

Avances recientes en inmunización

2.^a Edición

Jon Kim Andrus, MD

y

Ciro A. de Quadros, MD, MPH

Editores



**Organización
Panamericana
de la Salud**

Oficina Regional de la
Organización Mundial de la Salud

Organización Panamericana de la Salud
Oficina Sanitaria Panamericana, Oficina Regional de la
ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD
525 Twenty-third Street, N.W.
Washington, D.C. 20037

© Organización Panamericana de la Salud, 2007

**Catalogación en publicación de la biblioteca de la OFICINA CENTRAL
DE LA OPS**

Andrus, Jon Kim — ed
Avances recientes en inmunización.
Washington, D.C: OPS, © 2007.
2.^a ed.

ISBN 92 7531619 8

I. Título II. Quadros, Ciro A. de — ed

1. INMUNIZACIÓN
2. VACUNAS COMBINADAS
3. BCG, VACUNA
4. VACUNACIÓN: tendencias
5. VACUNA TRIPLE VIRAL (SARAMPIÓN, PAROTIDITIS, RUBÉOLA)
6. INFLUENZA HUMANA
7. PAPILOMAVIRUS HUMANO

NLM WA 110

La Organización Panamericana de la Salud acepta solicitudes de permiso para reproducir o traducir, en forma parcial o total, sus publicaciones. Tanto las solicitudes como las consultas deben dirigirse al Área de Publicaciones de la Organización Panamericana de la Salud, Washington, D.C., USA. Por nuestra parte, nos complacerá proporcionarle toda la información actualizada sobre las modificaciones del texto, los proyectos de las nuevas ediciones, así como las reimpressiones y las traducciones realizadas.

© Organización Panamericana de la Salud, (2007)

Todas las publicaciones de la Organización Panamericana de la Salud cuentan con la protección de los derechos de autor, conforme con las normas del Protocolo 2 de la Convención Universal sobre Derechos de Autor. Todos los derechos reservados.

Cabe destacar que las designaciones empleadas y la presentación del material en esta publicación no denotan, en absoluto, cualquier opinión de la Secretaría General de la Organización Panamericana de la Salud con respecto a la situación de cualquier país, territorio, ciudad o región, o sus autoridades, o bien en lo referente a la delimitación de sus fronteras o límites.

La mención de determinadas compañías, así como de los productos de algunos fabricantes, no significa que la Organización Panamericana de la Salud los avale o recomiende con preferencia sobre otros de semejante naturaleza y de los que no se hace ninguna alusión. Salvo los errores y las omisiones, los nombres de los productos registrados se distinguen con letras mayúsculas iniciales.

ÍNDICE

Prefacio	v
Introducción	vii
Agradecimientos	x
INMUNIZACIÓN EN ADOLESCENTES Y ADULTOS	1
<i>Cristiana M. Toscano, MD, PhD, Jarbas Barbosa da Silva Jr., MD, MPH, PhD y Stanley Plotkin, MD.</i>	
VACUNAS COMBINADAS PARA INMUNIZACIÓN INFANTIL	33
<i>José Ignacio Santos, MD, MSc y Orin Levine, PhD.</i>	
USO ÓPTIMO DE LA VACUNA BCG	53
<i>Mauricio L. Barreto, MD, MPH, PhD, Susan M. Pereira, MD, MPH y Sergio S. Cunha, MD, MPH.</i>	
VACUNACIÓN SEGURA	69
<i>Lúcia Helena de Oliveira, MSc, Carlos Castillo-Solórzano, MD, MPH, M. Carolina Danovaro-Holliday, MD, MSc, José Peña-Ruz, PhD y Jon Kim Andrus, MD.</i>	
INTERPRETACIÓN DE LA SEROLOGÍA DEL SARAMPIÓN Y LA RUBÉOLA	87
<i>Andrea S. Vicari, DVM, PhD, Vance Dietz, MD, MPHTM, William J. Bellini, PhD, Joe Icenogle, PhD y Carlos Castillo-Solórzano, MD, MPH.</i>	
PREPARACIÓN PARA LA PANDEMIA DE INFLUENZA	110
<i>Albert Osterhaus, DVM, PhD, Thais dos Santos y Otavio Oliva, MD.</i>	
INTRODUCCIÓN DE VACUNAS NUEVAS Y SUBUTILIZADAS: PERSPECTIVAS DE LAS AMÉRICAS	127
<i>Jon Kim Andrus, MD, John Fitzsimmons, MURP y Ciro A. de Quadros, MD, MPH.</i>	
DESARROLLOS RECIENTES EN VACUNAS PROFILÁCTICAS CONTRA EL VIRUS DE PAPILOMA HUMANO	141
<i>Merle Lewis, DrPH, MPH y Felicity Cutts, MD, MSc, MBChB.</i>	

