con infección por el VIH, asintomáticos, con un porcentaje de 15 a 24% de linfocitos CD4 en lactantes y niños y un número absoluto de 200 a 499/mm³ en adolescentes y adultos.
 - Tratamiento con metotrexato a dosis ≤ 0.4 mg/kg/semana, azatioprina ≤ 3 mg/kg/día y 6 mercaptopurina ≤ 1.5 mg/kg/día.^{1,3}

Todos los convivientes del paciente inmunodeprimido deben tener actualizado el esquema de vacunación, haciendo especial énfasis en la vacunación triple viral (sarampión, rubéola y parotiditis), varicela e influenza anual. Si después de la vacuna contra la varicela aparece exantema se debe evitar el contacto con el inmunodeprimido hasta que aquel desaparezca. En los convivientes están contraindicadas las vacunas orales contra la polio y contra *Salmonella typhi* T y 21, por la posibilidad de que al ser eliminados por las heces puedan producir enfermedad en el paciente. La vacunación oral contra rotavirus no está contraindicada en los convivientes de un paciente inmunodeprimido, pero se recomienda que este no tenga contacto con los pañales del niño, al menos 4 semanas después de la vacunación.^{1,3,8}

Recomendaciones

- Siempre que sea posible, las vacunas indicadas deberían administrarse antes de iniciar la inmunosupresión.
- Las vacunas vivas atenuadas (triple viral, contra la varicela, Herpes, BCG, vacuna oral contra la fiebre tifoidea y la vacuna contra la fiebre amarilla) deberían administrarse antes de las 4 semanas previas a la inmunosupresión, y, en todo caso, evitarse en

las 2 semanas anteriores a la misma. La vacuna contra el rotavirus está contraindicada en la inmunodeficiencia grave. Una vez establecida la inmunosupresión, estas vacunas están contraindicadas y sólo se pueden administrar hasta después de 3 meses de que cese la inmunosupresión (6 meses después si el tratamiento fue con adalimumab, certolizumab pegol, infliximab, rituximab o ustekinumab).

- Las vacunas inactivadas son seguras en los pacientes inmunodeprimidos, pero siempre que sea posible, se recomienda que se administren, al menos 2 semanas antes de la inmunosupresión con el propósito de lograr una mejor inmunogenicidad.
- La respuesta a las vacunas inactivadas en estos pacientes es de menor intensidad y duración que en personas sanas, por lo que es aconsejable, siempre que sea posible, verificar la respuesta mediante serología.
- En inmunodeprimidos se recomienda la vacunación anual contra la influenza, con vacuna inactivada.
- La vacuna contra neumococo se recomienda con pautas mixtas que incluyen vacunas conjugadas, en especial está indicada la tridecaivalente (3+1). Siempre que se inicie en los primeros meses de vida y la vacuna de 23 polisacáridos, entendiendo la vacunación hasta los 17 años.
- En los niños con cáncer, las vacunas inactivadas se administran entre los 3 y 6 meses de finalizar la quimioterapia, y, las vacunas con microorganismos vivos a partir de los 6 meses. En regímenes que incluyen anticuerpos anti B (rituximab), se recomienda esperar 6 meses para administrar cualquier vacuna.
- No hay evidencia de que las vacunas inactivadas sean efectivas en pacientes con síndromes de carencia grave de anticuerpos (agammaglobulinemia), que están recibiendo inmunoglobulina intravenosa polivalente periódica, por lo que con la excepción de la vacuna antigripal, no se recomiendan de forma rutinaria.^{1-3,8}

VACUNACIÓN EN EL NIÑO VIAJERO

La posibilidad de adquirir una enfermedad durante un viaje internacional varía de forma importante dependiendo de las condiciones del viajero y del viaje. La Organización Mundial de Turismo estima que de 5 a 7% de los viajeros internacionales a nivel mundial son niños y 9% de ellos viajan a un país tropical.⁹

Se consideran factores de riesgo en el niño viajero:

- Edad menor a 5 años
- Estancias prolongadas
- Niños que viajan para visitar familiares
- Padecimiento de enfermedades de base, inmunosupresión, etc.
- Los destinos de aventura y cooperación.^{1,3}

Recomendaciones

- Se recomienda que el niño acuda a la consulta del pediatra 4 a 6 semanas antes de iniciar el viaje. Además de las normas para evitar enfermedades transmitidas por agua o por mosquitos es fundamental regularizar y adecuar su esquema de inmunización para el viaje y considerar si es necesario adelantar alguna dosis de vacuna. Existen vacunas sujetas a reglamentación internacional que pueden ser exigidas para entrar en algunos países.
- La fiebre amarilla, el cólera y la peste están sujetos a reglamentación internacional, pero sólo la fiebre amarilla es considerada como vacunación obligatoria. La OMS ha retirado la viruela como enfermedad sujeta a reglamentación internacional, ya que el último caso comunicado fue en octubre de 1977. Desde 1973 la OMS ha retirado el requisito de vacunación del cólera. Para los permisos de residencia o trabajo existen normativas decretadas por las embajadas o consulados para poder obtener el visado.
- La vacuna contra la fiebre amarilla contiene virus atenuados y está indicada en mayores de 9 meses viajeros a zonas endémicas. Está contraindicada en menores de 6 meses, en niños con anafilaxia al huevo y en inmunodeprimidos.

- La vacuna antimeningocócica tetravalente (A, C, W135 e Y) se recomienda en el cinturón africano de la meningitis y es necesaria para los peregrinos a la Meca (Arabia Saudita), mayores de un año, aunque hayan recibido previamente la vacuna conjugada para el meningococo C.
- La vacuna contra la hepatitis A se recomienda en niños mayores de un año no inmunes que viajen a un país endémico, en especial si las condiciones higiénico-sanitarias o el control del agua son deficientes.
- Existen en el comercio dos vacunas contra la fiebre tifoidea, oral y parenteral, cuya indicación dependerá de la edad del niño y del riesgo asociado al viaje.
- La vacuna ante el cólera se indica en hijos de personal en ayuda humanitaria que viajan a zonas de desastre o campos de refugiados, y son considerados viajeros de alto riesgo.
- La vacuna contra la encefalitis centroeuropea es necesaria para los niños que viajen a zonas de riesgo con estancias superiores a 3 a 4 semanas en áreas boscosas de Rusia y del centro y noreste de Europa.
- La vacuna para la encefalitis japonesa se recomienda para niños que viajan a zonas de Asia y del Pacífico Occidental, para permanecer más de un mes durante la época de trasmisión de virus, en especial si visitan zonas rurales o agrícolas.
- La vacuna contra la rabia y la gammaglobulina específica para la misma son imprescindibles tras la mordedura de un animal potencialmente rabioso durante un viaje a un país endémico de rabia.
- Si puede evitarse, el niño menor de 2 años, no debe viajar a un país con riesgo de enfermedades tropicales.¹⁻³

VACUNACIÓN EN ENFERMEDADES CRÓNICAS

La mayoría de los pacientes con enfermedades crónicas precisan de adaptación específica de las inmunizaciones existentes. Algunos de ellos pueden

encontrarse inmunodeprimidos, tanto por la propia enfermedad como por inmunosupresores, los puntos más relevantes a considerar son los siguientes:¹

Recomendaciones

- Los enfermos crónicos deben cumplir el calendario de vacunación optimizado, ya que presentan mayor riesgo de padecer formas graves de la mayoría de las enfermedades inmunoprevenibles. Por diferentes motivos, en numerosas ocasiones, estos pacientes presentan esquemas incompletos de vacunación y están en riesgo.
- Todos los niños con enfermedades crónicas, desde los 2 meses hasta los 18 años, deben estar vacunados de manera correcta contra el neumococo, de preferencia con la vacuna 13-valente. A partir de los 2 años deben recibir la vacuna 23-valente.
- Todos los niños con enfermedades crónicas, desde los 6 meses, así como sus convivientes, deben vacunarse contra la influenza con periodicidad anual.
- Si no existe inmunosupresión, está recomendada la vacunación para prevenir la varicela, siempre con dos dosis, a partir de los 12 meses de edad, así como verificar el estado de la vacunación para varicela en todos los convivientes.

- Debe vacunarse para prevenir la hepatitis A, en caso de hepatopatía o de administración crónica de fármacos con potencial hepatotoxicidad, a partir de los 12 meses de edad.
- Debe considerarse siempre la optimización de la vacunación en convivientes de enfermos crónicos, tanto de las vacunas incluidas en el esquema oficial como de otras no sistemáticas, como la de la varicela.^{1-3,8}

INMUNIZACIÓN DE NIÑOS CON VACUNACIÓN INADECUADA (CUADRO 11)

En la práctica diaria se atiende con frecuencia a niños que no han sido vacunados de manera correcta o que han seguido calendarios de vacunación diferentes, lo anterior requiere del conocimiento de las pautas de vacunación acelerada o de rescate, para realizar una correcta inmunización y adaptación al esquema de vacunación vigente en nuestro país. La vacunación acelerada o de rescate es un instrumento que permite al personal de salud proteger a este grupo de niños.¹

Cuadro 11

Edad e intervalos mínimos de administración necesarios para establecer las pautas de vacunación acelerada o de rescate en niños desde los 4 meses a los 6 años de edad con vacunación incompleta o no vacunados					
VACUNA	Edad mínima en la primera dosis	INTERVALO MÍNIMO ENTRE DOSIS			
		De 1ª a 2ª dosis	De 2ª a 3ª dosis	De 3ª a 4ª dosis	De 4ª a 5ª dosis
Hepatitis B	Recién nacido	4 semanas	8 semanas		
DPTa	6 semanas	4 semanas	4 semanas	6 meses	6 meses
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b	6 semanas	4 semanas	4 semanas	8 semanas	
Poliomielitis	6 semanas	4 semanas	4 semanas	6 meses	
Meningococo C	2 meses	8 semanas			
Neumococo	6 semanas	4 semanas	4 semanas	8 semanas	
Sarampión, rubéola y parotiditis	12 meses	4 semanas			
Meningococo B	2 meses	4 semanas	4 semanas		
Rotavirus	6 semanas	4 semanas	4 semanas		
Varicela	12 meses	4 semanas			
Influenza	6 meses	4 semanas			
Hepatitis A	12 meses	6 meses			

Fuente: Manual de vacunas en línea de la AEP, Agosto 2015¹

Recomendaciones

- Las dosis administradas previamente, si las hubiese, deben considerarse válidas siempre que estén registradas o identificadas de manera correcta, respeten la edad mínima de vacunación, de aplicación de la vacuna y los intervalos mínimos entre dosis de una misma vacuna.
- Se administran de forma simultánea todas las vacunas posibles, en lugares anatómicos distintos.
- Se administran primero las vacunas para proteger al niño ante las enfermedades más frecuentes con relación a su edad y a la epidemiología de su entorno y las que lo protejan ante enfermedades para las que no hubiese recibido ninguna dosis previa de vacuna.¹⁻³

Manejo práctico de las vacunas

Dr. Alfredo Valdés López

INTRODUCCIÓN

La aplicación de vacunas en el consultorio constituye una práctica cotidiana y común, dentro de las actividades del médico pediatra y neonatólogo, de tal forma que nos enfrentaremos de forma necesaria a circunstancias diversas, las cuales deben ser solucionadas de inmediato, para que con esta acción se ofrezca bienestar al paciente.

No está por demás realizar recomendaciones generales con respecto a la conservación de las vacunas en el consultorio y el mantenimiento de la cadena de frío, la forma en que deben pedirse a quienes las venden y distribuyen, dado que estos algunos de los factores decisivos para que la inmunización sea exitosa. Es importante conocer las vacunas según el sitio de aplicación y sus componentes, las indicaciones, los esquemas recomendados y aprobados por los organismos internacionales y nacionales, los grupos de riesgo, incluyendo a los trabajadores de la salud y las variantes que pueden hacerse de acuerdo a las condiciones epidemiológicas imperantes.

Todo médico que aplique vacunas debe contar en su consultorio con el equipo y medicamentos necesarios para enfrentarse y dar solución favorable ante un caso de reacción anafiláctica y/o paro cardiorrespiratorio, el cual es poco frecuente pero cuando se presenta puede ser mortal. Se debe contar con un carro rojo, con todos los medicamentos e insumos (catéter intravenoso periférico o punzocat, jeringas y agujas de varias medidas, soluciones de tipo cristaloides y equipos de venoclisis, etc.) necesarios para su administración inmediata. También se debe contar con un equipo para resucitación que incluye desde tabla dura, cánulas

endotraqueales, cánulas orales, material para fijación, máscaras de reanimación, mango de laringoscopio con hojas de diferente medida, bolsa autoinflable con reservorio, estetoscopio y tanque de oxígeno. En general debe contar con un plan o protocolo de atención en caso de que se presente este tipo de reacciones en el consultorio ya que la actuación de inmediato se verá reflejada en la supervivencia del paciente y la ausencia de secuelas. Lo anterior debe ser bien conocido por el médico que vacuna ya que de esto depende en buena medida la salud de sus pacientes y en una parte su reconocimiento como médico.

De tal forma que al momento de aplicación de las vacunas nos vemos en la necesidad de conocer diversos aspectos prácticos para tener éxito en la aplicación de los diferentes biológicos a nuestros pacientes.

HISTORIA CLÍNICA^{1,2}

Es bien conocido que de una buena historia clínica recabaremos información del estado general que guarda nuestro paciente y entre otros del o los posibles riesgos que se tienen si el paciente recibe alguna vacuna.

Nos permitirá conocer la existencia de reacciones graves a previas vacunas. La presencia actual de una enfermedad febril aguda, síntomas presentes y tratamiento recibido. En caso de adolescentes tener en mente la posibilidad de embarazo. Alergias de algún tipo, en especial a la gelatina, antibióticos o proteínas de huevo. Vacunas administradas en fechas recientes, en especial víricas. Conocer antecedente de administración previa de plasma o gammaglobulina. Conocer las falsas contraindicaciones o criterios equivocados

para no administrar vacunas y de esta manera perder oportunidades vacunales, algunas de estas son: reacciones leves sin importancia, enfermedad aguda benigna en un individuo sano, tratamiento con antibióticos, prematuridad, lactancia materna, retraso en el crecimiento, historia de alergia inespecífica propia o familiar, administración concomitante de tratamientos de desensibilización, contacto reciente con pacientes con patología infecciosa, introducción de nuevos nutrientes en la alimentación del niño, historia familiar de convulsiones, enfermedades crónicas como diabetes, asma, cardiopatías, etc., desnutrición, intolerancia a la lactosa, intolerancia a las proteínas de la leche de vaca, hospitalización, temperatura ambiental alta o meses de verano, no estar en ayunas, enfermedad neurológica conocida resuelta y estabilizada y otras.

