

Revista Argentina de

REUMATOLOGÍA

Sociedad Argentina de Reumatología



Consenso de recomendaciones de vacunas en adultos con enfermedades reumáticas inflamatorias crónicas autoinmunes

Consensus of vaccine recommendations in adults with autoimmune chronic inflammatory rheumatic diseases

Capítulo 1: Enfermedades reumáticas inflamatorias crónicas autoinmunes

Vanesa Cosentino, María Silvia Larroude, Emilce Schneeberger

Capítulo 2: Introducción y generalidades sobre vacunas

Grupo de expertos de la Sociedad Argentina de Infectología (SADI)

Apéndice

Glosario, introducción y generalidades sobre vacunas

Grupo de expertos de la Sociedad Argentina de Infectología (SADI)

Revisión general: Vanesa Cosentino, Francisco Nacinovich, Emilce Schneeberger

¹ Servicio de Reumatología, Hospital Dr. J.M. Ramos Mejía, Provincia de Buenos Aires, Argentina

² Centro de Diagnóstico Rossi, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

³ Sección Reumatología, Instituto de Rehabilitación Psicosfísica, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

CAPÍTULO 1: ENFERMEDADES REUMÁTICAS INFLAMATORIAS CRÓNICAS AUTOINMUNES

Vanesa Cosentino¹, María Silvia Larroude², Emilce Schneeberger³

Las enfermedades reumáticas inflamatorias crónicas autoinmunes (ERICA) son un conjunto de patologías que se caracterizan por compromiso articular y sistémico, que frecuentemente generan dolor, discapacidad funcional y deterioro en la calidad de vida. Entre ellas se destacan: la artritis reumatoidea, el lupus eritematoso sistémico, la esclerodermia, la miopatía inflamatoria, la espondiloartritis, las vasculitis, entre otras. La mayoría de las enfermedades reumáticas tiene un importante componente autoinflamatorio, con una marcada desregulación de varios aspectos del sistema inmune. Uno de estos es la autoinmunidad, la cual puede definirse como la aparición de una respuesta inmune humoral y/o celular contra proteínas propias (autoantígenos) localizadas en diversos tejidos. Actualmente se considera que las enfermedades autoinmunes son desórdenes multifactoriales que muestran una complejidad y heterogeneidad considerable a pesar de tener una patogénesis en común: la pérdida de la autotolerancia¹.

Los pacientes con ERICA tienen un riesgo aumentado de padecer enfermedades infecciosas y sus complicaciones, con mayor frecuencia de hospitalizaciones y mortalidad. Esto ocurre fundamentalmente por varios motivos: por la enfermedad *per se*, ya que como se mencionó anteriormente, las personas sufren alteraciones de la inmunidad humoral y celular; por la presencia de comorbilidades asociadas, las cuales pueden contribuir a incrementar la incidencia de infecciones; por el mayor requerimiento de procedimientos médicos y/o quirúrgicos, mayor cantidad de visitas hospitalarias y finalmente por el tratamiento al que están expuestos estos pacientes²⁻⁶.

Las infecciones más comúnmente observadas son las del tracto respiratorio y las que comprometen las diferentes estructuras de la piel y los tejidos blandos. Estos pacientes están más predispuestos a padecer osteomielitis y artritis sépticas⁴. Los agentes causales son variados e incluyen: bacterias (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*) y micobacterias (sobre todo *Mycobacterium tuberculosis*), virus (influenza, herpes simple, herpes zóster -HZ- y virus del papiloma humano -VPH-), hongos (*Pneumocystis Jiroveci* y menos comúnmente, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Aspergillus spp.*) y parásitos (*Trypanosoma cruzi* y *Strongyloides stercoralis*)^{2,3,7-10}.

Entre las infecciones más prevalentes y prevenibles con la vacunación en pacientes con ERICA se destaca la influenza. En una revisión de 2011, dos estudios de cohorte de Estados Unidos confirmaron un alto riesgo de influenza y complicaciones relacionadas a la misma, en personas mayores de 65 años con enfermedades reumáticas¹¹. En los pacientes con ERICA se ha observado un aumento del riesgo de hospitalizaciones y muerte en los no vacunados, mientras que con la vacunación se observó una significativa reducción de las complicaciones por influenza, así como también una disminución directa en los costos en salud^{12,13}.

Las infecciones por el *S. pneumoniae*, en particular la forma más grave que es la enfermedad invasiva, se observa más frecuentemente en estos pacientes. En un estudio realizado en el Reino Unido, el riesgo relativo de admisiones por enfermedad neumocócica en pacientes con ERICA y otras enfermedades inmunomediadas en comparación a la población general fue para

pacientes con: artritis reumatoidea (AR) un riesgo relativo (RR) 2.47 (IC95% 2,4-2,52), esclerosis sistémica (ES) RR 4.2 (IC95% 3,8-4,7), síndrome de Sjögren (SS) RR 3.2 (IC95% 2,9-3,5) y lupus eritematoso sistémico (LES) RR 5.0 (IC95% 4,6-5,4)¹⁴.

Con respecto al HZ, existe un aumento de riesgo en pacientes con ERICA. Los pacientes con LES presentan un RR 1.7 (IC95% 1,08-2,71). Mayor edad y discapacidad funcional se identificaron como predictores independientes de riesgo para infección por HZ. Y tanto los inmunosupresores, como la prednisona, confirieron un riesgo adicional¹⁵. La AR también es considerada un factor de riesgo independiente para infección por HZ¹⁶. Varios estudios de pacientes con AR reportaron mayor incidencia de esta infección que la población general^{9,17}.

Por otro lado, el riesgo de infección persistente por VPH en mujeres con enfermedades reumáticas es mayor y esto puede conducir a un aumento del riesgo de displasia y cáncer cervical^{18,19}. La respuesta inmune local y sistémica es la encargada de controlar la infección por VPH, por eso la inmunosupresión detectada en estos pacientes sería la causa del aumento del riesgo observado²⁰. Las pacientes con LES tienen un riesgo mayor de padecer infección por VPH en comparación a la población general. Un metaanálisis reportó un OR 8.66 (IC95% 3,75-20) de lesiones intraepiteliales no escamosas de alto grado en pacientes con LES vs controles¹⁸. Un estudio Australiano reportó un hazard ratio (HR) 1.23 de anormalidades citológicas de bajo grado en cuello uterino de mujeres con AR²¹, mientras que en un estudio de Estados Unidos, el riesgo de displasia de alto grado y cáncer cervical en mujeres con enfermedades inflamatorias sistémicas fue 1,5 veces mayor en pacientes con AR y LES comparado a los controles¹⁹. Adicionalmente, los pacientes con ERICA presentan una mortalidad aumentada en comparación a la población general y esto se debe en gran parte a las comorbilidades asociadas^{5,22}. Las infecciones suelen ser una de las principales causas de muerte. Los principales factores de riesgo para infecciones graves de una cohorte de pacientes con AR fueron la severidad de la enfermedad y la presencia de comorbilidades^{6,23}. En un análisis retrospectivo de tres grandes cohortes de Estados Unidos, el mayor riesgo de padecer enfermedad por neumococo, ya sea como neumonía

o enfermedad invasiva, se observó en aquellos pacientes con dos o más comorbilidades²⁴.

Como se señaló anteriormente, el tratamiento de las diferentes ERICA también aumenta la incidencia de infecciones debido a la alteración de la respuesta inmune ante diferentes agentes infecciosos²⁵⁻²⁷. Existe una amplia variedad de agentes que se utilizan para el tratamiento de las ERICA. Si bien hay cierta controversia debido a la habitual superposición de los conceptos, en términos generales, el tratamiento de las ERICA

puede identificarse como “inmunomodulador” y/o “inmunosupresor”. Las drogas inmunomoduladoras aluden a los agentes biológicos, las cuales tienen efectos extracelulares específicos sobre una citoquina o tipo celular en particular, mientras que las drogas “inmunosupresoras” tienen efectos más amplios (Tabla 1). Los inhibidores de la *Janus Quinasa* (JAK) y el metotrexato (MTX) también son considerados inmunomoduladores por su perfil riesgo/beneficio²⁸.

Tabla 1: Drogas con efecto inmunosupresor versus inmunomodulador y sus acciones.

Inmunosupresores (efectos amplios)		Inmunomoduladores (efectos antiinflamatorios específicos)	
Droga	Efecto	Droga	Efecto
AZA	Múltiple, antiproliferativo	Anti TNF α	Bloqueo específico de la citoquina
MMF	Biosíntesis de purinas, antiproliferativo (linfocitos)	Anti IL-6	Bloqueo específico de la citoquina
CTX	Agente alquilante, antiproliferativo	RTX	Depleción de células B
CYA	Inhibidor de la calcineurina y de la señal de linfocitos	ABA	Bloqueo de la coestimulación (modulador de células B)
FK 506	Inhibidor de la calcineurina y de la señal de linfocitos	ANK	Bloqueo específico de la citoquina (IL-1)
GC	Efectos genómicos múltiples sobre pasajes inmunes e inflamatorios	Anti IL-17	Bloqueo específico de la citoquina
SRL	Inhíbe mTOR y la señal y la activación de linfocitos	MTX	Antagonista del ácido fólico, modo preciso de acción incierto
LEF	Inhíbe a la enzima dihidroorotato dehidrogenasa en la vía de las pirimidinas	Anti JAK	Inhibición selectiva de la señal de linfocitos
		SSZ	Modo preciso de acción incierto. Efecto antiinflamatorio e inmunomodulador
		HCO	Inhíbe la quimiotaxis de eosinófilos y migración de neutrófilos. Aumento del PH lisosomal

AZA: azatioprina; MMF: mofetil micofenolato; CTX: ciclofosfamida; CYA: ciclosporina; FK 506: tacrolimus; GC: glucocorticoides; SRL: sirolimus; mTOR: objetivo mamífero de rapamicina; LEF: leflunomida; TNF α : factor de necrosis tumoral α ; IL: interleuquina; RTX: rituximab; ABA: abatacept; ANK: anakinra; MTX: metotrexato; JAK: janus quinasa; SSZ: sulfasalazina HCO: hidroxicloroquina. Isaacs JD, Burmester GR. *Ann Rheum Dis* 2020;79(8):991-992. Modificado por: Cosentino V, Schneeberger E, Larroude MS.

Sin embargo, de acuerdo, a los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), la definición de “tratamiento inmunosupresor” incluye²⁹:

- Glucocorticoides (GC) en dosis equivalentes a ≥ 20 mg/día de prednisona o 2 mg/kg/día de peso corporal por un tiempo ≥ 2 semanas³⁰.
- Metotrexato (MTX) en dosis $\geq 0,4$ mg/kg/semana.
- Azatioprina (AZA) en dosis ≥ 3 mg/kg/día.
- 6 mercaptopurina en dosis $\geq 1,5$ mg/kg/día.

- Mofetil micofenolato (MMF).
 - Ciclosporina.
 - Ciclofosfamida.
 - Agentes biológicos (inhibidores del TNF α , abatacept, rituximab, tocilizumab, belimumab, canakinumab, ustekinumab, secukinumab, ixekizumab, rizankizumab, guselkumab).
 - Agentes sintéticos dirigidos (tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, filgotinib)²⁹.
- El nivel de inmunosupresión en el caso del

tratamiento prolongado con dosis bajas de GC requiere mayor investigación²⁹. Existe cierta controversia sobre si el aumento del riesgo de infecciones que proporcionan los GC se debe a la dosis diaria, dosis acumulada y/o dosis en pulsos³¹.

Con el advenimiento de la estrategia del tratamiento dirigido al objetivo, los tratamientos reumatológicos deben ser intensivos, tempranos y con control periódico con el fin de lograr la remisión o la menor actividad de la enfermedad que sea posible.

Las drogas modificadoras de la enfermedad (DME) utilizadas en pacientes con ERICA se clasifican en:

- DME-sc (sintéticas convencionales).
- DME-sd (sintéticas dirigidas) (Tabla 2).
- DME-b (biológicas) (Tabla 3).

Las **DME-c** son drogas sintéticas con capacidad de alterar el curso de la enfermedad. La mayoría tiene un mecanismo de acción incierto, pero actúan en diferentes pasos de la fisiopatología de las distintas ERICA (Tabla 1). En este grupo se incluyen: metotrexato, leflunomida, antipalúdicos (hidroxicloroquina, cloroquina), sulfasalazina, ciclosporina y azatioprina.

Las **DME-sd** son pequeñas moléculas sintéticas como el apremilast, un inhibidor de la fosfodiesterasa A4 y los inhibidores del JAK (*Jakinibs*). Estos últimos inhiben las JAK con distinta selectividad. Dentro de la vía de señalización intracelular, las JAK fosforilan y activan transductores de señal y activadores de la transcripción (STAT) con aumento de la activación génica de la célula.

Las **DME-b** son compuestos producidos por células vivas mediante la tecnología del ADN recombinante. En este grupo se hallan los anticuerpos monoclonales y las proteínas fabricadas por bioingeniería como las proteínas de fusión. Pueden actuar sobre distintas poblaciones celulares acoplándose a sus funciones efectoras, como la cascada del complemento y la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos. Las dianas terapéuticas hacia las cuales se dirigen

incluyen: 1) línea celular (células B, células T u otras células inmunocompetentes) o moléculas de activación en las mismas; 2) mediadores inflamatorios solubles como citoquinas, quemoquinas, moléculas de la vía del complemento, enzimas e inmunoglobulinas; y 3) receptores de superficie de estos mediadores³². Al actuar sobre estos componentes, inhiben el inicio y/o la perpetuación de la respuesta inmune.

De acuerdo a su nomenclatura, podemos identificar a cada una de ellas. Los nombres de todos los anticuerpos monoclonales incluyen el sufijo “-mab”, precedido de otras partes de la palabra que se relacionan con diferentes factores que determinan la diana específica del anticuerpo monoclonal, su origen o el tipo de fármaco.

Anticuerpos monoclonales (mab)

- Quiméricos (ximab): la inmunoglobulina tiene componentes humano y animal, por ejemplo murino como rituximab e infliximab. En estos productos la región variable de la inmunoglobulina de origen murino se une a la región constante de origen humano.

- Anticuerpos humanizados (zumab): en los que solo la región determinante de complementariedad (CDR, *complementarity-determining regions*) es de origen murino, siendo el restante componente del anticuerpo de origen humano, como tocilizumab y certolizumab pegol.

- Completamente humanos (umab): contienen únicamente secuencias peptídicas humanas como el caso de adalimumab, secukinumab y belimumab.

- Antagonista del receptor de IL1 (Kinra/Kin): su diana es el receptor de IL, por ejemplo, anakinra.

Proteínas de fusión (cept)

Están compuestas típicamente por los dominios extracelulares de proteínas nativas transmembrana, como son los receptores de superficie, unidos a otra molécula. En la mayoría de los casos, esta otra molécula es la fracción constante (Fc) de una inmunoglobulina, como etanercept y abatacept³².

Tabla 2: Drogas modificadoras de la enfermedad-sintéticas dirigidas (DME-sd).

DME-sd	Mecanismo de acción	Indicaciones aprobadas por ANMAT
	Inhibidores de la Janus quinasa (Jakinibs)	
Tofacitinib (TOFA) ³³⁻³⁶	Anti JAK-1 y 3	<ul style="list-style-type: none"> • AR: activa moderada a severa • APs: activa • CU: activa
Baricitinib (BARI) ^{37,38}	Anti JAK-1 y 2	<ul style="list-style-type: none"> • AR: activa moderada a severa
Upadacitinib (UPA) ^{39,40}	Anti JAK-1	<ul style="list-style-type: none"> • AR: activa moderada a severa • APs: activa • EA
Filgotinib (FIL) ⁴¹	Anti JAK-1	<p>No se encuentra aprobada por la ANMAT:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AR moderada a severa
	Anti PDE4	
Apremilast (APR) ⁴²	Anti PDE4	<ul style="list-style-type: none"> • APs: activa • Ps en placas: moderada a severa
	Anti TK	
Nintedanib (NTD) ⁴³	Anti TK	<ul style="list-style-type: none"> • FPI • EPI con fenotipo fibrosante asociado a otras enfermedades del tejido conectivo • EPI-ES

JAK: janus quinasa; AR: artritis reumatoidea; APs: artitis psoriásica; CU: colitis ulcerosa; PDE4: fosfodiesterasa 4; Ps: psoriasis; TK: tirosina quinasa; FPI: fibrosis pulmonar idiopática; EPI: enfermedad pulmonar intersticial; ES: esclerosis sistémica; EA: espondilitis anquilosante; ANMAT: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica.

Tabla 3: Drogas modificadoras de la enfermedad-biológicas (DME-b).

DME-b	Mecanismo de acción	Indicaciones aprobadas por ANMAT
	Inhibidores del TNFα⁴⁴ (anti TNFα)	
Infliximab (IFX) ^{45,46}	Anticuerpo monoclonal quimérico humano/murino	<ul style="list-style-type: none"> • AR: activa • APs: activa • EA: activa • Ps en placas: moderada a severa • CU: activa moderada a severa, en niños \geq 6 años, adolescentes y adultos • EC: activa moderada a severa, en niños \geq 6 años, adolescentes y adultos
Etanercept (ETN) ^{47,48}	Proteína dimérica de fusión	<ul style="list-style-type: none"> • AR: activa, moderada a severa • AIJ: poliarticular u oligoarticular, en niños \geq 2 años • APs: activa en adolescentes \geq 12 años y adultos • Artritis relacionada a entesitis: en adolescentes \geq 12 años • EA: activa • EsPax -nr: activa • Ps en placas: activa, moderada a severa, en niños \geq 6 años, adolescentes y adultos
Adalimumab (ADA) ⁴⁹⁻⁵¹	Anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina IgG1 humana recombinante	<ul style="list-style-type: none"> • AR: activa, moderada o severa • AIJ: poliarticular moderada a severa, en niños \geq 2 años • Artritis relacionada a entesitis: en niños \geq 6 años • APs: activa • EA: activa • EsPax-nr • EC: activa moderada a severa, en niños con \geq 6 años y adultos. • Ps en placas: moderada a severa, en niños \geq 4 años, adolescentes y adultos • CU: activa moderada a severa • HS: activa moderada a severa, en adolescentes \geq 12 años y en adultos • EB: en compromiso intestinal • Uveítis no infecciosa: intermedia, posterior y panuveítis en pacientes adultos • Uveítis anterior no infecciosa: crónica en niños \geq 2 años

DME-b	Mecanismo de acción	Indicaciones aprobadas por ANMAT
Certolizumab pegol (CZP) ⁵²⁻⁵⁴	Es un fragmento Fab de un anticuerpo humanizado recombinante con especificidad contra el factor de necrosis tumoral α conjugado con una cadena de polietilenglicol	<ul style="list-style-type: none"> • AR: activa, moderada a severa • EC: activa, moderada a severa • EA: activa • EsPax-nr: con PCR alta o imágenes en RM • APs: activa • Ps en placas: activa, moderada a severa
Golimumab (GOL) ^{55,56}	Anticuerpo monoclonal humano IgG1	<ul style="list-style-type: none"> • AR: activa, moderada a grave • APs: activa y progresiva • AIJ: poliarticular, en niños con un peso corporal ≥ 40 kg • EA: activa • EsPax-nr: activa, con PCR elevada y/o imágenes en RM • CU: activa, moderada a grave
	Inhibidor de la coestimulación de la célula T (anti-CD80/86)	
Abatacept (ABA) ⁵⁷⁻⁵⁹	Proteína de fusión soluble que consiste en el dominio extracelular del antígeno 4 asociado a los linfocitos T citotóxicos humanos (CTLA4) unido a la porción Fc modificada de la inmunoglobulina G1 (IgG1) humana	<ul style="list-style-type: none"> • AR: activa, moderada a severa • AIJ: poliarticular, activa, moderada a severa en niños ≥ 6 años • APs: activa
	Depleción de células B (anti-CD20)	
Rituximab (RTX) ⁶⁰⁻⁶³	Anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano que se une específicamente al antígeno CD20, una fosoproteína transmembrana expresada en los linfocitos pre-B y B maduros	<ul style="list-style-type: none"> • AR: activa • GPA: en combinación con corticoides • PAM: en combinación con corticoides
	Inhibidores de la IL-6 (anti-IL6)	
Tocilizumab (TCZ) ⁶⁴⁻⁶⁶	Anticuerpo monoclonal IgG1 recombinante humanizado anti-receptor de IL-6 humana	<ul style="list-style-type: none"> • AR: activa y progresiva • AIJ: poliarticular y oligoarticular extendida, en niños ≥ 2 años de edad • AIJ: sistémica en niños ≥ 2 años de edad • ACG: activa
Sarilumab (SAR) ⁶⁷	Anticuerpo monoclonal humano	<ul style="list-style-type: none"> • AR: activa, moderada a severa
	Inhibidores de la IL-1 (anti-IL1)	
Canakinumab (CAN) ^{68,69}	Anticuerpo monoclonal humano, de isotipo IgG1/Kappa, dirigido contra la IL-1 β humana	<ul style="list-style-type: none"> • CAPS: en niños ≥ 2 años y adultos que padecen CAPS como: <ul style="list-style-type: none"> - FCAS - MWS - NOMID - CINCA - TRAPS - HIDS o (MKD) • FMF: adultos y niños ≥ 2 años • Enfermedad de Still del adulto: activa • AIJ: en niños ≥ 2 años • Artritis gotosa: tratamiento sintomático en pacientes con ataques frecuentes (por lo menos tres ataques en el año previo)
Anakinra (ANK) ^{41,44}	Bloquea la actividad biológica de la IL-1 inhibiendo de forma competitiva la unión de la IL-1 a su receptor	<p>No se encuentra aprobado por la ANMAT:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AR • Síndromes febriles periódicos autoinflamatorios: en lactantes ≥ 8 meses con un peso corporal ≥ 10 kg, niños, adolescentes y adultos • CAPS.: NOMID/CINCA/MWS/FCAS • FMF • Enfermedad de Still: moderada a severa, en lactantes ≥ 8 meses con un peso corporal ≥ 10 kg, niños, adolescentes y adultos • AIJ: sistémica, moderada a severa

DME-b	Mecanismo de acción	Indicaciones aprobadas por ANMAT
	Inhibidor de la subunidad p40 de la IL-12/23 (anti-IL12/23)	
Ustekinumab (UST) ⁷⁰⁻⁷⁵	Anticuerpo monoclonal IgG1k totalmente humano que se une con especificidad a la subunidad proteica p40 que comparten las IL-12/23	<ul style="list-style-type: none"> • Ps en placas: moderada a severa • APs: activa, moderada a severa • EC: activa, moderada a severa • CU: activa
	Inhibidores de la IL-17 (anti-IL17)	
Secukinumab (SEC) ⁷⁶⁻⁷⁸	Anticuerpo de tipo IgG1 íntegramente humano que se une selectivamente y neutraliza a la citoquina proinflamatoria IL-17A	<ul style="list-style-type: none"> • Ps en placas: moderada a severa • APs: activa • EA: activa, de moderada a severa • EsPax-nr: activa
Ixekizumab (IXE) ^{79,80}	Anticuerpo monoclonal de tipo IgG4 que se une con alta afinidad y de forma específica a la IL-17A (tanto a la IL 17A como a la IL17A/F)	<ul style="list-style-type: none"> • Ps en placas: moderada a severa • APs: activa • EA: activa, de moderada a severa • EsPax-nr: activa
	Anti-BLyS	
Belimumab (BEL) ⁸¹⁻⁸³	Anticuerpo monoclonal humano de tipo IgG1 que se une específicamente a la proteína estimulante del linfocito B humano soluble (BLyS, también conocido como BAFF y TNFSF13B)	<ul style="list-style-type: none"> • LES: activo a pesar del tratamiento estándar, en adultos con anticuerpos positivos (anti-ADN +), como tratamiento coadyuvante
	Inhibidores de la IL-23 (anti-IL23)	
Guselkumab (GUS) ⁸⁴	Anticuerpo monoclonal humano que se une selectivamente a la proteína IL-23, con alta especificidad y afinidad	<ul style="list-style-type: none"> • Ps en placas: moderada a severa • APs: activa
Risankizumab (RIS) ⁸⁵	Anticuerpo monoclonal humanizado inmunoglobulina G1 (IgG1) que se une con alta afinidad a la subunidad p19 de la IL23 e inhibe su interacción con el complejo receptor de la IL-23	<ul style="list-style-type: none"> • Ps en placas: moderada a severa