Dentro de la función del médico vacunador está la de dar una explicación sencilla a los padres en relación a qué son las vacunas, los beneficios que se obtienen (no demos por hecho aspectos que muchos padres desconocen), las posibles reacciones secundarias y complicaciones y las medidas que se deben tomar en caso de que se presenten. Consiguiendo la colaboración de los padres logramos avanzar mucho en el objetivo de inmunizar en forma correcta al niño.

PROTECCIÓN INDIRECTA³

La completa inmunización de personas que conviven en el domicilio y en el hospital es obligada para prevenir al recién nacido o lactante frente a infecciones inmunoprevenibles, como gripe, tosferina, etc., todos, niños y adultos deben tener al día calendarios de vacunación. Los padres, cuidadores y todos los hermanos de estos niños deberían recibir con periodicidad anual la vacuna antigripal.

Otra estrategia a considerar es la vacunación de la mujer embarazada en el segundo o tercer trimestre de la gestación. La vacunación antigripal en este período no sólo protege a la mujer embarazada (con alto

riesgo de complicaciones y hospitalización), sino que puede proteger al niño durante los primeros meses de vida (cuando la vacuna aún no puede ser indicada en el niño). Existe, así mismo, evidencia de que la vacunación en la mujer embarazada retrasa el primer episodio de gripe y disminuye su gravedad en el niño. De igual manera, la vacuna frente a la tosferina ha sido recomendada en fechas recientes por el CDC (Centro para el Control y Prevención de Enfermedades, por sus siglas en inglés) y el Reino Unido, entre otros, en el embarazo. Para lograr este efecto frente a eventuales partos prematuros o de término, estas vacunas deberían, de manera ideal, ser administradas durante el segundo trimestre del embarazo.

Otra posibilidad pocas veces considerada, es la vacunación de la mujer durante el puerperio inmediato. Esta medida podría evitar la infección de la madre y la consecuente exposición del niño, en especial a las enfermedades de transmisión aérea. Las vacunas a considerar serían: la vacuna antivaricela (indicada si no existe historia de exantemas vesiculosos en la madre) y la vacuna antirrubéola (en mujeres susceptibles sin historia fiable de vacunación y con medición de IgG antirrubéola negativa), así como refuerzos de vacunas como los toxoides (tetánico y diftérico), tosferina o *Haemophilus influenzae* tipo b que son también factibles y seguros en este periodo.

Mención especial merece en el momento actual la "estrategia del nido" frente a la infección por *Bordetella pertussis* en el recién nacido y lactante, en especial si fue prematuro. Consiste en inmunizar a ambos padres, e incluso a otros adultos que conviven en el mismo domicilio, frente a esta infección. La duración de la inmunidad inducida por las vacunas antitosferina es de 5 a 10 años, por lo que una proporción importante de adolescentes y adultos son susceptibles a esta infección.

Otra medida de protección indirecta del recién nacido, en especial el prematuro, que está en un ambiente hospitalario es la administración de la vacuna

antigripal anual, la DTPa (difteria, tosferina y pertussis acelular) cada 10 años, la hepatitis B y la vacuna antivaricela a todo el personal susceptible que trabaja en las unidades de Neonatología. Sería un gran beneficio para estos niños que los profesionales sanitarios mostraran mayor interés por el cumplimiento de estas medidas.

ALMACENAMIENTO, REFRIGERACIÓN, CONSERVACIÓN Y MANIPULACIÓN^{1,4,5}

Para que las vacunas sean eficaces, hay que conservar su actividad desde el momento de su fabricación hasta el de su uso, una vacuna que no está en buenas condiciones no protege de la enfermedad porque pierde su capacidad de provocar inmunidad o de disminuir su capacidad antigénica al ser aplicada. Se debe mantener la cadena de frío en nuestro consultorio y llevar a cabo las siguientes reglas para garantizar la estabilidad del biológico:

1. Las vacunas deben mantenerse refrigeradas, entre 2 y 8°C. Para ello es necesario contar con un termómetro que se colocara en la parte media del refrigerador de manera que se pueda comprobar la temperatura del refrigerador por la mañana y por la tarde, graficando en una bitácora y determinando las temperaturas máxima y mínima de los días anteriores para cuidar que no se haya afectado el estado de conservación de las vacunas. El tipo de termómetro a utilizar es aquel que nos indique la temperatura interna y externa sin necesidad de abrir la puerta del refrigerador.
2. Cuando reciba las vacunas verifique que sean transportadas y conservadas teniendo en cuenta una red fría adecuada, lo que incluye una caja isotérmica con termómetro, para llevar un buen control de la temperatura, manteniéndolas entre 4 y 8°C. Al recibirlas colóquelas en una charola perforada sobre los estantes del refrigerador según el tipo de vacuna de que se trate. En la parte superior se colocan las vacunas de virus vivos atenuados y

en los estantes inferiores se almacenan las vacunas inactivadas.

3. Para mantener una buena red fría, las vacunas se mantendrán refrigeradas, de tal forma que se colocarán en el refrigerador en los estantes superiores bolsas o botellas de plástico con agua formando una cintura de frío de seguridad en caso de alguna avería del refrigerador, en los estantes inferiores se colocarán bolsas o botellas de plástico con agua salada o de solución fisiológica para ayudar a estabilizar la temperatura interna del refrigerador. El congelador deberá tener acumuladores de frío (bolsas *ice-pack*) para mantener una temperatura inferior a 0°C. Nunca se deberán colocar objetos en la puerta, ni bebidas o alimentos en un refrigerador destinado a vacunas. El deshielo se deberá realizar una vez que la capa de hielo sea mayor de 5 mm, con el fin de mantener una adecuada circulación del aire frío, manteniendo de manera temporal las vacunas en una caja isotérmica o en otro refrigerador, monitorizando la temperatura. La limpieza y desinfección interna del refrigerador se realizará en forma periódica con una solución de aceite de pino diluido en agua al 10% para evitar la formación de hongos. La limpieza exterior se hará con una tela suave y jabón para evitar el polvo y la oxidación. El compresor y condensador se limpiarán cada mes para eliminar el calor absorbido.
4. Haga rotación de sus vacunas para evitar su caducidad. Use primero vacunas próximas a caducar. Nunca use una vacuna que haya caducado. No acepte ofertas o vacunas próximas a caducar. No ordene material de más.
5. Proteja su refrigerador. Asegúrese de que permanezca siempre conectado. Debe contar con un enchufe de seguridad. Instale su refrigerador en un ambiente fresco, bien ventilado y alejado del sol, dejando un espacio de 15 centímetros entre la pared posterior del refrigerador y el muro y cuando menos a 45 centímetros del techo para permitir que el calor se disperse.

6. La vacuna triple viral debe conservarse protegida de la luz. Las vacunas que no deben congelarse son las inactivadas adsorbidas como Hepatitis B, BCG, Hib (*Haemophilus influenzae* tipo b), DPT, DPaT (difteria, tosferina acelular y tétanos), Td (toxoides diftérico-tetánico adulto), pentavalente, DT (toxoides diftérico-tetánico pediátrico), hexavalente, HA (hepatitis A), neumococo polisacárido y neumococo conjugado, ya que pueden disminuir su actividad. En estas vacunas al descongelarse aparecen partículas granulosas o en copos; cuando se sacuden sedimentan a los 30 minutos y forman un depósito coronado de una columna de líquido claro, indicativo de que la vacuna ha sido previamente congelada. Las vacunas más sensibles al calor deben ubicarse en la parte más fría, que corresponde a la parte más alta del refrigerador. La exposición repetida de una vacuna a temperaturas elevadas ejerce sobre su actividad un efecto deletéreo acumulativo. Las vacunas que pueden congelarse durante su almacenamiento son las de virus vivos atenuados como la polio oral, fiebre amarilla, rubéola, parotiditis, sarampión y varicela.
7. Pegue un cartel de advertencia para que los electricistas y conserjes no desconecten en forma accidental el refrigerador, en un lugar visible, incluyendo un número telefónico para que se puedan comunicar con usted en caso necesario.

REACCIÓN ANAFILÁCTICA^{1,4,6,7}

Toda persona que administra fármacos y en especial productos biológicos debe estar preparada y capacitada para atender posibles eventos que supongan un riesgo vital para el paciente. En el caso de las inmunizaciones, la emergencia más temida es la anafilaxia y, en último término, su mayor complicación, el paro cardiorrespiratorio.

La anafilaxia es la respuesta clínica a una reacción inmunológica inmediata (tipo I) entre un antígeno y un anticuerpo, generalmente de tipo IgE, que actúa de manera fundamental sobre los mastocitos, dando lugar a una

liberación de mediadores, cuyos efectos fisiológicos sobre los órganos efectoros (sistema cardiovascular, respiratorio, digestivo y cutáneo-mucoso) se traducen en signos y síntomas de intensidad variable. Cuando el cuadro no está mediado por anticuerpos se denomina reacción anafilactoide. En pacientes pediátricos su presentación es infrecuente (< 1 caso/200 000 inmunizaciones). Los casos fatales son excepcionales; la mayoría de ellos suceden dentro de las primeras horas y son debidos a edema de laringe.

La gravedad de la reacción suele estar relacionada con el tiempo que transcurre entre la exposición al agente y el inicio de los signos y síntomas, de manera habitual entre escasos minutos y 2 horas.

Las reacciones locales se manifiestan como urticaria y angioedema en la zona de inoculación.

Las reacciones sistémicas pueden afectar a la totalidad de órganos y aparatos, pudiendo variar su intensidad desde formas leves a graves e incluso mortales. Las formas leves se consideran el malestar, astenia y sensación de calor generalizada, después aparecen prurito palmoplantar, nasal y palatino, eritema, urticaria y angioedema; cuando se asocian síntomas de edema de vías aéreas superiores y broncoespasmo se consideran formas moderadas de anafilaxia; las formas graves ocurren en minutos tras el contacto con el alérgeno desencadenante, a veces sin síntomas preliminares o con rápida progresión de los mismos, acompañándose de edema laríngeo grave, broncoespasmo intenso, disnea, cianosis y en ocasiones arritmias, *shock* y paro cardiorrespiratorio. También pueden presentarse síntomas digestivos y neurológicos. Los síntomas más frecuentes en los diferentes sistemas son:

1. Respiratorio: disfonía o dificultad para deglutir que puede provocar obstrucción de la vía respiratoria, estridor por edema laríngeo, tos, disnea, sibilancias, broncoespasmo agudo, hipercapnia y cianosis.
2. Hemodinámico: taquicardia, irritabilidad, palpaciones, hipotensión (generalmente se desarrolla

más tarde en el proceso), *shock*, arritmias e infarto de miocardio.

3. Gastrointestinal: náuseas, vómito, dolor abdominal y diarrea.
4. Neurológico: desorientación, convulsiones y coma, es resultado del *shock* distributivo.
5. Otros síntomas generales: se pueden producir con distinto grado de intensidad estornudo, desorientación, sudoración, convulsiones e incontinencia urinaria o rectal.

La anafilaxia puede ser prolongada o bifásica, posiblemente en relación con el desarrollo de respuestas de fase tardía. La incidencia de otras enfermedades de base como el asma y el empleo de betabloqueadores puede predisponer a un episodio de grave anafilaxia.

Con respecto a la ruta de exposición al antígeno, la vía parenteral es de manera habitual la más inmediata y la que causa con más frecuencia una reacción amenazante para la vida. En orden descendente de gravedad de la reacción, las rutas de exposición son: intravenosa, intraarterial, intramuscular, subcutánea, intradérmica, oral, conjuntival, vaginal, rectal y cutánea. La administración intermitente de una droga u otro antígeno incrementa el riesgo de sensibilización; no obstante, en muchos casos no existe historia previa de exposición.

Los datos de laboratorio que pueden ayudar en el diagnóstico incluyen la biometría hemática, estudios de coagulación, ECG y cuantificación de triptasa, que es una proteasa natural liberada de los gránulos intracelulares durante la anafilaxia y que puede detectarse en suero después de 6 horas de su liberación.

La recurrencia no es infrecuente y puede ocurrir en un periodo de 2 a 24 horas.

El éxito del tratamiento de la anafilaxia depende de la intensidad de la reacción, del diagnóstico y de la disponibilidad de equipos y medicamentos básicos para

su correcta y temprana atención. Los conceptos básicos para su adecuada atención son:

1. Valoración rápida de la permeabilidad de la vía aérea y de la función cardiorrespiratoria.
2. Prioridad inmediata a las medidas de reanimación cardiopulmonar básica si la situación lo requiere.
3. Tratamiento de la anafilaxia:
 - a. Colocar en posición de Trendelenburg
 - b. Administrar oxígeno y monitoreo continuo de SPO₂
 - c. Torniquete en el extremo proximal al punto de inoculación. Para disminuir la absorción del antígeno, el torniquete debe ser liberado durante 1 minuto cada 3 a 5 minutos, para así no comprometer la circulación arterial.
 - d. Medicamentos:
 - Adrenalina. Es la piedra angular del tratamiento de la anafilaxia; independientemente de su intensidad, ésta posee dos efectos vasoactivos: alfa-adrenérgico y beta-adrenérgico. La estimulación de los receptores beta en los mastocitos aumenta la producción de AMPc, inhibiendo la liberación de mediadores químicos, también produce broncodilatación, así como efecto inotrópico y cronotrópico positivo. La estimulación de los receptores alfa origina vasoconstricción periférica produciendo aumento de la presión arterial y disminuyendo la urticaria, el angioedema de la piel y de las membranas mucosas. En la fase inicial del *shock* es crucial restablecer la estabilidad cardiorrespiratoria. Se administrará adrenalina en solución acuosa de 1:1000 (1 mL = 1 mg = 1 ampolleta), la dosis inicial es 0.005 a 0.01 mL/kg vía SC (máximo 0.5mL), dosis repetidas 0.01 mL/kg, SC cada 10 a 30 minutos según sea necesario en la zona contralateral, donde fue aplicada la vacuna o inmunoglobulina que provocó la reacción. Si el preparado desencadenante hubiese sido aplicado

por vía subcutánea o intradérmica (pero no intramuscular), se recomienda administrar en el sitio donde fue inoculado el antígeno, una dosis inferior a la anterior a razón de 0.005 mL/kg (máximo 0.3 mL), para reducir su absorción.

- Difenhidramina: Dosis Inicial: 1-2 mg/kg/ dosis IV, IM o SC, (máximo 100 mg/dosis), Dosis de mantenimiento: 2-5 mg/kg/día, cada 6-8 horas. VO (máximo 300 mg/día).
- Hidrocortisona: Los corticoides no resultan útiles en el tratamiento de la anafilaxia, pero en las reacciones moderadas a graves deben ser administrados en forma temprana para prevenir síntomas tardíos o recaídas, aunque no resuelven nada en la fase aguda, reducen el angioedema y la inflamación bronquial, previenen una reexacerbación de la anafilaxia, mejoran la respuesta de los receptores beta-adrenérgicos, evitan la agregación de neutrófilos y plaquetas e inhiben la síntesis de mediadores químicos celulares. Dosis Inicial: 4 a 8 mg /kg/ dosis IV (máx. 250 mg/dosis). Dosis de mantenimiento: 8 mg/kg/día c/6 horas, IV.
- Metilprednisolona: Dosis Inicial 1-2 mg/kg/dosis IV o IM. Dosis de mantenimiento: 2 mg/kg/día cada 6 horas, IV o IM.
- Salbutamol (Beta 2 adrenérgico): solución para nebulizar al 0.5% (5 mg/mL). A dosis de 0.02-0.03 mL/kg, (máximo 1 mL/dosis) en 3 mL de solución fisiológica cada 20 minutos durante 1-2 horas.

Como tratamiento adicional tras la estabilización del paciente, se indican antihistamínicos, antagonistas de los receptores H1 y H2, que no inhiben la síntesis y liberación de histamina, sino más bien bloquean sus efectos en los órganos efectores.

En todos los casos se prescribirá medicación antihistamínica y corticoidea de mantenimiento durante 24 a

48 horas. Se advertirá en todos los casos a los pacientes o padres sobre la posibilidad de reaparición de los síntomas.

Los contactos posteriores con el antígeno inductor de la anafilaxia condicionan reacciones más bruscas y graves que la primera, debiendo en todos los casos contraindicarse nuevas exposiciones.

Prevención de la anafilaxia: Es el aspecto más importante del tratamiento de la anafilaxia, resulta imprescindible evitar nuevas exposiciones al antígeno presente en la vacuna causante de la anafilaxia. Es importante interrogar antes de la vacunación sobre posibles alergias a antibióticos o al huevo. Para tal fin es necesario:

1. Elaborar una historia completa de alergia a fármacos.
2. Mantener al paciente en la consulta durante los 15 a 30 minutos siguientes a la administración de un medicamento.
3. Verificar el etiquetado correcto de todo medicamento.
4. Los pacientes predispuestos deben llevar consigo un sistema de identificación y advertencia.
5. Los pacientes predispuestos deben aprender a inyectarse adrenalina.
6. Cuando resulte esencial administrar un antisuero, utilizar preparaciones de suero de origen humano.
7. Realizar estudio alergológico en caso necesario.

CARACTERÍSTICAS Y ESTADO DEL PRODUCTO¹⁵

Revise el protocolo de administración y el prospecto del producto antes de aplicarlo en busca de daños o contaminación. Compruebe sus características: nombre comercial, forma de presentación, dosis, modo de conservación, posología, vía de administración, lugar de aplicación, fecha de caducidad, número de lote y aspecto físico de la vacuna, características que deben anotarse en el expediente clínico. En relación con la fecha de caducidad, la vacuna es válida hasta el último día del mes en que el producto caduca.

CARTILLA DE VACUNACIÓN¹

Verificar la historia de inmunizaciones del niño mediante la Cartilla Nacional de Vacunación y su historia vacunal en el expediente clínico y asegurarse cuáles son las vacunas que deben ser administradas en el acto vacunal. En la Cartilla Nacional de Vacunación se debe anotar la fecha de aplicación, el nombre de la vacuna aplicada y la fecha de la o las vacunas por aplicar.

En el expediente clínico se debe anotar de la vacuna aplicada: la fecha de aplicación, el nombre de la vacuna, el número de lote, la fecha de caducidad, la dosis, la vía de administración y el sitio anatómico de aplicación. De esta manera, si se presenta una reacción secundaria moderada o grave, podremos detectar reacciones indeseables y vacunas en mal estado.

PREPARAR LA VACUNA Y COMPROBAR EL MATERIAL^{1,5}

La transferencia de la vacuna del frasco del fabricante a la jeringa y por último al paciente es crítica para mantener su integridad.

Debe tener su material listo y disponible contando con jeringas y agujas, estériles de diferente medida, desechables y de un solo uso. Las vacunas deben llegar al sitio adecuado en los tejidos para obtener una respuesta inmune óptima, por lo que en cada caso debe valorarse la longitud y calibre de las agujas de acuerdo con la vía de administración, el tamaño del paciente y la viscosidad de la vacuna.

Contar con agua estéril y torundas de algodón.

Tener listas las vacunas, bien refrigeradas y/o conservadas. Contar con un contenedor de punzocortantes de plástico rígido para desechar las agujas utilizadas y disponer de un contenedor de residuos orgánicos donde poder desechar los viales de las vacunas, al término de la vacunación.

LAVADO DE MANOS^{1,6 5}

El lavado de manos debe ser antes y después de vacunar y se utiliza jabón o antisépticos que no contengan alcohol. No es necesario el uso de guantes, que sólo está justificado en caso de riesgo de contacto con fluidos corporales potencialmente infecciosos o en caso de presentar heridas abiertas en las manos. El procedimiento tiene una duración de 40 a 60 segundos:

1. Mojarse las manos antes de aplicar una dosis de jabón en la cuenca de la mano.
2. Frótese las manos palma con palma.
3. Frote el dorso de la mano con la palma, entrelazando los dedos, de una y otra mano.
4. Frote palma con palma, con los dedos entrelazados.
5. Frote los nudillos de una mano contra la palma de la otra mano, de una y otra mano.
6. Frote la palma con el pulgar en sentido circular, de una y otra mano.
7. Frote la palma con las yemas en sentido circular, de una y otra mano.
8. Enjuague las manos con abundante agua.
9. Seque sus manos con toallitas y cierre la llave, de ser necesario, con la misma toallita.
10. Una vez secas, sus manos están seguras.

PREPARAR LA VACUNA DE MANERA ADECUADA^{1,5}

Agite el vial de la vacuna en forma enérgica hasta conseguir su homogenización.

En vacunas liofilizadas, recuerde siempre mezclar el principio activo con el disolvente.

Utilice jeringas y agujas de un solo uso.

No mezcle vacunas en la misma jeringa.

Elija la aguja adecuada según la vía de administración, el lugar anatómico y el tipo de vacuna.

Verifique de nuevo la dosis a administrar (Cuadro 12).

LIMPIEZA DE LA PIEL^{1,2}

La limpieza de la piel o desinfección del sitio seleccionado para la aplicación de la vacuna se debe realizar

Cuadro 12

Vía de administración, sitio de aplicación, ángulo de inyección y características de la aguja ¹						
Vía de administración	Sitio de aplicación	Ángulo de inyección	Calibre (Gauge) (mm)	Longitud (cm)	Color del cono	
Intradérmica	Antebrazo 1/3 superior brazo	15°	25 (0.5 mm)	1.6	Naranja	
			27 (0.4 mm)	1.8	Gris	
Subcutánea		45°	25 (0.5 mm)	1.6	Naranja	
			27 (0.4 mm)	1.8	Gris	
Intramuscular	Niño bajo peso (vasto externo)		25-27 (0.4 a 0.5 mm)	1.6	Naranja	
				2.5-1.6	Azul-naranja	
	Niño (deltoides)	90°		23-25 (0.5 a 0.6 mm)	3-2.5	Negra-azul
						Azul
	Niño (vasto externo)			22-23 (0.7 a 0.6 mm)	2.5	Verde
						Verde
Niño (glúteo)			2.5			
Adulto (deltoides)			4			
Adulto (glúteo)			23 (0.6 mm)			
			23 (0.6 mm)			
			21 (0.8 mm)			

con agua destilada o solución fisiológica. A pesar de que no existen datos que lo confirmen, se prefiere evitar el uso de alcohol o desinfectantes que lo contengan por la posibilidad de inactivar las vacunas de virus vivos.

LUGAR ANATÓMICO PARA APLICACIÓN DE LA VACUNA^{1,2}

Se debe seleccionar el lugar de la punción con base en la vía de administración, volumen del material inyectado y el tamaño del músculo del individuo. Si se van a administrar dos preparados vacunales, se elegirá un punto anatómico distinto para cada uno de ellos. En caso de que sea necesario administrar más de dos preparados vacunales, la región anterolateral del muslo es el lugar más adecuado por su gran masa muscular. Los sitios de aplicación deben estar suficientemente separados (por ejemplo, 3 a 5 cm) para que en el caso de que aparezca una reacción local de una de las vacunas ésta sea identificable con faci-

dad. En niños mayores y en adultos, el músculo deltoides puede usarse para múltiples inyecciones si es necesario. Es conveniente aplicar siempre en el mismo lugar las vacunas que requieren varias dosis, puesto que si vamos variando los lugares no podremos precisar si se produce una reacción en la zona de punción a qué vacuna ha sido, basta con poner dicha vacuna en la derecha o en la izquierda y no olvidarse, variando siempre las otras o poner iniciales del lugar de punción junto con la anotación que se debe hacer en el expediente.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN¹

Las vacunas deben administrarse siguiendo las indicaciones del prospecto del producto, por tratarse de la vía que con toda probabilidad minimizará los efectos secundarios y asegurará la máxima eficacia en el proceso de inmunización. Los preparados vacunales o biológicos de administración parenteral o inyectables pueden aplicarse en distintos lugares según su composición y la vía recomendada: oral, intradérmica, subcutánea o intramuscular:

- Vía oral: si se utilizan monodosis se darán directo en la boca. En el caso de viales multidosis se administrarán con el gotero especial que suministra el fabricante con la vacuna. La lactancia materna no interfiere en la inmunización.
- Vía intradérmica: es la introducción de una pequeña cantidad de antígeno vacunal o producto biológico en la dermis. El sitio de aplicación es la superficie palmar del antebrazo o en la parte superior del brazo. Es esencial poner especial atención a la técnica y la profundidad del pinchazo, pues si éste se realizase de manera subcutánea en vez de intradérmica, la cantidad de masa antigénica que recibiría el paciente sería inferior de manera sustancial. Con esta administración se introduce menor masa antigénica (0.01 mL a 0.1 mL), lo que supone una menor eficacia de la vacuna. Para asegurar que el producto inyectado se deposite en la dermis y no en el tejido celular subcutáneo se debe utilizar una aguja de un calibre entre 25 a 27 Gauges y una longitud entre 16 a 18 mm. La punción se realizará colocando la aguja con el bisel hacia arriba manteniendo un ángulo de 15° paralelo al eje longitudinal del antebrazo. La inyección ha de ser lenta y si se realiza en forma correcta, aparecerá una pápula en el punto de inyección que desaparecerá de manera espontánea tras unos minutos. Esta vía se utiliza para la administración de las vacunas BCG y rabia (HDCV).
- Vía subcutánea o hipodérmica: es la introducción del preparado vacunal debajo de la piel, en el interior del tejido celular subcutáneo. Los sitios de aplicación de la vía subcutánea son:
 - La cara anterolateral del muslo en los niños menores de 1 año.
 - En la parte superior del brazo, región del músculo deltoides, en mayores de 1 año.

Para una correcta administración se debe insertar la aguja en el pliegue producido al pellizcar la piel con los dedos índice y pulgar en el tejido celular subcutáneo. Se recomienda una aguja calibre 25 a 27 de Gauges y

de longitud entre 16 a 18 mm. El ángulo de inyección de la aguja con respecto a la piel debe ser de 45°.

- Vía intramuscular: las vacunas que se administran por esta vía tienen la particularidad de quedar depositadas en un tejido altamente vascularizado pero, comparado con las vías intradérmica y subcutánea, con pocas células presentadoras de antígenos. Por ello es necesario que el producto vacunal permanezca un tiempo más prolongado en el lugar de inoculación para así garantizar que se produzca una estimulación inmunitaria adecuada. Estas vacunas contienen adyuvantes con los que se combina en forma de partículas, es decir, el antígeno está absorbido en una sustancia gelatinosa (hidróxido o fosfato de aluminio) que actúa como depósito y lo va liberando durante un periodo prolongado. Por lo tanto, se deben tener en cuenta las siguientes consideraciones:
 - Deben administrarse en zonas anatómicas con masa muscular profunda para que así la absorción del antígeno y, al mismo tiempo, el riesgo de lesión vascular o neurológica sea mínimo.
 - En los RN y lactantes, menores de 18 meses, el lugar indicado para la inyección intramuscular de preparados vacunales es la zona superior y anterolateral del muslo correspondiente a la masa vascular del músculo vasto externo. Para localizar el punto de inyección se divide en tres partes iguales el espacio entre el trocánter mayor del fémur y la rodilla y se traza una línea media horizontal que divida el muslo. En el tercio medio y superior del muslo, justo encima de la línea horizontal se encuentra el punto de inyección. La mejor posición para sujetar al niño es la de decúbito supino. Así el músculo estará más relajado.
 - Entre los 18 y 36 meses es aconsejable realizar una valoración individualizada de la musculatura de cada paciente para elegir el lugar adecuado. A partir de los 18 meses la región anatómica más aconsejable y de mayor preferencia es la del músculo deltoides. En esta región el

punto de inyección se encuentra delimitado por un triángulo con base en el borde inferior del acromion y el vértice, inferior, debajo del lugar de inserción del músculo deltoides.

La inyección intramuscular en la región glútea (cuadrante superior externo de los glúteos), está desaconsejada, en especial en los menores de 1 año, para evitar así posibles lesiones en el nervio ciático y otras complicaciones locales y de esta manera evitar, por la gran cantidad de tejido graso profundo que contiene esta zona, que la vacuna quede depositada de manera inadecuada esta y la absorción del antígeno sea incorrecta.

Las vacunas que contienen adyuvantes deben inyectarse de manera profunda en la masa muscular y jamás deben administrarse de forma subcutánea o intradérmica ya que pueden provocar irritación local, inflamación, formación de granulomas e incluso necrosis.