AR: artritis reumatoidea; APs: artritis psoriásica; EA: espondilitis anquilosante; Ps: psoriasis; CU: colitis ulcerosa; EC: enfermedad de Crohn; AIJ: artritis idiopática juvenil; EsPax-nr: espondiloartritis axial no radiográfica; HS: hidradenitis supurativa; EB: enfermedad de Bechet; PCR: proteína C reactiva; RM: resonancia magnética; GPA: granulomatosis con poliangéit; PAM: poliangéit microscópica; TNF: factor de necrosis tumoral; IL: interleuquina; IgG: inmunoglobulina G; CD: cluster de diferenciación; CTLA-4: antígeno 4 del linfocito T citotóxico; ACG: arteritis de células gigantes; CAPS: síndrome periódico asociado a criopirinas; FCAS: síndrome autoinflamatorio familiar inducido por el frío; MWS: síndrome de Muckle-Wells; NOMID: enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal; CINCA: síndrome neurocutáneo articular crónico de la infancia; TRAPS: síndrome periódico asociado al receptor de factor de necrosis tumoral; HIDS: síndrome de hiperinmunoglobulinemia D; MKD: deficiencia de mevalonato quinasa; FMF: fiebre mediterránea familiar; LES: lupus eritematoso sistémico; BLyS: estimulador del linfocito B; BAFF: factor activador del linfocito B; TNFSF13B: miembro de la superfamilia 13b del factor de necrosis tumoral; ANMAT: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica.

Todos estos tratamientos pueden generar mayor vulnerabilidad en los pacientes con ERICA a determinadas infecciones. Por ejemplo, los agentes anti-TNF monoclonales aumentan la incidencia de tuberculosis (TBC) con un riesgo general de aproximadamente 12 a 25 veces mayor que la población general^{16,86-88}.

Como se señaló previamente, existe un riesgo aumentado de HZ en pacientes con ERICA. En estos casos también el tratamiento empleado, por ejemplo, las DME (especialmente las sintéticas dirigidas -sd-) y los corticoides, se comportan como

factores de riesgo adicionales. La exposición a glucocorticoides orales se asoció a 1,1 a 2 veces mayor riesgo de padecer HZ⁸⁹. De los datos obtenidos de los ensayos clínicos de tofacitinib, se observa una incidencia de 1,5 a 2 veces mayor que la habitualmente detectada en AR y mayor que la observada en pacientes bajo tratamiento con DME-b. Parte de este riesgo puede atribuirse a diferencias en la etnia, ya que se evidenció una incidencia aún mayor de 9,2 por 100 pacientes años en asiáticos. Este efecto también puede deberse a la disminución de interferón (IFN) responsable

de la eliminación viral. Igualmente cabe destacar que el HZ diseminado o multidermatoma fue infrecuente^{90,91}.

Por último, los inhibidores de la IL-17, secukinumab e ixekizumab, usados frecuentemente para el tratamiento de la espondiloartritis axial (EsPax) y la artritis psoriásica (APs), presentan una incidencia aumentada de candidiasis en comparación con el placebo y otros agentes biológicos. Esto se debe a que la IL-17 demostró ser un factor esencial en la protección mucocutánea contra *Cándida Albicans*, tanto en ratones como en humanos^{92,93,94}.

Es importante tener en cuenta que, si bien la administración de DME controla la actividad de la enfermedad, también podrían reducir la respuesta inmune a la vacunación⁹⁵. Por lo tanto, si bien la mayoría de las vacunas recomendadas son inactivadas se sugiere, de ser posible, planear su administración entre 2-3 semanas antes de iniciar el tratamiento. Aunque es importante remarcar que bajo ningún aspecto se debe demorar el inicio del tratamiento a un paciente que presenta actividad de su enfermedad de base.

Por otro lado, las vacunas a virus vivos están formalmente contraindicadas en aquellos pacientes en tratamiento con DME-sd o -b, y en caso de ser necesaria su aplicación, estas drogas deben suspenderse por cinco vidas medias antes de su administración (Tablas 4 y 5).

Tabla 4: Vida media de drogas modificadoras de la enfermedad-sintéticas dirigidas (DME-sd).

DME-sd	Vida media
Tofacitinib 5 mg BID	3 horas
Tofacitinib 11 mg XR	6 horas
Baricitinib	7 horas
Upadacitinib	8-10 horas
Filgotinib	7-19 horas
Apremilast*	9 horas
Nintedanib*	10-15 horas

*No poseen efecto inmunosupresor.

BID: dos veces por día; XR: liberación prolongada.

Tabla 5: Vida media de drogas modificadoras de la enfermedad-biológicas (DME-b).

DME-b	Vida media
Anakinra	4-6 horas
Etanercept	5 días
Tocilizumab 8 mg/kg ev	6-18 días
Sarilumab	8-10 días
Tocilizumab 162 mg sc	12 días
Ixekizumab	13 días
Belimumab	13 días
Adalimumab	14 días
Certolizumab pegol	14 días
Golimumab	14 días
Abatacept	14 días
Guselkumab	15-18 días
Canakinumab	21 días
Ustekinumab	21 días
Secukinumab	21 días
Risankizumab	28 días
Rituximab	3-6 meses

sc: subcutáneo; ev: endovenoso.

Por todo lo expresado anteriormente, resaltamos la importancia de la “inmunización activa” a través de la administración de vacunas en adultos con ERICA a fin de prevenir el riesgo aumentado de infecciones en estos pacientes^{11,13,96,97}.

Addendum infección por SARS-CoV-2 y ERICA

Desde que la Organización Mundial de la Salud (OMS) decretó pandemia por COVID-19 (*Corona Virus Disease*) el 11 de marzo de 2020, se publicaron varios estudios observacionales en referencia a la prevalencia y riesgo de peores desenlaces clínicos en pacientes con ERICA cursando infección por SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*). En una revisión sistemática de la literatura y metaanálisis que incluyó 62 estudios observacionales con un total de 319.025 pacientes con enfermedades autoinmunes, se observó una prevalencia de COVID-19 en pacientes con ERICA de 0,011 (IC95%: 0,005 a 0,025), con más altas prevalencias en aquellos con LES, ES y síndrome de Sjögren.

gren 0,034 (IC95%: 0,014 a 0,080). El metaanálisis de siete estudios de casos y controles demostró que el riesgo de COVID-19 en enfermedades autoinmunes fue significativamente mayor que los controles (OR: 2,19, 95% CI: 1,05 a 4,58, $p=0,038$), probablemente asociado al uso más frecuente de glucocorticoides (GC) (60,3%). A pesar de esto, los desenlaces clínicos no mostraron ser considerablemente peores que los observados en la población control. Los factores que se asociaron a peores desenlaces fueron: 1) uso de GC; 2) mayor edad; 3) comorbilidades como hipertensión arterial o diabetes; 4) DME-c; 5) tratamiento combinado DME-b o DME-sd + DME-c. Mientras que el tratamiento en monoterapia con DME-b, particularmente con anti-TNF- α , se asoció a una disminución del riesgo de hospitalización y mortalidad por SARS-CoV-2⁹⁸.

En relación al tratamiento, el registro internacional *Global Rheumatology Alliance* recientemente publicó un trabajo realizado en 2.869 pacientes con AR que se encontraban bajo tratamiento con DME-b o DME-sd al momento de la infección con SARS-CoV-2 (ABA $n=237$, RTX $n=364$, IL-6i $n=317$, JAKi $n=563$ y TNFi $n=1388$). Un total de 613 (21%) fue hospitalizado y 157 (5,5%) fallecieron. RTX (OR 4.15, IC95% 3,16-5,44) y JAKi (OR 2.06, IC95% 1,60-2,65) se asociaron a una mayor severidad de COVID-19 comparado con TNFi. No hubo asociaciones de ABA o IL6i con peor desenlace⁹⁹.

BIBLIOGRAFÍA

- Podolska MJ, Mahajan A, Knopf J, Hahn J, Boeltz S, Munoz L, et al. Autoimmune, rheumatic, chronic inflammatory diseases: Neutrophil extracellular traps on parade. *Autoimmunity* 2018;51(6):281-287.
- Falagas ME, Manta KG, Betsi GI, Pappas G. Infection-related morbidity and mortality in patients with connective tissue diseases: A systematic review. *Clin Rheumatol* 2007;26(5):663-670.
- Greenberg SB. Infections in the immunocompromised rheumatologic patient. *Crit Care Clin* 2002;18(4):931-956.
- Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: A population-based study. *Arthritis Rheum* 2002;46(9):2287-2293.
- Mok CC, Kwok CL, Ho LY, Chan PT, Yip SF. Life expectancy, standardized mortality ratios, and causes of death in six rheumatic diseases in Hong Kong, China. *Arthritis Rheum* 2011;63(5):1182-1189.
- Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Predictors of infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46(9):2294-2300.
- Hsu CY, Ko CH, Wang JL, Hsu TC, Lin CY. Comparing the burdens of opportunistic infections among patients with systemic rheumatic diseases: A nationally representative cohort study. *Arthritis Res Ther* 2019;21(1):1-10.
- Tran CT, Ducancelle A, Masson C, Lunel-Fabiani F. Herpes zoster: Risk and prevention during immunomodulating therapy. *Jt Bone Spine* 2017;84(1):21-27.
- Smitten AL, Choi HK, Hochberg MC, Suissa S, Simon TA, Testa MA, et al. The risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis in the United States and the United Kingdom. *Arthritis Care Res* 2007;57(8):1431-1438.
- Ren Z, Laumann AE, Silverberg JI. Association of dermatomyositis with systemic and opportunistic infections in the United States. *Arch Dermatol Res* 2019;311(5):377-387.
- van Assen S, Elkayam O, Agmon-Levin N, Cervera R, Doran MF, et al. Vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: a systematic literature review for the European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for vaccination in adult patients with auto-immune inflammatory rheuma. *Autoimmun Rev* 2011;10(6):341-352.
- Kristin LN, Wuorenma J, von Sternberg T. Benefits of influenza vaccination for low-, intermediate-, and high-risk senior citizens. *J Am Geriatr Soc* 1998;46(12):1585.
- Papadopoulou D, Tsoulas C, Tragiannidis A, Sipsas NV. Role of vaccinations and prophylaxis in rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2015;29(2):306-318.
- Wotton CJ, Goldacre MJ. Risk of invasive pneumococcal disease in people admitted to hospital with selected immune-mediated diseases: record linkage cohort analyses. *J Epidemiol Community Health* 2012;66(12):1177-1181.
- Chakravarty EF, Michaud K, Katz R, Wolfe F. Increased incidence of herpes zoster among patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2013;22(3):238-244.
- Sartori NS, de Andrade NPB, da Silva Chakr RM. Incidence of tuberculosis in patients receiving anti-TNF therapy for rheumatic diseases: a systematic review. *Clin Rheumatol* 2020;39(5):1439-1447.
- Bharath Manu AV, Myasoedova E, Matteson EL, Gabriel SE, Green AB, Crowson SC. Incidence and time trends of Herpes zoster in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Care Res* 2013;65(6):854-861.
- Zard E, Arnaud L, Mathian A, Chakhtoura Z, Hie M, Touraine P, et al. Increased risk of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus: A meta-analysis of the literature. *Autoimmun Rev* 2014;13(7):730-735.
- Seoyoung CK, Glynn RJ, Giovannucci E, Hernández-Díaz S, Jun-Liu SF, et al. Risk of high-grade cervical dysplasia and cervical cancer in women with systemic inflammatory diseases: a population based cohort stud. *C Open* 2018;5(1):E213-E221.
- Kim SC, Feldman S, Moscicki AB. Risk of human papillomavirus infection in women with rheumatic disease: cervical cancer screening and prevention. *Rheumatol (United Kingdom)* 2018;57(Spl 5):V26-V33.
- Foster E, Malloy MJ, Jokubaitis VG, David C, Butzkueven H, Sasadeusz J, et al. Increased risk of cervical dysplasia in females with autoimmune conditions. Results from an Australia database linkage study. *PLoS One* 2020;15(6):1-14.
- Gabriel SE, Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* 2009;11(3):229.
- Tureson C. Comorbidity in rheumatoid arthritis. *Swiss Med Wkly* 2016;146(April):w14290.