La elección de la aguja debe realizarse en función de la edad y lugar anatómico elegido para la punción, asegurando una correcta administración.

Con una aguja de longitud corta se corre el riesgo de inyectarse en el tejido graso subcutáneo en vez de en el tejido muscular; si por el contrario, la longitud de la aguja es excesiva cabe la posibilidad de lesionar estructuras neurovasculares, articulares u óseas.

La intensidad de las reacciones locales tras la vacunación está más en relación con la longitud de la aguja utilizada que con su calibre. Es la longitud y no el calibre, lo que aumenta la reactividad de una vacuna. Se produce menor reactividad a mayor longitud. Ahora bien, hay que definir la longitud adecuada porque la utilización de agujas muy largas puede comportar para el niño riesgo de punción del periostio u otras estructuras. En los niños menores de 2 meses la aguja recomendada es de una longitud de

16 mm, (25 Gauges, cono de color naranja) con un ángulo de inyección de 90°. A partir de los 4 meses de edad la aguja recomendada es la de una longitud de 25 mm, (23 Gauges, cono de color azul) con un ángulo de inyección de 90°. Si la masa muscular es reducida, la aguja puede insertarse de forma ligeramente oblicua, con un ángulo superior a 65°.

CONTROL DEL DOLOR⁵

Se debe considerar que el dolor es un fenómeno subjetivo en el que intervienen factores múltiples incluyendo edad, nivel de angustia y experiencias previas de cuidado de la salud y la cultura de una persona. Los anestésicos locales se usan de acuerdo a las indicaciones del fabricante y a edades recomendadas. Pueden emplear analgésicos orales, que no contengan ácido acetil salicílico para disminuir la fiebre y el dolor después de la aplicación.

Se pueden utilizar técnicas distractoras (no farmacológicas) al dolor relacionado con las inyecciones. Un consejo importante para los padres es darle amor, cariño y seguridad antes, durante y después de la vacunación.

PROCEDIMIENTO DE ADMINISTRACIÓN^{1,2}

Es muy importante la posición del paciente para la aplicación de la vacuna ya que de esta depende en gran medida la rapidez y la correcta administración de la misma. El empleo de una técnica correcta al administrar una vacuna contribuye a minimizar su reactividad y a asegurar una adecuada respuesta inmune:

1. Procedimiento oral: extraiga la vacuna del refrigerador en el mismo momento de proceder a su administración. Las vacunas de administración oral no deben permanecer a temperatura ambiente porque pueden perder su eficacia. Si dispone de viales monodosis, adminístrela de forma directa en la boca del paciente. Si dispone de viales mul-

tidosis, utilice el gotero especial que suministra el fabricante con la vacuna.

2. Procedimiento parenteral:
 - a. Saque la vacuna del refrigerador y espere un poco para que se temple o caliéntela con las manos para acelerar el proceso. Así evitará diferencias bruscas de temperatura entre el preparado vacunal y la temperatura del paciente.
 - b. Elija el lugar de inyección según la edad y las características del niño, comprobando que los tejidos donde va a realizar la punción están sanos y la piel íntegra.
 - c. Limpie la piel y deje secar la zona.
 - d. Coloque al niño en la posición más adecuada dependiendo en la zona en que se le vaya a aplicar el preparado vacunal y adminístrelo utilizando la vía recomendada.
3. Vacunación intradérmica: La vacuna BCG se aplica en el tercio superior del brazo a nivel del músculo deltoides. El test de Mantoux se aplica en cara anterior de antebrazo. La técnica de aplicación es la siguiente:
 - a. Estire la piel del antebrazo o de la zona superior del brazo entre el dedo índice y pulgar.
 - b. Introduzca la aguja con el bisel hacia arriba en ángulo de 15°, con respecto a la piel, hasta que el bisel desaparezca debajo de la piel.
 - c. Suelte la piel e inyecte a la vez, en forma lenta, el volumen correspondiente hasta obtener una pápula, la cual desaparecerá al cabo de unos minutos.
 - d. Retire la aguja de manera lenta y seque la zona.
4. Vacunación subcutánea o hipodérmica: El lugar de aplicación en RN y lactantes es la zona anterolateral del muslo y en niños mayores en el brazo en la región deltoidea. La técnica de aplicación es la siguiente:
 - a. Tome un pellizco de la piel entre los dedos índice y pulgar.
 - b. Introduzca la aguja con el bisel hacia abajo, en un ángulo de 45° con respecto a la piel, si la aguja es de 16 mm de longitud, y de 90° si la aguja es de 13 mm de longitud.
 - c. Suelte la piel.
 - d. Aspire de manera lenta para comprobar que no está en un vaso sanguíneo. Una vez seguro inyecte en forma lenta el volumen correspondiente del preparado vacunal.
 - e. Retire la aguja con un movimiento rápido, seque y haga un ligero masaje con movimientos circulares para favorecer la absorción del líquido.
 - f. Una vez terminada la técnica es conveniente poner algodón con esparadrapo para evitar salida del preparado o sangre procedente del pinchazo y comprimir.
5. Vacunación intramuscular: El lugar de aplicación en el RN y lactante es en el muslo. El paciente se coloca en decúbito supino, que permite la máxima relajación de la zona. La posición en decúbito supino y sentado y con el brazo flexionado sobre

La inmovilización correcta del niño es tan importante como la técnica de punción; para lactantes, el niño se coloca en decúbito lateral, la persona acompañante sujeta al niño con una mano, inmovilizando el tronco y brazo, y con la otra sujeta fuerte la pierna, el vacunador procede a sujetar con una mano la zona de punción y con la otra administra la vacuna. Para niños hasta 2 años, el acompañante sienta sobre sí al niño y con ambas manos lo abraza para inmovilizarle los brazos y evitando la tendencia que va tener el niño de tocar el lugar donde procede el dolor, el vacunador procede a inmovilizar las piernas del niño con sus propias piernas cerrándolas, y luego con una mano sujeta la zona de punción y con la otra administra la vacuna. Para niños mayores de 6 años, muchas veces ya colaboran, en caso contrario, se inmoviliza de tal forma que el acompañante toma al niño abrazándolo, inmovilizando los antebrazos para que el vacunador proceda a inyectar en los brazos.

el antebrazo es la más adecuada cuando la administración es en el músculo deltoides. La técnica de aplicación es la siguiente:

- a. Sujete de manera firme y tome entre los dedos índice y pulgar la masa muscular sobre la cual se va a inyectar.
- b. Clave con firmeza la aguja con un ángulo de 90° con respecto a la piel y aspire para comprobar que no está en un vaso sanguíneo e inyecte de manera lenta el contenido de la jeringa.
- c. Retire rápido la aguja, comprima de manera suave con un algodón el lugar de la inyección sin practicar masaje sobre la zona, ya que podría aumentar el traumatismo de los tejidos.

RECOMENDACIONES FINALES

1. Procure que en su consultorio exista siempre una red fría óptima, para mantener en buen estado sus biológicos.
2. Deseche el material utilizado en los contenedores específicos y apropiados para ello.
3. Proceder al lavado de manos una vez concluida la administración.
4. Anotar la vacuna en los registros apropiados, especificando la vía y lugar de administración, el nombre y lote del preparado vacunal.
5. Tener siempre listo y completo el equipo, medicamentos e insumos en caso de que se presente una reacción alérgica grave, nunca se sabe en qué momento se utilizarán.
6. Vigilar al paciente durante 10 a 30 minutos, por si aparecen reacciones inmediatas. Si así fuera, anótelas en la cartilla de vacunación, especificando el tipo de reacción aparecida.

Eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización

Dr. Juan Manuel Alanís Tavira

Dra. Metzger Díaz Vázquez

Dr. Carlos Esteban Aranza Doniz

INTRODUCCIÓN

A pesar de la importante aportación de las vacunas a la prevención de enfermedades incapacitantes, incluso mortales, como todas las sustancias ajenas al cuerpo humano que ingresan en él, las vacunas son susceptibles de desencadenar efectos adversos en el organismo. A estos eventos que se suscitan posteriores a la aplicación de una vacuna y que se deben investigar y verificar su relación se les ha definido como Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización¹ (ESAVI), antes llamados Eventos Temporalmente Atribuibles a la Vacunación (ETAV).

De acuerdo con la Secretaría de Salud en su manual de Eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización, se definen como sigue:

“Manifestación(es) clínica(s) o evento médico que ocurre después de la vacunación y es supuestamente atribuido a la vacunación o inmunización. La temporalidad dependerá de cada una de las vacunas”.²

Lograr la seguridad de las vacunas así como monitorizar el correcto manejo de toda la cadena de inmunizaciones, incluyendo la calidad, administración y disposición de los desechos del material usado para las vacunas, continúa siendo un reto de los programas de vacunación nacional. Para ello, la Organización Mundial de la Salud provee asistencia técnica para el establecimiento o fortalecimiento de los programas de vigilancia de Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización, tanto en programas de rutina como en vacunación masiva.³

CLASIFICACIÓN DE ESAVI

Los ESAVI se clasifican según su expresión clínica en leves, moderados y graves; por asociación epidemiológica pueden clasificarse en temporales, causales, coincidentes y por errores técnicos (1) (2).

Clasificación de los ESAVI según su expresión clínica^{1,2,4}

- ESAVI graves: cualquier manifestación clínica importante que cumple con uno o más de los siguientes criterios:
 - Causan la muerte del paciente.
 - Ponen en peligro la vida del paciente en el momento que se presentan.
 - Hacen necesario la hospitalización o prolongan la estancia hospitalaria.
 - Son causa de invalidez o incapacidad persistente o significativa.
 - Son causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido, por ejemplo, choque anafiláctico, parálisis flácida aguda, encefalitis, hemorragia intracraneana.
- ESAVI no grave: todos los eventos que no cumplen con los criterios de un evento grave.
 - Por ejemplo, reacción local que se trata de forma ambulatoria, niño con fiebre que acude a urgencias, se le administra antipirético y medios físicos y se da de alta de este servicio a las pocas horas.

Clasificación de ETAV por tipo de asociación epidemiológica^{1,2,4}

- **ESAVI causales:** Evento ocasionado por la administración de la vacuna y que requiere ser demostrado por los hallazgos clínicos, epidemiológicos y de laboratorio.
- **ESAVI coincidentes:** Son incidentes médicos que habrían ocurrido de igual manera en el individuo con o sin la aplicación de la vacuna, como por ejemplo, la epilepsia.
- **ESAVI por errores técnicos:** Son incidentes médicos que fueron causados por errores en el transporte, almacenamiento, manejo o administración de la vacuna. El error es en general causado por el vacunador (por ejemplo, absceso séptico en el sitio de la inyección). En general, pueden prevenirse mediante capacitación y adiestramiento adecuado del personal y con el suministro de equipo para inyección, desechable y estéril.

Categorías por causalidad^{1,2,4}

- **Muy probable o definitivo.** Un evento clínico que se presenta en un tiempo razonable en relación con la administración de la vacuna y que no puede ser explicado por una enfermedad o consumo de sustancias o químicos concomitante.
- **Probable.** Un evento clínico que se presenta en un tiempo razonable en relación con la administración de la vacuna y es poco probable que se pueda explicar por una enfermedad o consumo de sustancias o químicos concomitante.
- **Posible.** Un evento clínico que se presenta en un tiempo razonable en relación con la administración de la vacuna, pero que también se puede asociar la presencia de una enfermedad o consumo de sustancias o químicos concomitante.
- **Improbable.** Un evento clínico cuyo tiempo de presentación en relación a la aplicación de la vacuna hace inaplicable la posibilidad de conexión causal, pero que podría ser explicado por la pre-

sencia de una enfermedad o consumo de sustancias o químicos.

- **Sin relación.** Un evento clínico cuyo tiempo de aparición es incompatible en relación con la administración de la vacuna y que puede ser explicado por la presencia de una enfermedad o consumo de sustancias o químicos.
- **Inclasificable.** Un evento clínico con información insuficiente para la identificación de la causa.

EPIDEMIOLOGÍA DE LOS ESAVI EN MÉXICO

BCG^{2,4}

Se presenta linfadenitis entre 1 y 6% de los vacunados, hasta 6 meses después de la vacunación, siendo más frecuente en los que reciben la vacuna por vía subcutánea en vez de intradérmica y con la cepa francesa Pasteur.

Leves. Crecimiento de los nódulos linfáticos regionales en más de un centímetro, ulceración en el sitio de inyección, abscesos.

Moderados a graves. Fiebre, diseminación del BCG (BCGosis), causando complicaciones como osteítis u osteomielitis, reacciones alérgicas, incluyendo reacciones anafilácticas.

Hepatitis B^{2,4}

Leves. Esta vacuna tiene un perfil de seguridad excelente. Los eventos locales asociados de forma temporal con la vacunación son transitorios y se presentan en 3 a 5% de los vacunados en forma de irritación local con eritema, induración y dolor en el sitio de aplicación. **Moderados a graves.** Su incidencia es muy baja, se resuelven de manera espontánea y se caracterizan por fiebre 3 de 8.5°C, fatiga, náuseas, vómito, diarrea y dolor abdominal, de manera ocasional cefalea, calosfríos, mialgias, artralgias, erupción y prurito.

Pentavalente acelular^{2,4}

Leves: En 5 a 10% de los vacunados se presentan en el transcurso de las 24 a 48 horas posteriores a la vacunación: dolor, induración, enrojecimiento y calor en el sitio de la aplicación.

Moderados a graves: Fiebre en 40% de los vacunados, llanto persistente por más de tres horas, somnolencia, irritabilidad y malestar general en 5%, cefalea, convulsiones, escalofrío, mialgias y artralgias en menos de 3%.

DPT^{2,4}

Leves: Dolor y enrojecimiento (en general por irritación de la piel con el adyuvante de la vacuna) en el sitio de la aplicación, que pueden durar de 2 a 3 días. El hidróxido de aluminio usado como adyuvante da lugar a la formación de un nódulo, que puede persistir durante varias semanas y desaparecer de manera espontánea.

Moderados a graves. Malestar, irritabilidad y fiebre de 38.5°C por 12 o 24 horas (después de 48 horas en general corresponde a otra causa) y crisis convulsivas asociadas a fiebre. Pueden presentarse reacciones de tipo urticaria, por hipersensibilidad al toxoide diftérico.