24. Shea KM, Edelberg J, Weycker D, Farkouth RA, Strutton DR, Pelton SI. Rates of pneumococcal disease in adults with chronic medical conditions. *Open Forum Infect Dis* 2017;2(September):2633851.
25. Alarcón GS. Infections in systemic connective tissue diseases: systemic lupus erythematosus, scleroderma, and polymyositis/dermatomyositis. *Infect Dis Clin North Am* 2006;20(4):849-875.
26. Hesselstrand R, Scheja A, Åkesson A. Mortality and causes of death in a Swedish series of systemic sclerosis patients. *Ann Rheum Dis* 1998;57(11):682-686.
27. Glück T, Kieffmann B, Grohmann M, Falk W, Straub RH, Schölmerich J. Immune status and risk for infection in patients receiving chronic immunosuppressive therapy. *J Rheumatol* 2005;32(8):1473-1480.
28. Isaacs JD, Burmester GR. Smart battles: Immunosuppression versus immunomodulation in the inflammatory RMDs. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(8):991-993.
29. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, Agmon-Levin N, van Assen S, Bijl M, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2020;79(1):39-52.
30. National Center for Immunization and Respiratory Diseases. General recommendations on immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*. 2011;60(2):61-85.
31. Wolfe RM, Peacock JE. Pneumocystis pneumonia and the rheumatologist: which patients are at risk and how can PCP be prevented? *Curr Rheumatol Rep* 2017;19(6):35.
32. Ugarte-Gil MF, Acevedo-Vásquez EM, Alarcón GS. Biologic therapies in rheumatic diseases. *Rev Med Hered* 2013;24(2):141-155.
33. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Tofacitinib/Xeljanz. 2013. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/mayo_2013/dispo_2776-13.pdf.
34. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Tofacitinib/Xeljanz. 2016. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/diciembre_2016/Dispo_13149-16.pdf.
35. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Tofacitinib/Xeljanz. 2018. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/noviembre_2018/Dispo_MSYDS_2168-18.pdf.
36. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Tofacitinib/Terfanib. 2018. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/abril_2018/Dispo_3826-18.pdf.
37. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Baricitinib/Olumiant. 2018. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/enero_2018/Dispo_0642-18.pdf.
38. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Baricitinib/Olumiant. 2018. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/enero_2018/Dispo_0642-18.pdf.
39. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Upadacitinib/Rinvoq. 2019. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/diciembre_2019/Dispo_MSYDS_10475-19.pdf.
40. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Upadacitinib/Rinvoq. 2020. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/diciembre_2019/Dispo_MSYDS_10475-19.pdf.
41. Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Caelyx Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de Las Características Del Producto 1 FILGOTINIB.; 2006. <https://www.ema.europa.eu/en>
42. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Otezla/Apremilast. 2017. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/octubre_2017/Dispo_10552-17.pdf.
43. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Ofev/Nintedanib. 2016. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/julio_2016/Dispo_8067-16.pdf.
44. Benucci M, Grossi V, Manfredi M, Damiani A, Infantino M, Moscato P, et al. Laboratory monitoring of biological therapies in rheumatology: The role of immunogenicity. *Ann Lab Med* 2020;40(2):101-113.
45. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Remicade/infliximab. 2016. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/febrero_2016/Dispo_1340-16.pdf.
46. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Remsima/infliximab. 2017. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/Abril_2017/Dispo_3193-17.pdf.
47. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Enbrel/ Etanercept. 2016. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/febrero_2019/Dispo_MSYDS_1511-19.pdf.
48. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Enerceptan/ Etanercept. 2018. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/agosto_2018/Dispo_8531-18.pdf.
49. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Humira AC/Adalimumab. 2017. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/marzo_2017/Dispo_2221-17.pdf.
50. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Humira AC/Adalimumab. 2019. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/julio_2019/Dispo_MSYDS_5836-19.pdf.
51. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Amgevita/Dalimumab. 2019. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/octubre_2019/Dispo_MSYDS_8388-19.pdf.
52. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Cimzia/Certolizumab pegol. 2013. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/diciembre_2013/Dispo_7564-13.pdf.
53. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Cimzia/Certolizumab Pegol. 2016. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/junio_2016/Dispo_6188-16.pdf.
54. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Cimzia/Certolizumab pegol. 2018. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/agosto_2018/Dispo_7867-18.pdf.
55. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Simponi/Golimumab. 2012. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/septiembre_2012/Dispo_5544-12.pdf.
56. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT).. Simponi/Golimumab. 2017. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/enero_2017/Dispo_0372-17.pdf.
57. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Orencia/Abatacept. 2013. Disponible en: http://anmat.gov.ar/boletin_anmat/diciembre_2013/Dispo_7877-13.pdf.

58. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Orenicia/Abatacept. 2016. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/enero_2016/Dispo_0403-16.pdf.
59. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Orenicia/Abatacept. 2019. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/enero_2019/Dispo_MSYS_1244-19.pdf.
60. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Mabthera/Rituximab. 2012. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/junio_2012/Dispo_3563-12.pdf.
61. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Novex/Rituximab. 2013. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/octubre_2013/dispo_6314-13.pdf.
62. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Mabthera/Rituximab. 2017. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/marzo_2017/Dispo_2671-17.pdf.
63. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Novex/Rituximab. 2019. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/febrero_2019/Dispo_MSYS_1424-19.pdf.
64. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Actemra/Tocilizumab. 2015. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/septiembre_2015/Dispo_7858-15.pdf.
65. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Actemra/Tocilizumab. 2017. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/julio_2017/Dispo_7780-17.pdf.
66. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Actemra/Tocilizumab. 2018. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/noviembre_2018/Dispo_MSYS_1361-18.pdf.
67. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Sarilumab/Kevzara. 2018. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/marzo_2018/Dispo_2033-18.pdf.
68. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Ilaris/Canakinumab. 2013. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/septiembre_2013/Dispo_6049-13.pdf.
69. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Ilaris/Canakinumab. 2019. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/julio_2019/Dispo_MSYS_5391-19.pdf.
70. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Stelara/Ustekinumab. 2011. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/mayo_2011/Dispo_3275-11.pdf.
71. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Stelara/Ustekinumab. 2015. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/Noviembre_2015/Dispo_9395-15.pdf.
72. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Stelara/Ustekinumab. 2015. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/Noviembre_2015/Dispo_9395-15.pdf.
73. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Stelara/Ustekinumab. 2016. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/febrero_2016/Dispo_0992-16.pdf.
74. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Stelara/Ustekinumab. 2018. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/junio_2018/Dispo_6558-18.pdf.
75. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Stelara/Ustekinumab. 2019. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/marzo_2019/Dispo_MSYS_2197-19.pdf.
76. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Cosentyx/Secukinumab. 2015. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/junio_2015/Dispo_4985-15.pdf.
77. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Cosentyx/Secukinumab. 2016. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/febrero_2016/Dispo_1890-16.pdf.
78. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Cosentyx/Secukinumab. 2018. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/septiembre_2018/Dispo_9150-18.pdf.
79. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Taltz/Ixekizumab. 2017. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/diciembre_2017/Dispo_12637-17.pdf.
80. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Taltz/Ixekizumab. 2019. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/octubre_2019/Dispo_MSYS_8506-19.pdf.
81. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Belimumab/Benlysta. 2014. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/julio_2014/Dispo_4760-14.pdf.
82. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Belimumab/Benlysta. 2018. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/Enero_2018/Dispo_0258-18.pdf.
83. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Belimumab/Benlysta. 2020. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/Mayo_2020/Dispo_2695-20.pdf.
84. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Tremfya/Guselkumab. 2019. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/julio_2019/Dispo_MSYS_5975-19.pdf.
85. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Risankizumab/Skyrizi. 2019. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/noviembre_2019/Dispo_MSYS_9034-19.pdf.
86. Tubach F, Salmon D, Ravaud P, Allanore Y, Goupille P, Bréban M, et al. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective French research axed on tolerance of biotherapies registry. *Arthritis Rheum* 2009;60(7):1884-1894.
87. Liao H, Zhong Z, Liu Z, Zou X. Comparison of the risk of infections in different anti-TNF agents: a metaanalysis. *Int J Rheum Dis* 2017;20(2):161-168.
88. Seong SS, Choi CB, Woo JH, Kang WB, Joung CL, Uhm WS, et al. Incidence of tuberculosis in Korean patients with rheumatoid arthritis (RA): Effects of RA itself and of tumor necrosis factor blockers. *J Rheumatol* 2007;34(4):706-711.
89. Zhang J, Xie F, Delzell E, Chen L, Winthrop K, Lewis JD, et al. Association between vaccination for herpes zoster and risk of herpes zoster infection among older patients with selected immune-mediated diseases. *JAMA* 2012;308(1):43-49.
90. Winthrop KL, Yamanaka H, Valdez H, Mortensen E, Chew R, Krishnaswami S, et al. Herpes zoster and tofacitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2014;66(10):2675-2684.

91. Harrington R, Al Nokhatha SA, Conway R. Jak inhibitors in rheumatoid arthritis: An evidence-based review on the emerging clinical data. *J Inflamm Res* 2020;13(14):519-531.
92. Ling Y, Puel A. IL-17 and infections. *Actas Dermosifiliogr* 2014;105(Supl 1):34-40.
93. van De Kerkhof PCM, Griffiths CEM, Reich K, Leonardi CL, Blauvelt A, Tsai TF, et al. Secukinumab longterm safety experience: A pooled analysis of 10 phase II and III clinical studies in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2016;75(1):83-98.e4.
94. Saunte DM, Mrowietz U, Puig L, Zachariae C. Candida infections in patients with psoriasis and psoriatic arthritis treated with interleukin-17 inhibitors and their practical management. *Br J Dermatol* 2017;177(1):47-62.
95. Bijl M, Kallenberg CGM, van Assen S. Vaccination of immune-compromised patients with the focus on patients with autoimmune-inflammatory diseases. *Neth J Med* 2011;69(1):5-13.
96. Brenol CV, Azevedo VF, Bonvehi PE, Coral-Alvarado PX, Granados J, Muñoz-Louis R, et al. Vaccination recommendations for adults with autoimmune inflammatory rheumatic diseases in Latin America. *J Clin Rheumatol* 2018;24:138-147.
97. van Assen S, Elkayam O, Agmon-Levin N, Cervera R, Doran MF, Dougados M, et al. Vaccination in adult patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases: A systematic literature review for the European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheuma. *Autoimmun Rev* 2011;10(6):341-352.
98. Akiyama S, Hamdeh S, Micic D, Sakuraba A. Prevalence and clinical outcomes of COVID-19 in patients with autoimmune diseases: A systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2021;80(3):384-391.
99. Jeffrey AS, Wallace ZS, AM S, Gianfrancesco MA, Isadi Z, Hyrich KL, et al. Associations of baseline use of biologic or targeted synthetic DMARDs with COVID-19 severity in rheumatoid arthritis: Results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician registry. *Ann Rheum Dis*. 2021;220418.:1-10.

CAPÍTULO 2: INTRODUCCIÓN Y GENERALIDADES SOBRE VACUNAS

Grupo de expertos de la Sociedad Argentina de Infectología (SADI)

Introducción

En la Medicina de la segunda mitad del siglo XX y las primeras décadas del XXI, el desarrollo de vacunas para la prevención de enfermedades bacterianas y virales, y su uso como estrategia universal, permitieron salvar millones de vidas, y marcaron un hito en la disminución de la mortalidad de los niños y los adultos. Constituye uno de los más grandes adelantos de la Medicina en el siglo XX y la medida sanitaria más efectiva después de la potabilización del agua. Junto con los antibióticos, las vacunas permitieron duplicar la expectativa de vida de la humanidad^{1,2}.

En el año 2000, las Naciones Unidas y la Organización Mundial de la Salud (OMS) establecieron los Objetivos del Milenio y la vacunación es una de las estrategias para alcanzarlos. Se ha estimado que las vacunas previenen anualmente 6 millones de muertes³⁻⁷.

La administración de las vacunas favoreció importantes logros en la salud pública como: la erradicación de la viruela (1980); la eliminación de la poliomielitis en las Américas (1994), en el Pacífico Occidental (2000), en Europa (2002) y el sudeste asiático (2014); la eliminación de la

transmisión del virus del sarampión autóctono en las Américas (2002), y la eliminación de la circulación del virus rubéola autóctono y del síndrome de rubéola congénita del continente americano (2014). Cabe destacar que los países de las Américas son considerados pioneros en vacunación y sus logros resultan de las acciones coordinadas y sostenidas.

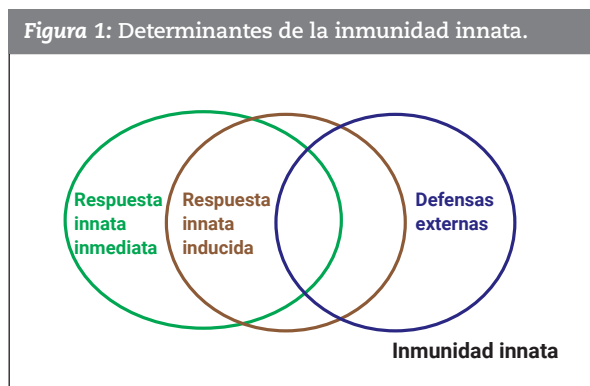
La estrategia del acceso gratuito a las vacunas para la población blanco, en sucesivas etapas, permite: el control (disminución del número de casos y mayor intervalo entre las epidemias, por ejemplo, sarampión, rubéola), eliminación (no ocurrencia de casos pero persistencia de las causas, por ejemplo, difteria, sarampión, rubéola, poliomielitis) y erradicación (no se producen casos y desaparecen las causas en el mundo, por ejemplo, viruela)^{8,9}.

Inmunología de la vacunación

La respuesta a la exposición a agentes infecciosos se produce por dos mecanismos o sistemas:

- *Inmunidad innata (o inespecífica o no adaptativa)*. Está determinada por las defensas externas físicas (piel y mucosas), química (acidez gástrica), la respuesta innata inmediata (fagocitosis [macrófagos y neutrófilos], complemento) y la respuesta innata inducida (citoquinas, interferón, células asesinas naturales [NK]). Las citoquinas involucradas son: interleucina (IL) 1 (células epiteliales y macrófagos), IL-6, IL-8 e IL-12 (macrófagos) y factor de necrosis tumoral (TNF) alfa.

Es la primera respuesta a la infección. Se activa muy rápidamente (minutos/ horas) a partir del inicio de la infección. Este mecanismo elimina las células dañadas, inicia el proceso de reparación tisular, estimula las respuestas inmunitarias adaptativas y puede influir en el tipo de respuesta adaptativa para que sea eficaz en forma óptima frente a diferentes microorganismos (Figura 1).



- **Inmunidad adquirida (o específica o adaptativa).** Es mediada por anticuerpos (humoral, linfocitos B productores de inmunoglobulinas) y células (celular, linfocitos T); tiene alta especificidad, autorregulación y es clonal. Es inducida por la exposición al antígeno que tiene regiones específicas que son los epítopes o determinantes antigénicos, y aumenta con la exposición reiterada al antígeno generando memoria inmunológica. Requiere varios días para ejercer su acción y puede ser natural, por exposición a un agente infeccioso, o artificial o adquirida por la vacunación.

Los linfocitos B derivan del progenitor linfoide común, diferenciado de las células pluripotenciales de la médula ósea en la cual maduran. Su activación induce su proliferación, expansión clonal y diferenciación en linfocitos B de memoria y células plasmáticas secretoras de anticuerpos. Solo la respuesta de anticuerpos a antígenos proteicos requiere la presencia de linfocitos T CD4 cooperadores. Tienen receptores de inmunoglobulinas (Ig) que reconocen e interactúan con los epítopes de los antígenos. Hay cinco tipos (IgG, IgM, IgA, IgE, IgD). En general, los linfocitos B de la sangre expresan en su membrana plasmática IgM e IgD, mientras que los de bazo, ganglios linfáticos y médula ósea lo hacen con IgG (IgG14), IgE e IgA. Los receptores Ig reconocen e interactúan con los epítopes del antígeno. El complejo ingresa a la célula por endocitosis donde es procesado. Ello lleva

a la activación y los procesos diferenciales en la formación de una célula plasmática que produce y secreta las diferentes subclases de Ig con especificidad relacionada con los receptores IgM e IgD de la superficie celular. Las fases son: reconocimiento, activación, proliferación y diferenciación. Después de la exposición repetida al antígeno, la calidad de la respuesta inmune suele incrementarse siendo ésta más específica. Hay distintos subgrupos de linfocitos B que responden de forma preferente a diferentes tipos de antígenos. En lo que respecta a los anticuerpos, tendrán una unión más firme al epítipo antigénico contra el cual fueron generados en las sucesivas exposiciones. Este mayor grado de afinidad se lo denomina "avidez"; el índice de avidez marca la calidad de una respuesta inmune.

Los linfocitos T también se diferencian a partir del progenitor linfoide y maduran en el timo. Tienen tres receptores de membrana (con una estructura similar a la de los linfocitos B): a) reconocen el antígeno procesado que es presentado por una célula presentadora de antígeno (CPA); b) específico para la molécula coestimuladora expresada en la CPA; y c) reconecedor de citoquina. Hay tres tipos de linfocitos identificados por las citoquinas que producen: Th1, Th2 y Th17. Las dos clases principales son los linfocitos T citotóxicos o citolíticos (TCD8), clase I del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) y los linfocitos T cooperadores (TCD4), clase II del antígeno mayor de histocompatibilidad. Los linfocitos TCD8 reconocen y lisan las células infectadas, mientras que los linfocitos TCD4 ayudan a las células B para producir anticuerpos. La vacunación induce una respuesta inmune específica similar a la causada por la exposición natural al agente infeccioso. Ambos sistemas inmunes interactúan y se superponen¹⁰⁻¹³.

Respuesta inmune a la vacunación

La activación de las CPA, la generación de una masa de linfocitos T y B de memoria, la superación del polimorfismo genético del huésped y la variación antigénica del agente y la persistencia del antígeno vacunal en las células dendríticas foliculares (diferenciadas del progenitor mieloide común) de los órganos linfáticos secundarios, son los requisitos que aseguran la inmunogenicidad de la vacuna. La cinética de la respuesta inmune se clasifica en:

- *Respuesta primaria.* Es la que sigue a la primera exposición al antígeno. Se divide en cuatro períodos: a) de incubación o latencia: es el tiempo transcurrido desde la exposición al antígeno hasta la presentación de los anticuerpos específicos en el suero, 5-10 días (ejemplos: 5-7 días para la vacuna del sarampión, 10 días para la vacuna de la fiebre amarilla, 10-14 días para la vacuna influenza); b) exponencial: aumenta la concentración de anticuerpos en el suero; c) de meseta o de estabilidad: el título de anticuerpos permanece estable; d) de declinación: la concentración de anticuerpos en suero decrece progresivamente.

- *Respuesta secundaria.* La reexposición al mismo antígeno induce una respuesta más intensa y duradera, y el período de incubación o latencia es más corto (1-3 días).

Los factores que inciden en la calidad de la respuesta inmune son:

- Presencia o ausencia de anticuerpos maternos.
- Tipo (estructura química, complejidad, peso molecular) y dosis del antígeno administrado.
- Vía de administración de la vacuna.
- Utilización o no de adyuvante, y tipo de adyuvante/proteína transportadora.
- Edad.
- Estado nutricional.
- Constitución genética (antígenos de histocompatibilidad).
- Estado inmune: enfermedad de base, tratamiento inmunodepresor, etc.

Las vacunas confieren inmunidad protectora que es la resistencia ante una infección específica e incluye los dos componentes: anticuerpos y células T activadas, y memoria inmunológica que persiste de por vida (Tabla 1)¹⁴⁻¹⁷.

Tabla 1: Tipo de inmunidad inducida según vacuna.

Vacuna	IgG sérica	IgG de mucosa	IgA de mucosa
Difteria	++	+	
Hepatitis B	++		
Poliomielítica oral (OPV, atenuada)	++	++	++
Poliomielítica inactivada (Salk)	++	+	
Influenza	++	+	
Tétanos	++		
Pertussis	++		
Conjugada <i>Haemophilus influenzae b</i>	++		
Triple/doble viral	++		
Neumocócica conjugada	++	++	
Neumocócica 23 valente	++	+	
Meningocócica conjugada	++	++	
Dengue	++		
Papilomavirus bivalente	+++	+++	
Papiloma virus tetravalente	++	++	
Hepatitis A	++		
Rotavirus	+		++ e IgA sérica
Varicela	++		
Fiebre amarilla	++		
Fiebre tifoidea parenteral (Vi)	+	+	
Rabia	++		
Zóster	++		

Ig: inmunoglobulina; Vi: vía intramuscular.

Recomendaciones e indicaciones de las vacunas

Las recomendaciones de uso de las vacunas se basan en los criterios:

- Inmunológico: respuesta óptima.
- Epidemiológico: protección del grupo más vulnerable/expuesto.
- Operativo: factibilidad: carga de la enfermedad, características de la vacuna (seguridad, eficacia, duración de inmunidad, costo), funcionamiento del Programa de Inmunizaciones (provisión regular insumos, cadena de frío, distribución/transporte/almacenamiento, coberturas, efectos adversos), registros (información/comunicación).

La indicación de la vacunación tiene por finalidad:

- La protección individual contra la enfermedad (ejemplo: fiebre amarilla) /formas graves (ejemplo: varicela, gripe).
- Brindar en una población determinada inmunidad de grupo o comunitaria (rebaño) dado que cuando se alcanza una cobertura vacunal >80% se constituye en una barrera eficaz para disminuir/evitar la difusión de una enfermedad transmisible inmunoprevenible en esa comunidad.
- Es un medio eficaz para inmunizar contra agentes causales cuya fase extrahumana no es accesible a los métodos de saneamiento (por ejemplo, tétanos, fiebre hemorrágica argentina, fiebre amarilla selvática).

La administración de una vacuna implica un beneficio que se expresa por la protección total o parcial contra la enfermedad y un riesgo bajo de reacción adversa o colateral.

La indicación de la vacuna con estrategia universal/individual está determinada por los balances de costo (directo [precio unitario de la vacuna + cadena de frío y transporte + administración + atención + efecto adverso + capacitación + difusión] /beneficio (dinero ahorrado directo [honorarios consulta médica + costo de internación + costo de medicamentos + muerte]), *dinero ahorrado indirecto* (lucro cesante de un familiar + transporte + alimentación fuera del hogar), *costos intangibles* (dolor, sufrimiento del paciente y familiar/es), *eficacia de la vacuna/riesgo* (enfermedad endémica, epidémica) y *costo/efectividad* (efecto directo de la vacuna más el efecto indirecto logrado por la inmunidad colectiva/comunitaria)¹⁸⁻²⁰.