Rotavirus^{2,4}

Leves: fiebre, diarrea o vómito, hiporexia e irritabilidad. **Moderados a graves:** Presencia de cólicos intestinales muy dolorosos, irritación, heces con aspecto sanguinolento de consistencia gelatinosa, a la palpación intestinal una masa en forma de morcilla y la fosa iliaca derecha vacía, que orienta a pensar en invaginación intestinal.

Neumocócica conjugada^{2,4}

Leves: Se puede presentar dolor, induración, enrojecimiento y calor en el sitio de la aplicación, durante el transcurso de las 24 a 48 horas posteriores a la vacunación. **Moderados a graves:** Entre el quinto y el doceavo día

posterior a la aplicación del biológico, puede presentar malestar general, rinitis, cefalea, tos, fiebre (rara vez > 39.5° C), que persiste de dos a tres días. También se pueden presentar erupciones cutáneas.

Influenza^{2,4}

Leves. Sensibilidad, dolor, eritema, induración contusión en el sitio de inyección y rigidez en el deltoides o brazo.

Moderadas a graves. Escalofrío, malestar general, cefalea, mialgias, artralgias.

SRP^{2,4}

Leves. Se puede presentar dolor, induración, enrojecimiento y calor en el sitio de la aplicación, durante el transcurso de las 24 a 48 horas posteriores a la vacunación.

Moderadas a graves: Malestar general, rinitis, cefalea, tos, fiebre (rara vez > 39.5° C), que persiste de dos a tres días. También se pueden presentar erupciones cutáneas.

Aunque poco frecuentes, pueden presentarse: Parotiditis unilateral o bilateral, después de doce días y dura menos de cuatro días.

Meningitis aséptica, entre la segunda y la cuarta semanas posteriores a la vacunación (uno a cuatro casos por millón de dosis aplicadas, comúnmente asociada con la cepa Urabe AM9 de parotiditis).

Púrpura trombocitopénica (uno a cuatro casos por cien mil dosis aplicadas).

NORMATIVIDAD MEXICANA DE LOS ESAVI

La Norma Oficial Mexicana NOM-036-SSA2-2012 para la Prevención y control de enfermedades. Aplicación de vacunas, toxoides, faboterápicos (sueros) e inmu-

Cuadro 13

Clave de ESAVI de acuerdo al CIE 10 ⁸	
Y58	Efectos adversos de vacunas bacterianas
Y58.0	Efectos adversos de la vacuna BCG
Y58.1	Efectos adversos de la vacuna tifoidea y paratifoidea
Y58.2	Efectos adversos de la vacuna contra el cólera
Y58.3	Efectos adversos de la vacuna contra la peste
Y58.4	Efectos adversos de la vacuna contra el tétanos
Y58.5	Efectos adversos de la vacuna contra la difteria
Y58.6	Efectos adversos de la vacuna contra la tosferina, inclusive combinaciones con un componente pertusis
Y58.8	Efectos adversos de vacunas bacterianas mixtas, excepto combinaciones con un componente pertusis
Y58.9	Efectos adversos de otras vacunas bacterianas, y las no especificadas
Y59	Efectos adversos de otras vacunas y sustancias biológicas, y las no especificadas
Y59.0	Efectos adversos de vacunas virales
Y59.1	Efectos adversos de vacunas contra rickettsias
Y59.2	Efectos adversos de vacunas antiprotozoarias
Y59.3	Efectos adversos de la inmunoglobulina
Y59.8	Efectos adversos de otras vacunas y sustancias biológicas especificadas
Y59.9	Efectos adversos de vacunas o sustancias biológicas no especificadas

noglobulinas en el humano,⁵ habla de los Eventos Temporalmente Asociados a la Vacunación en su apartado número 12 establece que “las instituciones y servicios de salud públicos, privados y sociales que integran el Sistema Nacional de Salud, incluyendo a todo el personal que administre productos biológicos, están obligados a notificar la presencia de Eventos Temporalmente Asociados a la Vacunación, clasificados como moderados o graves, a las instancias correspondientes. Así mismo, se deberán realizar los estudios de caso y campo correspondientes, establecerán el diagnóstico y el tratamiento inmediato, así como las medidas de control pertinentes”.⁵

De igual forma, se hace referencia al tiempo en el que deben ser notificados, aclarando que aquellos “moderados o graves, deberán ser notificados de manera inmediata o tan pronto se tenga conocimiento de su

existencia, a la autoridad inmediata superior según la estructura institucional correspondiente, y a las autoridades sanitarias (...) por la vía más expedita”.⁵ Posteriormente la notificación oficial deberá ser remitida al Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia (CeNSIA) así como la Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud y al Centro Nacional de Farmacovigilancia de la COFEPRIS.

En la Norma Oficial Mexicana NOM-017-SSA2-2012, Para la vigilancia epidemiológica⁶ se establece que son eventos de notificación inmediata los casos y defunciones por Eventos Temporalmente Asociados a la Vacunación (ETAV o ESAVI) y sustancias biológicas. En tanto que independiente de la información diaria, son objeto de notificación semanal los casos de otras enfermedades no transmisibles como los efectos indeseables de las vacunas y/o sustancias biológicas y urgencias epidemiológicas.

Son objeto de Estudio Epidemiológico de Caso los casos o defunciones por eventos adversos a las vacunas o sustancias biológicas y que también son objeto de aplicación de subsistemas especiales de vigilancia epidemiológica.

En la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2013, Instalación y operación de la farmacovigilancia,⁷ se denominan Eventos Temporalmente Asociados a la Vacunación (ETAV), ahora Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o inmunización (ESAVI), a las manifestaciones clínicas que se presentan dentro de los 30 días posteriores a la administración de una o más vacunas y que no pueden ser atribuidos de manera inicial a alguna entidad nosológica específica; de

los cuales serán sujetos de notificación las sospechas de reacciones adversas de los medicamentos durante las campañas de vacunación.

La Clasificación Internacional de Enfermedades⁸ de la Organización Mundial de la Salud, en su décima edición en español, contempla la aparición de efectos adversos relacionados con la vacunación como enfermedades en sí mismas, por lo que es posible su aplicación al reporte de los eventos asociados de manera temporal a la vacunación. El conocimiento de dicha clasificación es fundamental para el llenado adecuado de los formatos de notificación de ESAVI, ya que de esta manera se especifica el tipo de evento que se está refiriendo. Las claves se exponen en el Cuadro 13.

Dra. Graciela Carrera Thompson

HAEMOPHILUS INFLUENZAE TIPO b

Vacunas conjugadas para Hib

Se ha desarrollado una serie de vacunas contra el polisacárido capsular de *Haemophilus influenzae* tipo b, las cuales constan de vacunas conjugadas con proteínas transportadoras que confieren una respuesta inmune adecuada en menores de 2 años de edad, debido a que:

- Tienen una proteína con transportador. Esta proteína se conjuga o se une como enlace covalente al polisacárido capsular.
- Provocan una importante respuesta de células T (*helper* o cooperadoras): Son reconocidas por los macrófagos.
- Esta respuesta inmunológica ocurre en los niños menores de 2 años, prácticamente a partir de los 2 meses de edad.
- Tiene respuesta inmunológica secundaria con importante actividad de la IgG1.

Existen cuatro vacunas contra *H. influenzae* tipo b disponibles en la mayoría de los países. En México se comercializan dos: PedvaxHib y Hibest, las cuales se diferencian desde el punto de vista de su inmunogenicidad. La eficacia clínica de las vacunas en estudios controlados va de 89 a 93% con tres dosis, alcanzando hasta un 100% con el refuerzo a los 18 meses de edad.¹

Se ha observado que con las dos primeras dosis de la vacuna conjugada con meningococo se genera una buena respuesta de producción de anticuerpos, después de dos dosis de vacuna la producción de anticuerpos es seis veces mayor que con otras vacunas.

Se deben aplicar tres dosis de vacunas, iniciar a los 2, 4 y 6 meses de edad y un refuerzo entre los 12 y 15 o 18 meses de edad. La necesidad de la cuarta dosis, es por la respuesta que se presenta con el refuerzo tan importante en especial con los niños vacunados con vacunas combinadas.

Las vacunas pueden aplicarse con un mes de diferencia. Se inician de manera tardía en los niños mayores de 4 meses de edad o en pacientes que tienen dificultad para regresar a vacunarse. Si la vacunación se inicia entre los 7 y 11 meses de edad deben aplicarse dos dosis de cualquiera de las vacunas y un refuerzo entre los 13 y 18 meses, por lo menos dos meses después de la última dosis primaria. Si la vacunación se inicia entre los 15 y 59 meses de edad no se aplica el refuerzo.

Si hubo infección del sistema nervioso central por *H. influenzae* tipo b (meningitis), una vez terminado el tratamiento se debe vacunar contra Hib. Así mismo, si cambia de marca de vacuna en las revacunaciones contra Hib la formación de anticuerpos es adecuada. La enfermedad moderada o grave con o sin fiebre es una contraindicación para vacunar.

Vacuna combinada hexavalente

Se compone de los siguientes elementos:

- DPdT: (difteria, tétanos y pertussis acelular) vacuna contra difteria, tosferina y tétanos.
- Hib: vacuna contra *Haemophilus influenzae* tipo b. Para la prevención de formas invasivas.
- IPV: para la prevención de la poliomielitis con vacuna de virus inactivados tipo SALK reforzados.
- HB: para la prevención de la hepatitis B.

Es un conjugado de polisacárido capsular de *Haemophilus influenzae* tipo b con proteína tetánica. La administración se hace intramuscular profunda, en dosis de 0.5 mL después de reconstituir, inmunización activa en niños de 2 a 18 meses, se debe de respetar por lo menos un intervalo de inmunización de un mes entre cada dosis, aunque lo ideal es la aplicación cada 2 meses (2, 4 y 6 meses). Cuando el esquema primario se completa antes de los 12 meses de edad, se aplica una dosis de refuerzo entre los 12 y 15 meses. Tiene 90% de seroconversión en serie primaria (2, 4 y 6 meses) y 98% de seroconversión en refuerzos.²

Contraindicaciones de la vacuna contra Hib

No hay contraindicación formal para vacunas contra Hib, sólo reacción de anafilaxia después de una dosis previa. En las combinaciones de Hib deben vigilarse las contraindicaciones con las vacunas combinadas, por ejemplo DPT/Hib, DPT/Hib/HB.³

No debe aplicarse la vacuna antes de las 6 semanas de vida. Las enfermedades leves con o sin fiebre, no son contraindicación para la inmunización. La efectividad está disminuida en inmunodeprimidos graves, pero no está contraindicada. No se recomienda su uso en embarazadas.³

Reacciones adversas

Reacciones locales: dolor (6.4%), eritema (18.6%), e induración (9.0%).

Reacciones sistémicas: fiebre (6.4%), irritabilidad (28.2%), letargia (17.0%), anorexia (8.5%), rinorrea (21.3%), diarrea (8.5%), vómito (3.7%) y tos (4.3%).³

NEUMOCOCO

Vacunas contra el neumococo

Se dividen en conjugadas y de polisacáridos. La conjugación de las vacunas favorece la protección de meno-

res de 2 años, lo que no se presenta en forma adecuada con la vacuna de polisacáridos de 23 serotipos.¹

a. Vacuna de polisacáridos

En 1981 se aisló *S. pneumoniae* y en 1997 se aprobó una vacuna de polisacáridos de 14 serotipos; en 1983 se aprobó la vacuna de 23 serotipos.

La vacuna polivalente (Pulmovax MSD, Imovax-Neumo AVP, Pneumovax MSD) confiere protección contra 23 serotipos (1, 2, 3, 4, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19H, 19F, 20, 22F, 23F, 33F), de ellos 88% son productores de septicemia y meningitis y 85% son productores de otitis media. No es inmunogénica en niños menores de 2 años, por lo tanto no es aplicable en ellos; genera anticuerpos de corta duración por respuesta inmunológica leve (índice opsonofagocítico OPA ineficaz).

Se deberá evaluar la aplicación de vacuna de polisacáridos en niños mayores de 2 años de edad con los siguientes padecimientos: asplenia anatómica, disfunción esplénica, enfermedad crónica cardiorrespiratoria, hepática o renal, inmunodepresión, enfermedad de Hodgkin y complicaciones por influenza como neumonía.¹

b. Vacuna conjugada

Entre 1988 y 1999 se manejó un transportador proteínico y apareció la vacuna conjugada de 7 serotipos (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F, Prevenar). Fue aprobada en el 2000 por la FDA con indicación para niños menores de 2 años de edad, El esquema de aplicación es a los 2, 4 y 6 meses de edad, más un refuerzo a los 15 meses de edad.¹

Nuevas vacunas conjugadas antineumococo

En los años 2005 y 2007 apareció una vacuna conjugada con una fracción proteínica D de *H. influenzae*

no tipificada de 10 serotipos (Synflorix, GSK). Así mismo, se presentó otra vacuna conjugada con la misma conjugación química que la vacuna heptavalente pero con 6 serotipos adicionales (Prevenar 13, Pfizer).

Un aspecto relevante en el desarrollo de nuevas vacunas antineumocócicas es la elección de la proteína transportadora. La vacuna de 13 serotipos utiliza la misma variante no tóxica de la toxina diftérica contenida en la vacuna heptavalente; sin embargo, la eficacia protectora contra enfermedad invasiva mejora debido a la inclusión de los nuevos 6 serotipos que amplían el espectro de protección. En tanto, la vacuna decavalente utiliza como proteínas transportadoras la proteína D (de la membrana externa de *H. influenzae*), al toxoide diftérico y al toxoide tetánico. La importancia de escoger una u otra proteína para conjugar la vacuna radica en la capacidad de generar una buena respuesta medida por linfocitos T cooperadores que permita una eficacia protectora en lactantes y que genere memoria inmunológica.

El objetivo es contener los serotipos conocidos y agregar los que vayan apareciendo en las nuevas vacunas conjugadas:

- Disminuir la carga de la enfermedad invasiva.
- Reducir la mortalidad de neumococo que se presenta con el virus de la influenza (sinergia).
- Aminorar el costo por la enfermedad neumocócica.
- Disminuir la resistencia de *S. pneumoniae* a los antibióticos.
- Reducir la carga de la enfermedad a los serotipos emergentes.
- Aminorar la carga de la enfermedad en menores de 5 años.