Criterios de inclusión de una vacuna en el Calendario Nacional

La OMS estableció los requisitos en la toma de la decisión técnica para la incorporación de una vacuna al Calendario Nacional de un país. Se debe considerar si la vacuna es²¹⁻²⁵:

- Para prevenir una enfermedad no cubierta por el Calendario vigente.
- Una formulación nueva de una vacuna ya incluida.
- Nueva vacuna combinada en reemplazo de vacunas individuales para diferentes componentes.
- Vacuna con una vía de administración distinta a la incluida en el Calendario.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bonvehí P. Introducción y generalidades. En: Comisión de vacunas. Recomendaciones sobre vacunas. Actualización 2010. Sociedad Argentina de Infectología. Samara & Enrique, Buenos Aires, 2010:11-14.
2. André FE, Booy R, Bock HL, Clemens J, Datta SK, John TJ, et al. Vaccination greatly reduces disease, disability, death and inequity worldwide. Bull WHO 2008;86(2):88-160. Disponible en: <http://www.who.int/bulletin/volumes/86/2/07-040089/en/>.
3. World Health Organization. Plan de acción mundial sobre vacunas 2011-2010. Organización Mundial de la Salud. Disponible en: <http://www.dovcollaboration.org/action-plan/>.
4. World Health Organization. Global immunization vision and strategy. Organización Mundial de la Salud, 2006. Disponible en: <http://www.who.int/immunization/givs/en/index.html>.
5. Global alliance vaccine initiative. Guidelines for preparing a national immunization programme financial sustainability plan. 2000:1-25. Disponible en: www.vaccinealliance.org.
6. Naciones Unidas. Objetivos de desarrollo del milenio. Informe 2013. Naciones Unidas, New York, 2013:24-27. Disponible en: <http://www.un.org/es/millenniumgoals/pdf/mdg-report-2013spanish.pdf>.
7. Centers for Disease Control and Prevention. General recommendations on immunization. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2002; 51(RR-2):1-36.
8. González-Ayala SE, Cecchini E. Inmunizaciones. En: Morano J, Spizzirri F, Rentería M, Silber E. Tratado de Pediatría. Cap 58, 3ª Ed, Editorial Atlante, Buenos Aires, 2004:599-606.
9. González-Ayala SE. Vacunación. En: Cecchini E, González-Ayala SE. Enfermedades infecciosas e infectología, Sección 21, Capítulo 152, Editorial Junior, Buenos Aires, 2008:1009-1021.
10. Committee on Infectious Diseases. Active and passive immunization. En: Red Book, Report of the Committee on Infectious Diseases, Section 1, 29th edition, Elk Grove, 2009:1-67.

11. Kasturi SP, Skountzou I, Albrecht RA, Koutsonanos D, Hua T, Nakaya HI, et al. Programming the magnitude and persistence of antibody responses with innate immunity. *Nature* 2011; 470(7335):543-547.
12. Lin Y, Slight SR, Khafer SA. Th17 cytokines and vaccine induced-immunity. *Semin Immunopathol* 2010; 79-90.
13. Siegrist CA. Vaccine immunology. Disponible en: http://www.who.int/immunization/documents/Elsevier_Vaccine_immunology.pdf.
14. López EL. Vacunas en la práctica pediátrica. GO Comunicación, Buenos Aires, 2005.
15. Salleras-Sanmartí L. Concepto, clasificación y características generales de las vacunas. En: Salleras-Sanmartí L. Vacunaciones preventivas, principios y aplicaciones, Masson, Barcelona, 1998:3-14.
16. Tregnaghi M, Ceballos A, de Aristegui J, et al. Manual de vacunas en Pediatría. 3° Edición Latinoamericana, 2005:1-620.
17. Vega ME. Vacunas, niños, adolescentes y adultos. 2° Edición, Buenos Aires, 1997:11-256.
18. World Health Organization. Assessing new vaccines for National Immunizations Programmes. WHO, Manila, 2000:1-32, ISBN 92 9061 154 5. Disponible en: http://www.wpro.who.int/publications/docs/assessing_new_vaccines.pdf.
19. World Health Organization. Principles and considerations for adding a vaccine to a national immunization programme. World Health Organization, Geneva, 2014. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/111548/1/9789241506892_eng.pdf.
20. Moxon ER, Siegrist CA. The next decade of vaccines: societal and scientific challenges. *Lancet* 2011;378:349-359.
21. Organización Panamericana de la Salud. Vacunación segura. Módulos de capacitación. OPS, Washington DC, ISBN 92 75 32558 8.
22. Vizzotti C, Gentile AS, Biscayart C, Gaiano A, Bazán V, Stecher D, et al. Recomendaciones Nacionales de Vacunación 2012. Ministerio de Salud, Representación OPS/OMS Argentina, 2012:18-323. Disponible en: http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000451cnt-2013-06_recomendaciones-vacunacion-argentina-2012.pdf.
23. Vizzotti C, Pérez Carreaga ME, Aquino A, Biscayart C, Capparelli M, Gaiano A, Bentancourt S, García-Jiménez S, Gentile A, Stecher D. Manual de vacunación segura. Ministerio Salud de la Nación, Buenos Aires, 2012. Disponible en: http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000448cnt-2014-01_manual-vacunacion-segura-esavi.pdf.
24. Vizzotti C, Neyro S, Gaiano A, Califano G, Biscayart C, Katz N, Stecher D, Aquino A, Sagradini S, Pérez-Carreaga ME, Hernández ML, Bonvehí P, Gentile A, González Ayala S, López E, Yedlin P. Vacunación en huéspedes especiales. Lineamientos técnicos, actualización. Ministerio de Salud, Buenos Aires, 2014. Disponible en: http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000442cnt-2014-04_lineamientos-huespedes-especiales.pdf.
25. Watson JC, Peter G. General immunization practices. En: Plotkin SA, Orenstein WA Vaccines, 3rd edition, WB Saunders Co, Philadelphia, 1998:47-73.

APÉNDICE

GLOSARIO, INTRODUCCIÓN Y GENERALIDADES SOBRE VACUNAS

Grupo de expertos de la Sociedad Argentina de Infectología (SADI)

Definiciones

Los términos de uso corriente en inmunizaciones son:

- **Antígeno, inmunógeno:** sustancia que induce la formación de anticuerpos (concepto clásico). Molécula que determina la respuesta del sistema inmune adaptativo por la activación de los linfocitos para la producción de anticuerpos (linfocitos B) o la destrucción de las células diana (linfocitos T).

- **Anticuerpo:** proteína, de la familia de las inmunoglobulinas, que se encuentra en la superficie del linfocito B. Es secretada por los plasmocitos (células B) en respuesta a la estimulación antigénica y neutraliza el antígeno por unión específica en su superficie.

- **Preparado inmunobiológico:** producto que se utiliza para la inmunización: vacuna, toxoide, gammaglobulina, suero homólogo, suero heterólogo, plasma hiperinmune, anticuerpos monoclonales.

- **Vacunas:** la vacuna es una suspensión de microorganismos atenuados o inactivados, o sus fracciones, que administrados inducen inmunidad para la prevención de la enfermedad. Según su constitución se clasifican en

- **Vacuna adsorbida:** los antígenos están fijados a la superficie de un adyuvante (fosfato o hidróxido de aluminio, MF59, ASO4) lo cual aumenta el poder inmunogénico de la vacuna retardando la liberación de antígeno en el sitio de inyección, estimula la producción de algunas citoquinas y genera una respuesta más intensa de las células T.

- **Vacuna conjugada:** está preparada con un antígeno poli/oligosacárido (timo-independiente) al que se une (conjugación) con un derivado proteico con el fin de aumentar la capacidad inmunógena (se convierte en timo dependiente). Las proteínas transportadoras utilizadas según la vacuna son: toxoide diftérico (TD), proteína modificada del toxoide diftérico (CRM 197), toxoide tetánico (TT), proteína D (PD) de *Haemophilus influenzae* no tipificable (NTHi) y proteína de membrana externa (OMP) de *Neisseria meningitidis*. Son ejemplos: vacuna conjugada de *Haemophilus*

influenzae b, neumocócica conjugada 13 valente y meningocócica conjugada tetravalente (ACWY).

- Vacuna recombinante: obtenida de antígeno proteico (antígeno de superficie de la hepatitis B, L1 de virus papiloma humano) insertado (recombinación genética) en un microorganismo (por ejemplo, *Saccharomyces cerevisiae*, *Hansenula polymorpha*, *Baculovirus*) o en un cultivo celular de un fragmento bacteriano apropiado que contiene el gen/segmento de DNA que codifica el antígeno.

- Vacuna reasortante: se obtiene mediante técnicas de biología molecular recombinando cepas distintas de microorganismos de la misma o diferente especie animal para producir una nueva cepa que reúna las características que más interesen de cada una de ellas (por ejemplo: vacuna pentavalente rotavirus).

- Vacuna quimérica: se obtiene mediante técnicas de biología molecular recombinando genes que expresan proteínas de envoltura de ciertos virus utilizando como estructura el esqueleto de otros virus (ejemplos: vacuna quimérica de la encefalitis japonesa, vacuna quimérica del dengue).

- Vacuna peptídica: se elabora a partir de la síntesis exclusiva de péptidos lineales (segmentos de antígenos) considerados esenciales para provocar la respuesta inmune.

- Vacuna de vectores: utiliza vectores vivos no patógenos que expresan, por recombinación genética, los genes que codifican antígenos proteicos de otros microorganismos.

- Vacuna idiotípica: se prepara con anticuerpos que reproducen determinantes antigénicos de microorganismos.

- Vacuna combinada: contiene antígenos de varios agentes infecciosos (ejemplos: vacuna quintuple [difteria, tétanos, *pertussis*, *Haemophilus influenzae b*, hepatitis B], vacuna triple/cuádruple viral [sarampión, rubéola, parotiditis/varicela]) que se aplican en una sola administración.

- Vacuna monocomponente: contiene un solo antígeno de un microorganismo (ejemplos, vacuna antitetánica, toxoide *pertussis*).

- Vacuna multicomponente: contiene varios antígenos de un microorganismo (ejemplos, vacunas *pertussis* acelulares [toxoide *pertussis*, hemaglutinina filamentosa, proteína de membrana externa]).

- Vacuna monovalente: se prepara con un solo serotipo o serogrupo de un microorganismo (por ejemplo, vacuna meningocócica C, vacuna rotavirus humano monovalente G1P8).

- Vacuna polivalente: elaborada con varios serotipos o serogrupos de un microorganismo (ejemplos, vacunas neumocócica 23 valente, 10 y 13 valente, y meningocócicas bivalente AC y tetravalente ACWY).

• **Vacunación:** acto de administrar/aplicar una vacuna.

• **Inmunización:** acción de conferir inmunidad mediante la administración de antígenos (inmunidad activa) o por la administración de anticuerpos específicos (inmunización pasiva) humanos (homólogo) o de otra especie (heterólogo).

La inmunidad pasiva tiene una duración breve. Por lo tanto, debe notarse que la vacunación NO es sinónimo de inmunización.

• **Toxoides o anatoxinas:** toxina bacteriana modificada que ha perdido patogenicidad (capacidad de enfermar) y conserva inmunogenicidad (capacidad de estimular la formación de antitoxina).

• **Gammaglobulina o inmunoglobulina (Ig):** solución estéril que contiene anticuerpos obtenidos de plasma humano de un grupo numeroso de hemodonantes (≥ 10.000). Contiene 15-18% de proteínas.

• **Gammaglobulina específica o inmunoglobulina específica:** solución estéril que contiene anticuerpos específicos (por ejemplo, antitetánico) obtenidos de plasma humano de un grupo numeroso de hemodonantes, seleccionados por el alto contenido de anticuerpos específicos.

• **Plasma hiperinmune para fiebre hemorrágica argentina:** plasma con alto título de anticuerpos neutralizantes contra el virus Junín (agente causal de la fiebre hemorrágica argentina) obtenido de personas que han padecido la enfermedad.

• **Suero/antitoxina o anticuerpos de origen animal:** solución estéril de anticuerpos obtenidos de plasma de animales inmunizados (caballo/mula/oveja) con antígenos específicos. Se concentra la fracción de globulina sérica con sulfato de amonio. Algunos preparados se someten a un proceso de digestión enzimática para disminuir las manifestaciones clínicas a las proteínas heterólogas. Se utiliza para la inmunización pasiva (profilaxis post-exposición) o el tratamiento (por ejemplo: suero antidiftérico, suero antituberculoso [son de origen equino]). También se los emplea en el tratamiento de la mordedura de ciertos animales ponzoñosos para la neutralización de venenos (mordedura de serpientes/arañas/escorpiones).