Las vacunas conjugadas de 10 y 13 serotipos son vacunas de segunda generación. Los reportes de nuevos serotipos de neumococo aparecidos en los últimos 10 años, han modificado la evolución y el tratamiento de las en-

fermedades por neumococo. Por ejemplo: el serotipo 1, causante de epidemias; el serotipo 19A que puede presentarse en epidemias, meningitis bacteriana y que tiene resistencia a los antibióticos; así como los cuadros de otitis media aguda resistente a la penicilina.

Vacuna conjugada de 10 serotipos

GSK desarrolló una vacuna antineumocócica de 10 serotipos (Synflorix) diseñada para prevenir la enfermedad invasiva por neumococo. La vacuna está conjugada con una proteína transportadora D, que es una lipoproteína de 42 KD de la membrana externa de *H. influenzae* que contiene la gran mayoría de las cepas tanto tipificables como no tipificables.⁴

La vacuna decavalente tiene precalificación de la OMS para neumonía y otitis media aguda por neumococo en esquema de 4 dosis. Los serotipos encontrados en la vacuna decavalente (VCN10) son: 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F.⁵

El esquema de vacunación es a los 2, 4 y 6 meses de edad, con un refuerzo a los 12 o 15 meses; la vacuna puede aplicarse desde la sexta semana de vida extrauterina. Si el paciente fue vacunado entre los 7 y 11 meses el esquema de vacunación consiste de 2 dosis con un intervalo de por lo menos 1 mes, y la tercera dosis está recomendada en el segundo año de vida. Si el niño se encuentra entre los 12 y 23 meses de edad, la vacunación consiste en dos dosis con un intervalo de 2 meses entre cada dosis; el refuerzo no está bien establecido. Es recomendable que los sujetos que reciben la primera dosis de Synflorix comiencen su vacunación con esta misma vacuna.⁴

Las contraindicaciones para la aplicación de la vacuna son: hipersensibilidad a cualquier sustancia de la vacuna, enfermedad moderada a grave, no aplicar en forma intradérmica, mujeres embarazadas.

Reacciones adversas poco comunes: apnea en niños prematuros de 28 semanas, vómito, más comunes:

dolor en el sitio de inyección, eritema, fiebre de 38°C, disminución del apetito.⁶

Vacuna conjugada de 13 serotipos

Utiliza la misma conjugación química que la vacuna de 7 serotipos, pero contiene 6 nuevos serotipos (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A) cuyo transportador proteínico ha sido usado en varias vacunas por más de 20 años. La capacidad de Prevenar 13 (Pfizer) para estimular la producción de anticuerpos (inmunogenicidad) fue evaluada y comparada con la respuesta inmune de la vacuna VCN7. Para los serotipos comunes se obtuvo una respuesta tan buena como con la VCN7; estudios adicionales mostraron que Prevenar 13 incrementa la producción de anticuerpos tras las vacunaciones de refuerzo y apoyan el cambio a Prevenar 13 en niños que habían comenzado su vacunación con VCN7.¹

La VCN13 es eficaz en la prevención de la enfermedad invasora (meningitis, neumonía bacteriémica y bacteriemia) neumonía y otitis media. Posee niveles de anticuerpos comparables con la VCN7 y una idéntica respuesta inmunogénica para sus nuevos 6 serotipos, con la VCN13 se encuentra una respuesta inmune adecuada para el serotipo 19A. El beneficio potencial de la vacuna VCN13 es tener 6 nuevos serotipos, dentro de los cuales se encuentran el 6A y el 19A, pues promueve niveles de anticuerpos muy robustos para estos serotipos.⁷

Prevenar 13 está indicada para niños hasta los 5 años de edad y en caso necesario para niños de alto riesgo hasta los 9 años. Un estudio reciente sobre revacunación reporta la posibilidad de vacunar bajo los siguientes esquemas con la VCN13:

- Niños de 15 meses de edad pero menores de 2 años, previamente vacunados con 3 dosis de VCN7, también se pueden aplicar 2 dosis de VCN13.
- Niños de 2 a 5 años con 3 dosis previas de VCN7 se pueden aplicar una dosis de VCN13.

- Niños de 5 a 10 años de edad previamente vacunados con una dosis de VCN7 pueden recibir una dosis de VCN13.
- Niños de 10 a 18 años sin vacunas pueden recibir una dosis de VCN13.

Entre los niños que se enferman a causa del neumococo, se encuentran con más frecuencia los menores de 2 años con una o ninguna dosis vacunal. Sin embargo, este conflicto persiste en pacientes de alto riesgo menores de 5 años de edad y se ha visto que el serotipo 1 presenta cierta prevalencia entre los 2 y 5 años pudiendo provocar neumonías con derrames.⁷

El esquema de vacunación por protocolo es de 4 dosis a los 2, 4 y 6 meses; más un refuerzo entre los 12 y los 15 meses de edad. La VCN13 está indicada hasta los 5 años de edad para ayudar a proteger a niños de este grupo; ha demostrado efectividad para prevenir la enfermedad invasiva y la neumonía cuando se usa con los esquemas 3+1 o 2+1. La vacuna puede aplicarse desde la sexta semana de vida extrauterina. El esquema nacional de vacunación en México indica 2 dosis de vacuna conjugada contra el neumococo, a los 2 y a los 4 meses más un refuerzo entre los 12 y los 18 meses de edad.

Contraindicaciones: hipersensibilidad a cualquiera de los componentes o al toxoide diftérico, niños con fiebre alta.⁸

MENINGOCOCO

Vacuna contra el meningococo

Las secuencias completas del genoma del meningococo han sido determinadas para muchos aislamientos y muestran una gran cantidad de secuencias repetidas; a su vez tienen múltiples secuencias de inserción por el hecho de tomar ADN libre en el ambiente. Estas secuencias han sido usadas para determinar genes que codifican proteínas, mismas que pueden

ser utilizadas para crear nuevas vacunas. La decisión de implementar una campaña de vacunación masiva contra el meningococo depende de la incidencia de la enfermedad en la zona.

Las vacunas antimeningocócicas de polisacáridos presentes en el mercado internacional son monovalentes (grupo C), bivalentes (grupos A Y C) o tetravalentes (grupos A, C, Y y W135). Tanto los polisacáridos del grupo A como los del C tienen una eficacia documentada a corto plazo de 85 a 100% en niños de 2 años o más y en adultos. En cambio, las vacunas de polisacáridos del grupo C no tienen una inmunogenicidad adecuada en los niños menores de 2 años, administrada a los niños pequeños pueden provocar la aparición, años más tarde, de tolerancia a los antígenos del grupo C. Los polisacáridos de los grupos Y y W135 han demostrado ser inocuos e inmunogénicos sólo en los niños de 2 años o más. Cuando los polisacáridos de los grupos A Y C o A, C, Y y W135 se ministran juntos como vacunas bivalentes o tetravalentes se obtienen respuestas inmunitarias independientes específicas de cada grupo. La respuesta de anticuerpos protectores se produce entre 10 y 14 días después de la vacunación; en los niños de edad escolar y en adultos una dosis única de polisacáridos de los grupos A y C proporciona protección por cuando menos 3 años. En niños menores de 4 años la protección clínica y la concentración de anticuerpos específica disminuyen en forma rápida durante los 2 a 3 años posteriores a la ministración de una dosis única.

En brote por serogrupo A los pacientes pueden ser vacunados a partir de los 3 meses de edad; los niños entre los 3 y los 18 meses de edad deben recibir 2 dosis con intervalo de 3 meses, los niños entre 19 y 23 meses recibirán una sola dosis. Se ministra vía subcutánea, en los menores de 1 mes se prefiere la región anterolateral del muslo; en los niños de 12 meses o mayores, en adolescentes y adultos se prefiere la región deltoidea. Se considera revacunar luego de 2 a 3 años a los niños que recibieron su primera dosis cuan-

do tenían menos de 4 años de edad si persisten las condiciones de alto riesgo.

En el comercio existen 2 tipos de vacunas: una conjugada con toxoide tetánico y otra conjugada con toxoide diftérico; se pueden administrar a partir de los 2 meses de edad en niños, adolescentes o adultos. La dosis es de 0.5 mL, se utiliza vía intramuscular para los menores de 1 mes en región anterolateral del muslo y para los niños de 12 meses o más en la región deltoidea. El esquema depende de la edad: en niños de 2 a 11 meses se recomiendan 2 dosis de vacuna conjugada con toxoide tetánico, con un intervalo mínimo de 1 mes entra ellas. De la vacuna conjugada con toxoide diftérico se recomiendan 3 dosis con intervalo mínimo de 1 mes; no se recomienda aplicar en niños menores de 2 meses de edad; en los mayores de 12 años, adolescentes y adultos se recomienda una sola dosis. Por ahora no se recomienda revacunar.

Vacunas Menomune y Menactra

La primera vacuna de polisacáridos contra meningococo fue aprobada en EUA en 1974, la actual vacuna cuadrivalente de los polisacáridos A, C, Y y W135 (MPSV4 Menomune Sanofi-Pasteur) fue aprobada en 1976. Cada dosis contiene 50 mcg de cada uno de los 4 polisacáridos mencionados. Se administra vía subcutánea, unidosis de por vida, y está autorizada para su uso en mayores de 2 años de edad.

La vacuna conjugada contra meningococo (MCV4 Menactra, Sanofi-Pasteur) fue aprobada en EUA en 2006; contiene antígenos capsulares de los serogrupos A, C, Y y W135 conjugados individualmente con proteína de toxoide diftérico. Cada dosis de 0.5 mL está elaborada en fosfato sódico como amortiguador, además contiene cloruro de sodio y 4 mcg de cada uno de los polisacáridos conjugados con aproximadamente 48 mcg de proteína de toxoide diftérico, cada vial contiene una única dosis y no contiene conservantes. Se administra por vía intramuscular, dosis única de

por vida. Está autorizada para personas de 2 a 55 años de edad.

Vacuna Menveo

En febrero de 2010, la FDA aprobó una nueva vacuna cuadrivalente conjugada contra meningococo (Menveo, Novartis). Está compuesta de 10 mcg de polisacárido capsular A liofilizado y conjugado, 5 mcg de cada uno de los polisacáridos capsulares de los serogrupos C, Y y W135 conjugados, todo ello en 0.5 mL de solución salina amortiguada con fosfato para reconstituir el liofilizado antes de la inyección. La vacuna reconstituida debe ser utilizada de manera inmediata pero puede conservarse a menos de 25°C (77°F) por 8 horas, se administra vía intramuscular, de preferencia en la región deltoidea.

La vacuna MCV4 debe aplicarse en adolescentes de 11 a 18 años de edad con una dosis, principalmente que pernocten en dormitorios universitarios. Niños de 2 a 10 años de edad con deficiencia de complemento o asplenia. Niños, adolescentes o adultos que viajan o residen en países endémicos. Reclutas militares, pacientes con VIH y para el control de brotes de meningococo.

PAPILOMA HUMANO

Vacunas contra el VPH

Estudios recientes que midieron los anticuerpos neutralizantes obtenidos con las vacunas para VPH 16 y 18, revelaron tendencias similares en la formación de anticuerpos entre el grupo de mujeres de 27 a 35 años y el grupo de aquellas entre 36 y 45 años. Datos preclínicos sugieren que la trasudación de anticuerpos neutralizantes en el sitio de infección constituye el mecanismo primario para la protección.

Vacuna Cervarix (GSK)

Vacuna recombinante para su aplicación, en México, a mujeres de los 10 a los 55 años de edad. Compuesta por una mezcla de partículas virales derivadas de la proteína de cápside (L1) de los tipos 16 y 18 del VPH, formulada con un nuevo sistema adyuvante (AS04), 20 mcg de VPH16 y 20 mcg de VPH18. La vacuna está indicada para la prevención de la neoplasia intraepitelial cervical (NIC) de alto grado (NIC2 y NIC3) y para la prevención del cáncer cervicouterino relacionado de manera causal con los tipos 16 y 18 del VPH.

Vacuna Gardasil (MSD)

Vacuna cuadrivalente con los serotipos VPH 6, 11, 16 y 18 para su aplicación en personas de 9 a 26 años de edad. Elaborada de forma sintética con material genético del virus incorporado a *Saccharomyces cerevisiae* quien replica la proteínas de la cápside; en total se producen 5 proteínas L1 para formar un capsómero. Fue aprobada por la FDA para la prevención de cáncer cervical, vulvar y vaginal. Se recomienda la vacunación de rutina en adolescentes de 11 o 12 años de edad, se reportó un porcentaje de eficacia de 89.4%. En 2009 se aprobó para niños y adultos de 9 a 26 años, siguiendo un esquema de tres dosis. Los serotipos 6 y 11 causan de manera aproximada 90% de las verrugas genitales (condilomas acuminados). El mejor momento de la aplicación de la vacuna es antes del inicio de la actividad sexual; además en edades tempranas de 10 a 15 años la respuesta inmune es mejor que en mujeres de más edad. La aprobación de la vacuna para varones de 9 a 26 años ha permitido una reducción de la incidencia de lesiones genitales externas (condilomas acuminados) en este grupo de edad. El esquema de aplicación para cada una de las vacunas mencionadas se muestra en el Cuadro 14.