• **Adyuvante:** sustancia que se administra junto a un antígeno para aumentar/reforzar de forma

inespecífica la respuesta inmunitaria al mismo. Incrementa el reclutamiento de células presentadoras de antígeno, y estimula la síntesis y secreción de mediadores químicos como las citoquinas que aumentan la respuesta inmune. El uso de adyuvante permite la obtención de títulos más elevados de anticuerpos con una cantidad menor de antígeno y un número más reducido de dosis. Algunos adyuvantes permiten, además, modular la respuesta celular específica generando una importante respuesta de células B de memoria, células T citotóxicas (CD8) y células T cooperadoras (CD4). Los adyuvantes modulan la respuesta inmune en tres características o aspectos esenciales que son: la cantidad de anticuerpos y células específicas, la cinética (duración/persistencia de la respuesta en el tiempo) y calidad (afinidad/avidez de los anticuerpos por los antígenos contra los cuales van dirigidos). Se emplean habitualmente adyuvantes clásicos como las sales de aluminio (hidróxido, fosfato) en vacunas con microorganismos inactivados o sus productos, o bien, nuevos sistemas adyuvantes que combinan diferentes componentes. Estos últimos son: MF59 (escualeno+polisorbato 80+trioletato de sorbitan) se utiliza en algunas vacunas antigripales para adultos mayores, y AS04 (aluminio+lípido A monofosforilo 3-deacilado [forma detoxificada de lipopolisacárido]) constituyente de la vacuna bivalente del virus papiloma humano.

- **Transportador/proteína transportadora:** proteína a la que se pueden unir haptenos o antígenos no inmunógenos de pequeño tamaño confiriéndoles así capacidad para generar inmunidad. Permiten, sobre todo en menores de 2 años, una respuesta T-dependiente que no se produce con las vacunas no conjugadas con estas proteínas. La proteína transportadora brinda epítopes antigénicos que son reconocidos por los linfocitos TCD4 cooperadores. Se utilizan como transportadores los toxoide tetánico (TT) y diftérico (TD), la proteína modificada del toxoide diftérico (CRM197), la proteína D (PD) de *Haemophilus influenzae* no tipificable (NTHi) y la proteína de membrana externa (OMP) de *Neisseria meningitidis* serogrupo B.

- **Conservante, estabilizador, antibiótico:** sustancia utilizada para prevenir la alteración de un producto biológico (inhibir o evitar el desarrollo de microorganismos) o facilitar su conservación o estabilizar el antígeno.

- **Vacunación simultánea:** las vacunas se aplican

en distintas partes del cuerpo en una consulta o contacto con el efector de salud. Se considera que la administración simultánea de múltiples vacunas recomendadas de rutina no altera la respuesta inmune a los diferentes antígenos de manera significativa (es decir, no interfiere en la misma) ni favorece la ocurrencia de reacciones adversas.

- **Primovacunación:** dosis/serie de dosis de una misma vacuna que se administra a una persona susceptible para lograr inmunidad frente a un agente causal.

- **Revacunación:** administración de un inmunógeno o vacuna que había sido administrada previamente y falló en la inducción de la respuesta inmune primaria (5-10% para el componente sarampión) o que por la cinética de los anticuerpos inducidos requiere dosis de refuerzo (componentes difteria, tétanos).

- **Refuerzo:** la reexposición al mismo antígeno/inmunógeno después de un tiempo induce una respuesta inmune secundaria más intensa y duradera que la primaria, con un período de latencia más corto. En general estas características denotan la capacidad de estimular a través del refuerzo una respuesta inmune de tipo anamnésica o de memoria.

- **Efecto/reacción/evento adverso:** manifestación clínica asociada a la vacunación. Ninguna vacuna está completamente exenta de reacciones o efectos adversos o complicaciones vacunales. Las reacciones adversas se clasifican en: locales (las que ocurren en el sitio de administración), y generales o sistémicas; ambas varían en tipo y frecuencia según la vacuna. Es cualquier condición médica no deseable que se asocia temporalmente con la administración de una vacuna, esté relacionada o no con la misma.

- **Efectividad vacunal:** acción directa de la vacuna, más la acción indirecta aportada por la inmunidad colectiva.

- **Eficacia vacunal:** grado de protección contra un agente causal específico conferido por una vacuna. La eficacia de una vacuna se determina por:

- a) La respuesta serológica medida por el título de anticuerpos (eficacia prevista o esperada), por ejemplo, título de anticuerpos contra el antígeno de superficie de la hepatitis B >10 mUI/mL). Es aplicable cuando se tiene un correlato de protección.

- b) La obtenida en los estudios prospectivos seleccionados al azar, doble ciego, controlados con otra vacuna no incluida en el Calendario Nacional

del país donde se realiza, en el que se determina el porcentaje de individuos que se benefician de la vacuna aplicada en condiciones ideales.

c) La protección clínica frente a la enfermedad (eficacia de campo u observada). Por ejemplo, en la epidemia de sarampión 1997-1998, aproximadamente el 90% de los casos ocurrió en no vacunados y en la epidemia de sarampión 2010 en la provincia de Buenos Aires, el 100% de los casos se produjo en personas no vacunadas. El cálculo se realiza según la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{Tasa ataque no vacunados} - \text{tasa ataque vacunados}}{\text{Tasa ataque no vacunados}} \times 100$$

d) Inferencia de la eficacia por estudio de puente inmunológico: se aplica este concepto cuando la eficacia vacunal ha sido establecida en un grupo definido y la misma no puede ser estudiada o definida por alguna razón en un nuevo grupo blanco a considerar. En estos casos, se acepta que si se demuestra en un estudio comparativo, la no inferioridad de los niveles de la respuesta inmune entre el grupo etario a considerar y el grupo etario en el cual se demostró la eficacia de la vacuna, se puede inferir que la eficacia vacunal será la misma. Por ejemplo, los estudios de eficacia con las vacunas para virus del papiloma humano (VPH) se llevaron a cabo con mujeres mayores de 15-25 o 16-26 años según la vacuna; debido a que no es posible éticamente realizar estudios que requieran evaluaciones ginecológicas en niñas que no han iniciado las relaciones sexuales, la eficacia en niñas adolescentes de 9 a 14 o 9 a 15 años fue establecida por un puente inmunológico demostrando la no inferioridad de la respuesta inmune entre las niñas adolescentes y las mujeres mayores en los grupos etarios en los cuales se evaluó la eficacia vacunal.

- **Fallo vacunal primario:** falta de respuesta inmune eficaz (seroconversión) inicial a la vacuna; ocurre con frecuencia variable, $\geq 1\%$ (ejemplo: 5-10% de los vacunados posadministración de la primera dosis de vacuna con componente sarampión).

- **Fallo vacunal secundario:** pérdida de la inmunidad después de varios años de administrada una vacuna. Por ejemplo: a) 10% a los 10 años posvacunación con componente sarampión; b) pérdida prácticamente completa de la inmuni-

dad a partir de los 3-5 años después de la última dosis de vacuna con componente *pertussis* con una serie completa.

- **Inmunidad colectiva o de grupo/rebaño:** estado de inmunidad en la población que previene la presentación de epidemias. La protección colectiva comporta un menor riesgo para todo el grupo y no solo para los vacunados. Constituye el fundamento de los programas de vacunación.

Los programas de vacunación proveen a las personas vacunadas protección directa contra una determinada infección y, al mismo tiempo, al lograr que el número de las personas inmunes sea suficiente, protege a toda la comunidad, incluidos los no vacunados, al impedir/demorar la circulación del agente causal. El efecto rebaño no involucra a los inmunocomprometidos dentro de la comunidad.

- **Cobertura vacunal:** es el porcentaje de la población objeto que ha sido vacunado.

- **Oportunidad perdida de vacunación:** toda visita realizada a un establecimiento de salud por el lactante/niño/adolescente/adulto/adulto mayor que no tiene esquema de vacunación completo, no presenta contraindicación y NO se utiliza para que reciba la/s dosis necesaria/s.

- **Esquema/calendario vacunal atrasado:** así se considera cuando ha transcurrido un período >30 días para la administración de la dosis correspondiente.

Tipos de vacunas

Según su constitución, las vacunas se clasifican en:

- Vacunas con microorganismos vivos atenuados en sucesivos pasajes por cultivos: vacunas Bacilo Calmette Guerin (BCG), sarampión, rubéola, parotiditis, varicela, antipoliomielítica Sabin (poliovirus 1 y 3), fiebre amarilla, fiebre hemorrágica argentina.

- Vacunas con microorganismos inactivados por medios físicos o químicos para eliminar su infectividad pero manteniendo su capacidad inmunogénica: vacuna *pertussis* de células enteras, poliomiélica inactivada (poliovirus 1, 2 y 3), hepatitis A.

Clasificación

La clasificación por tipos de vacunas disponibles en los subsectores público y/o privado es la siguiente (su disponibilidad puede variar en forma circunstancial):

Vacunas bacterianas

- Vivas atenuadas: BCG.
- Inactivada: *pertussis* de células enteras.
- Toxoides o anatoxinas: diftérico, tetánico.
- Polisacárido: antitifoidea parenteral.
- Polisacáridos/oligosacáridos: neumococo 23 valente.
 - Polisacáridos conjugados: *Haemophilus influenzae* b, *Streptococcus pneumoniae* (10 valente y 13 valente), *Neisseria meningitidis* tetravalente (ACWY)
 - Proteínas de membrana externa: *Neisseria meningitidis* B.
 - Proteica de cuatro componentes: proteína de unión al factor H (fHbp), antígeno de unión a la heparina (NHBA), adhesina A (NadA) y porina A (NZ PorA P1.4) de *Neisseria meningitidis* B.

Vacunas virales

- Vivas atenuadas: sarampión, rubéola, parotiditis, rotavirus humano monovalente, varicela, herpes zóster, fiebre amarilla, fiebre hemorrágica argentina.
 - Vivas atenuadas polivalentes: poliomielítica oral (OPV).
 - Inactivadas polivalentes: poliomielítica Salk (IPV).
 - Subviriones o virus fragmentados: influenza trivalente y cuádrivalente estacional.
 - Inactivadas: hepatitis A (HA), rabia.
 - Recombinante: hepatitis B (HB), virus VPH bivalente (16 y 18), tetravalente (6, 11, 16 y 18) y nonavalente (6, 11, 16,18, 31, 33, 45, 52 y 58).
 - Reasortante: rotavirus pentavalente.
 - Quimérica atenuada: virus dengue tetravalente.

Vacunas combinadas

- Doble viral (sarampión-rubéola [SR]).
- Triple viral (sarampión-rubéola-parotiditis [SRP]).
 - Cuádruple viral (sarampión-rubéola- parotiditis-varicela [SRPV]).
 - Doble bacteriana (difteria+tétanos adultos [dT] y pediátrica [DT]).
 - Triple bacteriana celular y acelular pediátrica y adultos (difteria+tétanos+pertussis [DTP/dTpa, respectivamente]).
 - Cuádruple celular (difteria+tétanos+pertussis+conjugada de *Haemophilus influenzae* b [DTP-Hib]).
 - Cuádruple acelular con IPV (DPaT-IPV).
 - Quíntuple celular con HB (cuádruple+hepatitis B, DTP+Hib+HB)).
 - Séxtuple acelular (DTPa+Hib+HB+IPV).

Vías de administración de las vacunas

Las vías de administración de las vacunas disponibles en nuestro país son: oral, intradérmica, subcutánea e intramuscular.

Debe mencionarse que también hay vacunas que se administran por vía intranasal, por ejemplo, las trivalente/tetravalente preparadas con virus influenza atenuados de administración en aerosol intranasal que están disponibles, desde hace varios años, en los Estados Unidos y Europa.

Efectos adversos de la vacunación

El efecto adverso o colateral es la manifestación clínica asociada a la vacunación. Técnica-mente se lo denomina evento supuestamente atribuible a la vacunación o inmunización (ESA-VI). Se clasifica de la siguiente manera:

Relacionados con el acto de la vacunación

- Evento/reacción coincidente: definitivamente no relacionado a la vacuna (enfermedad producida por otra etiología). Tipo 1.
- Evento/reacción relacionado a la vacuna: se relaciona con una o más de las propiedades inherentes de las vacunas. Por ejemplo, signos de flogosis en miembro superior posvacunación con DPT. Tipo 2.
 - Evento/reacción relacionado con un error en la inmunización: es causado por la manipulación, prescripción o administración inapropiada de la vacuna y, por lo tanto, es prevenible. Incluye errores programáticos u operativos. Es un error humano y se denomina también error programático. Tipo 2a.
 - Evento/reacción relacionado con la ansiedad por la inmunización: se produce por la ansiedad respecto al acto de vacunación. Por ejemplo, síncope vasovagal en adolescentes después de la vacunación contra el VPH.
 - Evento/reacción relacionado con un defecto en la calidad de la vacuna: se corresponde con uno o más defectos en la calidad del producto de la vacuna, incluyendo el dispositivo de administración tal como fue provisto por el fabricante. Tipo 2b.
 - Evento/reacción no concluyente: la evidencia disponible no permite determinar la etiología. Tipo 3.