Esquema de vacunación de VPH			
Vacuna	Primera dosis	Segunda dosis	Tercera dosis
Cervarix	Día 0	1 mes después	6 meses después de la primera dosis
Gardasil	Día 0	2 meses después	6 meses después de la primera dosis

Referencias y lectura recomendada

ENFERMEDADES PREVENIBLES POR VACUNACIÓN

- Pickering LK. Red Book, Enfermedades Infecciosas. 28th ed. Academia Americana de Pediatría, editor. Mexico: Panamericana; 2011.
- Panduro A, Escobedo MG, Fierro NA, Ruiz MB, Zepeda-Carrillo EA, Román S. Epidemiología de las hepatitis virales en México. Salud Pública de México. 2011;53:Suplemento 1, S37-S45.
- Organización Mundial de la Salud. Hepatitis B, Nota Descriptiva No. 204. [Online]; 2014 [cited 2015 Junio 18. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/es/>.
- Secretaría de Salud. Programa de Vacunación Universal y Semanas Nacionales de Salud, Lineamientos Generales 2015. [Online]; 2015 [cited 2015 Junio 20. Available from: http://www.censia.salud.gob.mx/contenidos/descargas/vacunas/Lineamientos_PVUySNS2015.PDF.
- Secretaría de Salud. Manual de Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización. [Online]. México; 2014 [cited 2015 Junio 20. Available from: http://censia.salud.gob.mx/contenidos/vacunas/ESAVI_2014.pdf.
- Secretaría de Salud. Perfil Epidemiológico de la Tuberculosis en México. [Online]; 2012 [cited 2015 Junio 25. Available from: http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/infoepid/publicaciones/2012/Monografias5_Tuberculosis_Mex_junio12.pdf.
- Tsai KS, Chang HL, Chien ST, Chen KL, Chen KH, Mai MH, Chen KT. Childhood Tuberculosis: Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Vaccination. *Pediatr Neonatol*. 2013;54:295-302
- Orcau A C.J.M.J. Present epidemiology of tuberculosis. Prevention and control programs. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011; Suplemento 1:2-7.
- Organización Mundial de la Salud. Global Tuberculosis Report 2013. [Online]; 2013 [cited 2015 Junio 25. Available from http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/91355/1/9789241564656_eng.pdf.
- Organización Mundial de la Salud. Vacuna BCG, Documento de Posición de la OMS. *Wkly Epidemiol Rec*. 2004 Enero; 79(4).
- Organización Mundial de la Salud. Vacuna contra Difteria, Documento de Posición de la OMS. [Online]; 2006 [cited 2015 Julio 1. Available from: http://www.who.int/immunization/wer-8103Diphtheria_Jan06_position_paper_SP.pdf?ua=1.
- Reyna J. VP,RV. Epidemiología de las enfermedades prevenibles con la vacuna pentavalente acelular en México. *Vacunas*. 2013 Abril; 14(2).
- Organización Mundial de la Salud. Vacunas antitosferínicas, Documento de posición de la OMS. *Wkly Epidemiol Rec*. 2010 Octubre; 85(40).
- Niño RC, Morón DL, Álvarez-Larrañaga MI. Efectividad a corto plazo de la vacuna antipertussis en adolescentes: Revisión sistemática. *Infectio*. 2015;19:115-23.
- Wright S. ea. Pertussis infection in adults with persistent cough. *JAMA*. 1995;273:1044-6.
- Organización Mundial de la Salud. Vacuna antitetánica, Documento de posición de la OMS. [Online]; 2006 [cited 2015 Julio 1. Available from: http://www.who.int/immunization/Tetanus_vaccine_SP.pdf?ua=1.
- Herbas IVJ. Perfil epidemiológico del tétanos en México 2000 - 2009. *Revista de enfermedades infecciosas en pediatría*. 2010; 24(94).
- Organización Mundial de la Salud. Vacunación contra Haemophilus influenzae tipo b. *Wkly Epidemiol Rec*. 2013 Julio; 88(39).
- Centers for Disease Control. Global Polio Eradication Initiative Strategic Plan. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2004 Febrero; 53(5).
- Organización Mundial de la Salud. Vacuna antipoliomielítica, Documento de posición de la OMS. *Wkly Epidemiol Rec*. 2014 Febrero; 89(9).
- Patel MM, Steele D, Gentsch JR, Wecker J, Glass RI, Parashar UD. Real-world Impact of Rotavirus Vaccination. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;Suplemento 1:S1-S5.
- Organización Mundial de la Salud. Vacuna antirotavirus, Documento de posición de la OMS. *Wkly Epidemiol Rec*. 2013 Enero; 88(5).
- Ferreira-Guerrero E, Mongua-Rodríguez N, Díaz-Ortega JL, Delgado-Sánchez G, Báez-Saldaña R, Cruz-Hervert LP, Chillián-Herrera OL, Mendoza-Alvarado LR, García-García L. Diarreas agudas y prácticas de alimentación en niños menores de cinco años en México. *Salud pública de México*. 2013; 55:Suplemento 2.
- Secretaría de Salud. Enteritis por Rotavirus. [Online]; 2012 [cited 2015 Julio 10. Available from: http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/infoepid/vig_epid_manuales/Manual_ROTAVIRUS_vFinal_8nov12.pdf.
- Organización Mundial de la Salud. Vacunas antineumococicas: Documento de posición de la OMS. [Online]; 2012 [cited 2015 Julio 15. Available from: http://www.who.int/immunization/position_papers/WHO_PP_pneumococcal_2012_ES.pdf?ua=1.

26. Organización Mundial de la Salud. Vacuna contra Influenza, Documento de posición de la OMS. [Online]; 2012 [cited 2015 Julio 15. Available from: <http://www.who.int/wer/2012/wer8747.pdf?ua=1>.
27. Secretaría de Salud. Perfil epidemiológico de la pandemia de Influenza A (H1N1)2009 en México. [Online]; 2011 [cited 2015 Julio 15. Available from: http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/infoepid/publicaciones/2011/monografias/P_EPI_PANDEMIA_IFLUENZA_%20A_H1N1_2009_MEXICO.pdf.
28. Secretaría de Salud. Influenza, Documento Técnico. [Online]; 2014 [cited 2015 Julio 18. Available from: http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/lineamientos/influenza/documento_tecnico_influenza.pdf.
29. Organización Mundial de la Salud. Vacuna contra Rubeola: Documento de posición de la OMS. [Online]; 2011 [cited 2015 Julio 15. Available from: <http://www.who.int/wer/2011/wer8629.pdf?ua=1>.
30. González N. TA, GD. Infectología Clínica Pediátrica. 8th ed. México: McGraw Hill; 2010.
31. Secretaría de Salud. Perfil Epidemiológico de la Infancia en México 2010. [Online]; 2010 [cited 2015 Julio 12. Available from: http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/infoepid/publicaciones/2011/monografias/P_EPI_DE_LA_INFANCIA_EN_MEXICO_2010.pdf.
32. Theeten H ea. Long-term antibody persistence after vaccination with a 2-dose Havrix™ (inactivated hepatitis A vaccine): 20 years of observed data, and long-term model-based predictions. *Vaccine*. 2015 Julio; 410(15).
33. Franco E, Meleleo C, Serino L, Sorbara D, Zaratti L. Hepatitis A: Epidemiology and prevention in developing countries. *World J Hepatol*. 2012;4:68-73.
34. Organización Mundial de la Salud. Vacunas antimeningocócicas, vacunas polisacáridas y conjugadas de polisacáridos: Documentos de posición de la OMS. *Wkly Epidemiol Rec*. 2015 Febrero; 90(8).
35. Almeida-González L, Franco-Paredes C, Pérez LF, Santos-Prezado JI. Enfermedad por meningococo, Neisseria meningitidis: perspectiva epidemiológica, clínica y preventiva. *Salud Pública de México*. 2004;46:438-50.
36. Secretaría de Salud. CUADRO 3.2 Casos por entidad federativa de Enfermedades Prevenibles por Vacunación hasta la semana epidemiológica 27; Meningitis Meningocócica hasta la 26 del 2015. [Online]; 2015 [cited 2015 Julio 15. Available from: <http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/boletin/2015/sem27.pdf>.
37. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM, Jenkins D, Schuind A, Costa CISA, Dubin G, on behalf of the HPV Vaccine Study group. Sustained efficacy up to 4-5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006;367: 1247-55.
38. Academia Mexicana de Pediatría A. C. Vacuna contra el virus de papiloma humano. In C.V. ISAd, editor. PAC Pediatría V. México: Merck SOnoro; 2007. p. 578-582.

ESTADO ACTUAL DEL PROGRAMA NACIONAL DE VACUNACIÓN: ENFOQUE COMPARATIVO

1. N. A. La vacunación. 1st ed. Mérieux I editor. Francia: Lyon; 1990.
2. Hernández-Aguado GD, et al. Manual de Epidemiología y Salud Pública, para grados en ciencias de la salud. 2nd ed. Madrid: Panamericana; 2011.
3. Salleras L. Vacunaciones preventivas: principios y aplicaciones. 2nd ed. Madrid: Masson Elsevier; 2003.
4. CeNSIA: Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia. Esquema de Vacunación. [Online]. México; 2015 [cited 2015 Julio 01]. Available from: <http://www.censia.salud.gob.mx/contenidos/vacunas/esquema.html>.
5. Gobierno Federal. Reglamento Interior de la Secretaría de Salud. Diario Oficial de la Federación. 2004 Enero 19;(12).
6. CeNSIA: Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia. Vacunas. [Online]; 2015 [cited 2015 Julio 03. Available from: <http://www.censia.salud.gob.mx/contenidos/vacunas/vacunas.html>.
7. COFEPRIS. Registro Sanitario de Medicamentos. [Online]; 2015 [cited 2015 07 30. Available from: <http://www.cofepris.gob.mx/AS/Documents/RegistroSanitarioMedicamentos/Vacunas/Vacunas.pdf>.
8. Organización Mundial de la Salud. Vacunas antineumocócicas: Documento de posición de la OMS. [Online]; 2012 [cited 2015 Julio 15. Available from: http://www.who.int/immunization/position_papers/WHO_PP_pneumococcal_2012_ES.pdf?ua=1.
9. Organización Mundial de la Salud. Vacuna antirrotavirus, Documento de posición de la OMS. *Wkly Epidemiol Rec*. 2013 Enero; 88(5).
10. Organización Mundial de la Salud. [Publicación electrónica]; 2015 [Disponible en: <http://www.who.int/campaigns/immunization-week/2015/event/es/#>].

BASES INMUNOLÓGICAS DE LA INMUNIZACIÓN EN NEONATOS

- Abbas AK, Lichtman AH. Inmunología celular y molecular, 5ª ed. Elsevier. España, 2004.
- Adkins B, Leclerc C, Marshall-Clarke S. Neonatal adaptive immunity comes of age. *Nature Reviews in Immunology* 2002;4:553-64.
- Dennehy, PH. Active Immunization in the United States: developments over the past decade. *Clin Microbiol Rev* 2001;14:872-908.
- Forsthuber T, Yip HC, Lehmann PV. Induction of TH1 and TH2 immunity in neonatal mice. *Science* 196;217:1728-30.

- Hussey GD. Neonatal mycobacterial specific cytotoxic T-lymphocyte and cytokine profiles in response to distinct BCG vaccination strategies. *Immunology* 2002;105:314-24.
- Ridge JP, Fuchs EJ, Matzinger P. Neonatal tolerance revisited: turning on newborn T cells with dendritic cells. *Science* 1996;271:1723-6.
- Sarzotti, M, Robbins DS & Hoffman PM. Induction of protective CTL responses in newborn mice by a murine retrovirus. *Science* 1996;271:1726-8.
- Smith GL, McFadden G. Smallpox: anything to declare? *Nature Review in Immunology* 2002;2:521-7.
- Vekemans J. Neonatal bacillus Calmette-Guerin vaccination induces adult-like IFN- γ production by CD4+ T lymphocytes. *Eu. J Immunol* 2001;31:1531-5.
- Wilson CB, Marcase EK. Vaccine safety-vaccine benefits: science and the public's perception. *Nature Review in Immunology* 2001;1:160-5.

INMUNIZACIONES DURANTE EL EMBARAZO Y SU IMPACTO EN EL RECIÉN NACIDO

1. Puig-Barberá J. Vacunas y embarazo (I): vacunas indicadas en las mujeres embarazadas. *Atención Primaria*. 2004;33:38-43.
2. Millar JK. The prevention of neonatal tetanus by maternal immunization. *Environ Child Health*. 1972;159-67.
3. Recommended adult immunization schedule United States, 2002-2003, *MMWR*. 2002;51:904-8.
4. Gruber MF. Maternal immunization: US FDA regulatory considerations. *Vaccine*. 2003;24: 3487-91.
5. Muñoz FM, Englund JA. Vaccines in pregnancy. *Infect Dis Clin North Am*. 2001;15:253-71.
6. Englund JA, Glezen WP. Passive immunization for the prevention of otitis media. *Vaccine*. 2001;791-806.
7. Glezen P. Maternal immunization for the prevention of infections in late pregnancy and early infancy. *Infect Med*. 1999;16:585-9.
8. Malek A, Sager R, Schneider H. Transport of proteins across the human placenta. *Am J Reprod Immunol*. 1998;40:347-51.
9. Evans JE, et al. Serum immunoglobulin levels in premature and full term infants. *Am J Clin Pathol*. 1971;56:416-8.
10. Kohler PF, Farr RS. Elevation of cord over maternal IgG immunoglobulin-evidence for an active placental IgG transport. *Nature*. 1966;210:1070-1.
11. Sarvas H, Seppala I, Kurikka S, et al. Half life of maternal IgG1 allotype in infants. *J Clin Immunol*. 1993;13:145-51.
12. Glezen WP. Effect of maternal antibodies on the infant immune response. *Vaccine*. 2003; 21:3389-92.
13. Puck JM, Glezen WP, Frank AL, Six HR. Protection of infants from infection with influenza A virus by transplacentally acquired antibody. *J Infect Dis*. 1980;142:844-9.
14. Glezen WP, Paredes A, Allison JE, Taber LH, Frank AL. Risk of respiratory syncytial virus infection for infants from low-income families in relationship to age, sex, ethnic group, and maternal antibody level. *J Pediatr*. 1981;98:708-15.
15. Glezen WP, Frank AL, Taber LH, Kasel JA. Parainfluenza virus type 3: seasonality and risk of infection and re-infection in young children. *J Infect Dis*. 1984;150:851-7.
16. Crowe JE, Jr. Immune responses of infants to infection with respiratory viruses and live attenuated respiratory virus candidate vaccines. *Vaccine*. 1998;16:1423-32.
17. Kasel JA, Frank AL, Keitel WA, Taber LH, Glezen WP. Acquisition of serum antibodies to specific viral glycoproteins of parainfluenza virus type 3 in children. *J Virol*. 1984;52:828-32.
18. Englund JA, Anderson EL, Reed GF, et al. The effect of maternal antibody on serologic response and the incidence of adverse reactions after primary immunization with acellular and whole-cell pertussis vaccines combined with diphtheria and tetanus toxoids. *Pediatrics*. 1995;96:580-4.
19. Warren RJ, Lepow ML, Bartsch and Robbins FC. The relationship of maternal antibody breast feeding, and age to the susceptibility to newborn infants to infection with attenuated polioviruses. *Pediatrics*. 1964;34:4-13.
20. Simoes EAF, Padmini B, Steinhoff MC, Jadhav M, John TJ. Antibody response of infants to two doses of inactivated poliovirus vaccine of enhanced potency. *Am J Dis Child* 1985; 139:977-980.
21. Kurikka S, Kaythy H, Peltola H, Saarinen L, Estola J, Makela PH. Neonatal immunization: response to Haemophilus influenzae type b tetanus toxoid conjugate vaccine. *Pediatrics*. 1995;95:815-22.
22. Boy R, Taylor SA, Dobson SRM, et al. Immunogenicity and safety of PRP-T conjugate vaccine given according to the British accelerated immunization schedule. *Arch Dis Child*. 1992;67:475-8.
23. Claesson BA, Schneerson R, Robbins JB, et al. Protective levels of serum antibodies stimulated in infants by two injections of Haemophilus influenzae type b capsular polysaccharide-tetanus toxoid conjugate. *J Pediatr*. 1989;114:97-100.
24. Piedra PA, Glezen WP, Mbawuike I, et al. Studies on reactivity and immunogenicity of attenuated bivalent cold recombinant influenza A (CRA) and inactivated trivalent influenza virus (TI) vaccines in infants and young children. *Vaccine* 1993;11:718-24.
25. Crowe JE, Jr. Respiratory syncytial virus vaccine development. *Vaccine*. 2002;20:S32-S37.
26. Clements ML, Makhane MK, Karron RA, et al. Effective immunization with live attenuated influenza A virus can be achieved in early infancy. *J Infect Dis*. 1996;173:44-51.
27. Gans HA, Harbin AM, Galinus J, Logan L, et al. Deficiency of the humoral immune response to measles vaccine in infants immunized at age 6 months. *JAMA*. 1998;280:527-32.