Frecuencia

Los eventos adversos supuestamente atri-

buibles a la vacunación e inmunización (ESAVI) por su frecuencia se clasifican en:

- Muy frecuentes o comunes: 1/10.
- Frecuentes o comunes: 1/100.
- Infrecuentes: >1/100-1/1.000.
- Raros: >1/1.000-1/10.000.
- Muy raros: >1/10.000.

Ubicación

Los efectos adversos pueden ser locales (sitio inoculación) y generales (por aparato/sistema).

1) Intensidad

La Clasificación de la OMS (2012) de los ESA-VI es la siguiente:

- Leve: síntomas/signos fácilmente tolerados, de duración breve. No interfieren con el desempeño normal del vacunado.

- Moderado: sin riesgo directo para la vida, interfiere con las actividades del vacunado.

- Grave: amenaza la vida.

- Letal: contribuye directa o indirectamente a la muerte del vacunado.

2) Formas clínicas de presentación

Los efectos adversos pueden ser:

- Locales: en el sitio de administración de la vacuna inyectable (dolor, eritema, induración).

- Sistémicos

- ✓ Fiebre ($\geq 38^\circ$ C observada en al menos una medición, en las 72 horas siguientes a la administración de un toxoide/vacuna inactivada o entre el 5°- 28° día posadministración de una vacuna viral atenuada).

- ✓ Exantema, habitualmente eritemato-máculo-papular. Puede presentarse en los 7 días siguientes a la administración de una vacuna inactivada, hasta los 30 días posvacunación triple viral y hasta los 42 días posvacunación contra la varicela. En la última situación el exantema es eritemato-máculo-pápulo-vesicular. El exantema hemorrágico, tipo petequial, se observó posadministración de la vacuna meningocócica BC y de la fiebre hemorrágica argentina.

- ✓ Trombocitopenia o plaquetopenia en los 30 días posvacunación.

- ✓ Adenopatías/linfadenopatías.

- ✓ Diseminación BCG (generalizada, regional, ósea).

- Aparato/sistema

- ✓ Nervioso: llanto persistente (>3 horas), síndrome de hipotónico-hiporreactivo o de hiporrespuesta (en <2 años y generalmente en las 12 horas siguientes a la vacunación), convulsión ge-

neralizada, parálisis aguda flácida, síndrome de Guillain-Barré/Miller-Fisher, encefalitis, mielitis y encefalomiélitis aguda diseminada (ADEM).

- ✓ Respiratorio: síndrome óculo-respiratorio (en las 24 horas posvacunación contra influenza).

- ✓ Digestivo: heces desligadas, diarrea, invaginación intestinal (posvacunación antipolio-mielítica oral y antirrotavirus).

Recomendaciones para el intervalo de administración de vacunas

Tabla 1: Intervalo recomendado para la administración de vacunas según su constitución.

Tipos de antígenos	Intervalo mínimo entre dosis
Dos o más antígenos inactivados	Simultáneamente/cualquier intervalo entre dosis
Antígenos inactivados y vivos	Simultáneamente/cualquier intervalo entre dosis*
Dos o más antígenos vivos parenterales	Simultáneamente o separados al menos 4 semanas

*Excepto vacuna contra el cólera y la fiebre amarilla que deben separarse 3 semanas.

Vacunas de antígenos vivos parenterales

Por ejemplo, sarampión, rubéola, parotiditis, varicela, fiebre hemorrágica argentina, fiebre amarilla, no administradas simultáneamente, deben estar separadas como mínimo por 4 semanas para eliminar la interferencia entre ambas vacunas y lograr así la mejor eficacia.

Si se administraron dos vacunas vivas parenterales con un intervalo menor de 4 semanas, la segunda vacuna administrada se considera no válida y debe repetirse por lo menos 4 semanas después de la última dosis que se consideró no válida.

El efecto de la administración no simultánea entre las vacunas antiamarílica y antirubeólica, antiparotidítica y antivariólica es desconocido, por lo tanto, se recomienda administrarlas simultáneamente o separadas al menos por 4 semanas. Se sabe que no hay interferencia con el componente antisarampionoso, sin embargo, dado que este componente se utiliza combinado con rubéola o con rubéola y paperas, debe administrarse de rutina como se expresó anteriormente.

Las vacunas de antígenos vivos orales (por ejemplo, vacuna Sabin oral -OPV-, vacuna anti-tifoidea, rotavirus) pueden administrarse antes, simultáneamente o después de las vacunas vivas parenterales.

Vacunas vivas e inactivadas y hemoderivados

El intervalo mínimo que debe transcurrir entre la administración de una vacuna de antígeno vivo y una posterior de inmunoglobulina es de 2 semanas. No deben administrarse simultáneamente, excepto las vacunas OPV, antiamarílica y antifebre tifoidea, que pueden aplicarse

antes, simultáneamente o después de la inmunoglobulina.

Si se administra primero la Ig, el intervalo mínimo para aplicar una vacuna a virus vivo varía según la vacuna y la dosis administrada de Ig.

Tabla 2: Intervalo recomendado entre la administración de hemoderivados según tipo y vacuna viral viva atenuada (patrón vacuna sarampión).

Producto inmunobiológico	Dosis	Intervalo hasta la vacunación antisarampionosa/varicela
Ig intramuscular		
Antitetánica	250 U (10 mg/kg)	3 meses
Antihepatitis A (Ig estándar)	0,02-0,06 mL/kg	3 meses
Antihepatitis B	0,06 mL/kg	3 meses
Antirrábica	20 UI/kg	4 meses
Antisarampión (Ig estándar)		
Inmunocompetente	0,25 mL/kg	5 meses
Inmunocomprometido	0,5 mL/kg	6 meses
Ig intravenosa (polivalente)		
Dosis estándar	300-400 mg/kg	8 meses
Dosis alta	1 g/kg	10 meses
Dosis muy alta	2 g/kg	11 meses
Sangre y derivados		
Hematíes lavados	10 mL/kg	0 meses
Concentrado de hematíes	10 mL/kg	6 meses
Sangre completa	10 mL/kg	6 meses
Plasma	10 mL/kg	7 meses
Plaquetas		7 meses
Anticuerpos monoclonales		
Antivirus sincicial respiratorio (palivizumab)	15 mg/kg	0 meses

Ig: inmunoglobulina.

La sangre y los hemoderivados como las Ig pueden inhibir la respuesta inmunitaria de la vacuna antisarampionosa y antirubeólica por ≥ 3 meses. El efecto de estos preparados sobre la respuesta de la vacuna antiparotídica y antivaricela es desconocido, aunque contienen anticuerpos específicos.

Las vacunas antiamarílica y antitifoidea son la excepción. Pueden administrarse antes, si-

multáneamente o después de sangre/hemoderivado, sin que se produzca una disminución de la respuesta inmunitaria.

No hay inconveniente en administrar Ig antes, simultáneamente o después de las vacunas inactivadas o toxoides. Si la administración es simultánea, deben aplicarse en sitios anatómicos diferentes.

Precauciones y contraindicaciones generales para la vacunación

• Precaución: es una condición de la persona que puede tener riesgo aumentado de reacción adversa grave o estar comprometida la capacidad de la vacuna para producir la respuesta inmunitaria (por ejemplo, administrar vacuna antisarampionosa a una persona que recibió pasivamente anticuerpos antisarampionosos por una hemotransfusión). Son circunstancias en la que la vacuna no está contraindicada, pero en las que se considerará cuidadosamente su utilización; si el beneficio de vacunar supera el de los posibles efectos adversos, se procederá a la vacunación.

Entre las precauciones, debe contemplarse el uso de vacuna antipoliomielítica oral (viva atenuada) en convivientes de huéspedes inmunocomprometidos (HIC) por la posibilidad de la transmisión horizontal de la cepa vacunal y el subsecuente riesgo de desarrollar poliomyelitis parálítica vacunal en el HIC.

• Contraindicación: es una condición de la persona que tiene riesgo aumentado de reacción adversa moderada/grave a la vacuna; indica que la vacuna NO puede ser administrada

Las contraindicaciones absolutas son:

- Reacción anafiláctica a una dosis previa de la vacuna.

- Reacción anafiláctica previa a los componentes de la vacuna.

- Enfermedad aguda moderada/grave.

Las contraindicaciones generales comprenden:

- Gestación en vacunas vivas y atenuadas.

- Inmunocompromiso en vacunas vivas y atenuadas (déficit inmunitario congénito o adquirido por tratamiento prolongado con corticoides, cáncer, quimio/radioterapia, enfermedad inmunodepresora, por ejemplo, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana -VIH-, síndrome de inmunodeficiencia adquirida -SIDA-).

Sin embargo, los inmunocomprometidos pueden recibir algunas vacunas vivas atenuadas bajo indicación médica personalizada. Deben tenerse presentes las contraindicaciones y precauciones especiales para cada vacuna. Algunos ejemplos de contraindicaciones específicas son:

• Vacuna antiamarílica en menores de 6 meses.

• Vacuna antiamarílica durante la lactancia.

• Vacuna antiamarílica en pacientes con antecedentes de miastenia gravis.

• Vacuna contra rotavirus en niños con antecedentes de malformaciones gastrointestinales.

• Vacuna contra rotavirus en niños con antecedentes de invaginación intestinal.

Recomendaciones

• No aplicar la vacuna en áreas con signos locales de inflamación.

• No aplicar la vacuna en la zona de una cicatriz de vacuna BCG.

• Respetar el intervalo mínimo entre dos dosis de una misma vacuna.

• Los niños prematuros se vacunarán de acuerdo al calendario vigente según su edad cronológica.

• Los niños con alteraciones neurológicas diagnosticadas, estables, no evolutivas, deben ser vacunados. En las enfermedades evolutivas están contraindicadas las vacunas que pueden producir, como reacciones adversas, alteraciones neurológicas (*pertussis* y fiebre amarilla).

• Revisar rutinariamente las contraindicaciones específicas para cada vacuna.

Falsas contraindicaciones de las vacunas

Las falsas contraindicaciones para la vacunación por parte de los miembros del equipo de salud generan oportunidades perdidas de vacunación con impacto directo en la salud de las personas. A continuación, se enumeran las más frecuentes:

• Prematurez.

• Desnutrición.

• Reacciones leves a dosis previas de DTP.

• Enfermedad aguda leve (febrícula [temperatura < 38°C], rinitis, catarro vía aérea superior, diarrea).

• Tratamiento antibiótico previo/actual.

• Convalecencia de una enfermedad leve.

• Conviviente/contacto con embarazadas o reciente con un paciente con patología infecciosa.

• Lactancia.

• Historia familiar o individual de alergias (inespecíficas, a los antibióticos contenidos en las vacunas excepto reacción anafiláctica, plumas de ave, etc.).

• Alergia alimentaria.

• Antecedente familiar de convulsiones posadministración de DTP o SRP.

• Historia familiar de muerte súbita en el contexto de la vacunación DTP.

• Antecedente personal de convulsión febril.

- Enfermedad neurológica conocida, resuelta y estable, o secuelas de enfermedad neurológica.
- Intervalo entre vacunas inactivadas y otras de parcelas antigénicas.
- Administración concomitante de tratamiento de desensibilización.
- Administración de vacuna oral poliomielítica en niños con candidiasis oral.

Calendario de vacunación interrumpido

Cuando se interrumpe el cronograma de administración de cualquier vacuna, se continuará con las dosis faltantes sin considerar el tiempo transcurrido desde la última dosis. NO es necesario reiniciar el esquema. Se recomienda la conveniencia de no demorar el cumplimiento.