28. Karron RA, Steinhoff MC, Subbarao EK et al. Safety and immunogenicity of a cold-adapted influenza A (H1N1) reassortant virus vaccine administered to infants less than 6 months of age. *Pediatr Infect Dis J*. 1995;14:10-6.
29. Greenwood B. Maternal immunisation in developing countries. *Vaccine* 2003;24:3436-41.
30. Vandelaer J. Tetanus in developing countries. *Vaccine* 2003;21:3442-5.
31. WHO Young Infants Study Group. Bacterial etiology of serious infections in young infants in developing countries: results of a multicenter study. *Pediatr Infect Dis J*. 1999;18:S17-22.
32. Weber MW, Mulholland K, Greenwood BM. Respiratory syncytial virus infection in tropical and developing countries. *Trop Med Int Health*. 1998;3:268-80.
33. Shahid NS, Steinhoff MC, Hoque SS, Begum C, Thompson C, Siber GR. Serum, breastmilk, and infant antibody after maternal immunization with pneumococcal vaccine. *Lancet*. 1995;346:1252-7.
34. Smith WJ, Jackson LA, Watts DH, Koepsell TD. Prevention of chickenpox in reproductive-age women: cost-effectiveness of routine prenatal screening with postpartum vaccination of susceptibles. *Obstet Gynecol* 1998;92:535-45.
35. Smith WJ, Roberts MS. Cost effectiveness of vaccination strategies in adults without a history of chickenpox. *Am J Ned* 2000;108:723-9.
36. Atkinson WL, Pickering LK, Schwartz B, Weniger BG, Iskander JK, Watson JC. General recommendations on immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the American Academy of Family Physicians (AAFP). *MMWR Recomm Rep*. 2002;51:1-35.
37. Brent RL. Immunization of pregnant women: reproductive, medical and societal risks. *Vaccine* 2003;21:207-12.
38. ACOG Committee Opinion. Immunization during pregnancy. *Obst Gynecol*. 2003;101:207-12.
39. Schrag SJ, Fiore AE, Gonik B, Malik T, et al. Vaccination and perinatal infection prevention practices among obstetrician-gynecologist. *Obstet Gynecol* 2003;101:704-10.
40. Glezen WP, Alpers M. Maternal immunization. *Clin Infect Dis* 1999;28:219-224.
41. Immunization during pregnancy. ACOG technical bulletin number 160-October 1991. *Int J Gynaecol Obst*. 1993;40:69-79.
42. Englund J, Glezen WP, Piedra PA. Maternal immunization against viral disease. *Vaccine*. 1998;16:1456-63.
43. Sumaya CV, Gibas RS. Immunization of pregnant women with influenza A/New Jersey/76 virus vaccine; reatogenicity and immunogenicity in mother and infant. *J Infect Dis*. 1979;140:141-6.
44. Reuman PD, Ayoub EM, Small PA. Effect of passive maternal antibody on influenza illness in children: a prospective study of influenza A in mother-infant pairs. *Pediatr Infect Dis J*. 1987;6:398-403.
45. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of influenza: recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1998;47(RR-6):6.
46. Galazka AM. The immunological basis for immunization series. Module 3: Tetanus. Geneva: Global Programme for Vaccines and Immunization. Expanded Programme on Immunization. World Health Organization, 1993.
47. Make A, Sarger R, Kuhn P, Nicolaides KH, Schneider H. Evolution of maternofetal transport of immunoglobulins during human pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 1996;36:248-55.
48. O'Dempsey TJ, McArdle T, Ceesay SJ, et al. Meningococcal antibody titers in infants of women immunized with meningococcal polysaccharide vaccine during pregnancy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1996;74: F43-46.
49. Letson GW, Little JR, Ottman J, et al: Meningococcal vaccine in pregnancy: An assessment of infant risk. *Pediatr Infect Dis*. 1998;17:261-3.
50. Greenwood BM. The epidemiology of pneumococcal infection in children in the developing world. *Philos Trans. R. Soc. Lond. B* 1999;354:777-85.
51. Shuri PA, Rehmus JM, Johnson CE, et al. Bacterial polysaccharide immune globulin for prophylaxis of acute otitis media in high-risk children. *J Pediatr*. 1993;123:801-10.
52. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1997;46:1-24.
53. Glezen WP, Englund JA, Siber GR, et al. Maternal immunization with the capsular polysaccharide vaccine for Haemophilus influenzae type b. *J Infect Dis*. 1992;165:S134-6.
54. Mulholland K, Suara R, Siber G, et al. Maternal immunization with Haemophilus influenzae type b polysaccharide-tetanus protein conjugate vaccine in The Gambia. *JAMA*. 1996;275: 1182-8.
55. Keitel WA, Edwards KM: Pertussis in adolescents and adults: Time to reimagine? *Semin Respir Infect*. 1995;10:51-7.
56. Krogh V, Duffy LC, Wong D, Rosenband M, Riddlesberger KR, Ogra PL. Postpartum immunization with rubella virus vaccine and antibody response in breast-feeding infants. *J Lab Clin Med*. 1989;113:695-9.
57. Beiter A, Lewis K, Pineda EF, Cherry JD. Unrecognized maternal peripartum pertussis with subsequent fatal neonatal pertussis. *Obstet Gynecol*. 1993;82:691-3.
- Jones C, Heath P. Antenatal immunization. *Hum Vaccines & Immunother*. 2014;10:2118-22. DOI: 10.4161/hv.29610
- Rubina FA, Koso-Thomas M, Isaacsc MB, Piperd J, Reade J, Nesinf M. Maternal immunization efforts of the National Institutes of Health. *Vaccine* 2015; (En prensa). <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.08.097>
- Swamy GK, Beigi RH. Maternal benefits of immunization during pregnancy. *Vaccine*. 2015; (En prensa). <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.08.035>
- Swamy GK, Garcia-Putnam R. Maternal Immunization to Benefit the Mother, Fetus, and Infant. *Obstet Gynecol Clin N Am*. 2014;41:521-34. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ogc.2014.08.001>
- Swamy GK, Heine RP. Vaccinations for Pregnant Women. *Obstet Gynecol*. 2015;125:212-26. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000581

INMUNIZACIONES EN CIRCUNSTANCIAS ESPECIALES

- Manual de Vacunas en línea. De la AEP actualización de agosto 2015.
- Fernández Ibieta María et AL, HIV infected children Vaccination coverage and safety in a western European Cohort: a retrospective study, *International Journal of STD et AIDS*. 2007;18:470-5.
- Groos PA, et al. Quality standard for the enumeration of CD4+ lymphocytes in adult and adolescents infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 1995;21 (Suppl 1):S126-S127.
- Secretaría de Salud, CONASIDA. Norma Oficial Mexicana NOM SSA2 210.
- Recommended immunization schedule for person aged 0 through 18 years. United States 2015. Advisory Committee on Immunization Practices January 1, 2015.
- Wiley CC, et al. Immunizations: Vaccinations in General, Pediatrics in Review. 2015;6:249-59.
- Picazo Juan J. Guía práctica de vacunaciones. 2002, Fundación para el estudio de la Infección. Madrid. 2002.
- De Juan Martín Fernando. Vacunas jsil, Asociación Española de Pediatría, Zaragoza, España, 2005.
- Manual de Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización. Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia, SSA, México, 2014
- Norma Oficial Mexicana NOM-017-SSA2- 2012, Para la Vigilancia Epidemiológica. (Diario Oficial de la Federación, 19 de febrero del 2013).
- Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1- 2012, Instalación y operación de la farmacovigilancia. (Diario Oficial de la Federación, 7 de enero del 2013).
- Norma Oficial Mexicana NOM-036-SSA2- 2012, Prevención y control de enfermedades. Aplicación de vacunas, toxoides, faboterápicos (sueros) e inmunoglobulinas en el humano. (Diario Oficial de la Federación, 28 de septiembre del 2012).

EVENTOS SUPUESTAMENTE ASOCIADOS A VACUNACIÓN O INMUNIZACIÓN (ESAVI)

- CeNSIA: Centro Nacional para la Salud de la Infancia y Adolescencia. CeNSIA: Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización. [Online]; 2014 [cited 2015 Junio 10]. Available from: http://www.censia.salud.gob.mx/contenidos/vacunas/etavs_esavis.html.
- CeNSIA: Centro Nacional para la Salud de la Infancia y Adolescencia. Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización. [Online]; 2014 [cited 2015 Junio 10]. Available from: http://censia.salud.gob.mx/contenidos/vacunas/ESAVI_2014.pdf.
- Organización Mundial de la Salud. *Wkly Epidemiol Rec*. (Revista en línea). [Online]; 2003 [cited 2015 Junio 10]. Available from: <http://www.who.int/wer>.
- Asociación Mexicana de Pediatría. *Inmunizaciones*. Segunda edición ed. México: McGraw Hill; 2001.
- Norma Oficial Mexicana NOM-036-SSA2-2012, Prevención y control de enfermedades. Aplicación de vacunas, toxoides, faboterápicos (sueros) e inmunoglobulinas en el humano. 2012 Septiembre 28.
- Norma Oficial Mexicana NOM-017-SSA2-2012, Para la vigilancia epidemiológica. 2013 Febrero 19.
- Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2012, Instalación y operación de la farmacovigilancia. 2013 enero 07.
- Organización Mundial de la Salud. Clasificación Internacional de Enfermedades 10. In *Cuadragésima Tercera Asamblea Mundial de la Salud*; 1990; Ginebra.

NEUVEAS Y MEJORES VACUNAS

- Pickering LK. *Red Book, Enfermedades Infecciosas*. 28th ed. Academia Americana de Pediatría, editor. México: Panamericana; 2011.
- Briere EC, Rubin L, Moro PL, Cohn A, Clark T, Messonier N. Prevention and Control of Haemophilus influenzae Type b Disease. *MMWR*. 2014;63:1-14.
- Berrington JE, Cant AJ, Matthews JNS, O'Keefe M, Spickett GP, Fenton AC. Haemophilus influenzae type b immunization in infants in the United Kingdom: effects of diphtheria/tetanus/acellular pertussis/Hib combination vaccine, significant prematurity, and a fourth dose. *Pediatrics*. 2006; 117:e717-e724.
- Bernal N, Szenborn L, Chrobot A, Alberto Edison, Lommel P, Gatchalian Sa, Dieussaert I, Schuerman L. The 10-Valent Pneumococcal Non-typeable Haemophilus influenzae Protein D

- Conjugate Vaccine (PHiD-CV) Coadministered With DTPw-HBV/Hib and Poliovirus Vaccines(phid-CV) coadministered whit DTPw-HBW/Hib and polio virus vaccines: assessment of immunogenicity. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28:S89-S96.
5. Cohen R, Levy C, Thollot F, de La Rocque F, Koskas M, Bonnet E, Fritzell B, Varon E. Pneumococcal conjugate vaccine does not influence *Staphylococcus aureus* carriage in young children with acute otitis media. *Clin Infect Dis.* 2007;45:1583-7.
 6. Chevallier B, Vesikari T, Brzoztek J, Knuf M, Bernal N, Aristegui J, Borys D, Cleerbout J, Lommel P, Schuerman L. Safety and reactogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) when coadministered with routine childhood vaccines. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28:S109-S118.
 7. Organización Mundial de la Salud. Vacunas antineumococicas: Documento de posición de la OMS. [Online]; 2012 [cited 2015 Julio 15. Available from: http://www.who.int/immunization/position_papers/WHO_PP_pneumococcal_2012_ES.pdf?ua=1.
 8. Secretaría de Salud. Programa de Vacunación Universal y Semanas Nacionales de Salud, Lineamientos Generales 2015. [Online]; 2015 [cited 2015 Junio 20. Available from: http://www.censia.salud.gob.mx/contenidos/descargas/vacunas/Lineamientos_PVUySNS2015.PD
 9. Organización Mundial de la Salud. Vacunas antimeningococicas, vacunas polisacáridas y conjugadas de polisacáridos: Documentos de posición de la OMS. *Wkly Epidemiol Rec.* 2015 Febrero; 90(8).



Reconocido por el Consejo Mexicano de Certificación en Pediatría, Sección Neonatología, A. C., con valor curricular para fines de educación médica continua, con la Clave: CMCP-NEO-45-15.



**World Association
of Perinatal Medicine**

The World Association of Perinatal Medicine endorses the academic value of the Continuous Update Program in Neonatology (PAC Neonatología 4), whose contents are under the supervision of doctor Javier Mancilla, as General Coordinator.

Aris Antsaklis, MD
President WAPM

La Asociación Mundial de Medicina Perinatal (WAPM) se fundó en 1988, como una asociación internacional sin fines de lucro, con el propósito de mejorar la salud física y mental de mujeres, madres, fetos y neonatos. Uno de sus objetivos es la promoción de la investigación en todos los aspectos de la medicina perinatal, mejorando la calidad de las instituciones y profesionistas, a través de la elaboración y publicación de guías de práctica clínica en los cuidados perinatales. WAPM organiza un Congreso Mundial anualmente y su órgano oficial de difusión científica es el *Journal of Perinatal Medicine*.