PREFACIO

Los países de las Américas, con el apoyo de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), han logrado avances extraordinarios para proporcionar a los niños una amplia protección contra enfermedades básicas que se pueden prevenir mediante vacunas. Los grandes hitos de este progreso en el hemisferio son los elevados y sostenidos niveles de cobertura en inmunización nacional, la erradicación de la poliomielitis, la interrupción de la transmisión endémica del virus del sarampión, y los más recientes logros en la eliminación de la rubéola y el síndrome de rubéola congénita.

Entre 1990 y 2002, la inmunización en nuestra Región ha sido responsable de prácticamente un 25% de la reducción de la mortalidad en los niños menores de 5 años. Estos resultados, conseguidos a través de esfuerzos nacionales consagrados y décadas de innovación, representan un avance significativo hacia el logro de los Objetivos de Desarrollo del Milenio y la meta de la Visión y Estrategia Mundial de Inmunización de la Organización Mundial de la Salud. Si bien la inmunización siempre ha sido considerada una de las mejores intervenciones en salud pública, en la actualidad se cree que tiene un impacto económico de gran alcance que puede traducirse, por ejemplo, en mejores resultados en educación y en más años de vida productiva.

En este contexto, el presente libro ofrece asistencia técnica continua a los programas nacionales de inmunización para los desafíos que los países afrontarán en los próximos años. Me complace ver que en la presente edición se incluyen temas relacionados con las vacunas combinadas, la seguridad de las vacunas, el control de la influenza, la inmunización en adolescentes y adultos, la vacuna BCG, la interpretación de la serología del sarampión y la rubéola, la vacuna contra el virus del papiloma humano, y el enfoque a la introducción de nuevas vacunas.

Deseo expresar mi agradecimiento al excelente grupo de especialistas autores de esta publicación, en particular a los editores, Jon Andrus y Ciro de Quadros, por su iniciativa, su trabajo arduo y su compromiso para preparar esta segunda edición de *Avances recientes en inmunización* que, espero, les resulte tan útil a nuestros lectores como la primera edición.

Dra. Mirta Roses Periago
Directora

INTRODUCCIÓN

La Organización Panamericana de la Salud publicó la primera edición de *Avances recientes en inmunización* en 1983. Hoy, 24 años después, nos complace en ofrecer esta versión actualizada que, creemos, llega en un momento en que la evolución de los programas nacionales de inmunización enfrentan una encrucijada. Por un lado, el futuro ofrece nuevas oportunidades para resolver importantes prioridades de salud pública con nuevas tecnologías. Por el otro, las nuevas vacunas son mucho más caras que las que se han venido usando tradicionalmente en los programas de vacunación infantil. Tal escenario plantea desafíos que deberán ser resueltos mediante decisiones informadas, fundamentadas en evidencias, que finalmente lleven al éxito de los programas de inmunización.

La primera edición se apoyó en los principios del Programa Ampliado de Inmunización (PAI). La declaración de Alma-Ata de septiembre de 1978 destacó al PAI como un componente esencial de la atención médica primaria y materno-infantil. Cuando el Programa se lanzó por primera vez en las Américas, estableció los siguientes objetivos a largo plazo:

- reducir la morbilidad y mortalidad por difteria, tétanos, tos ferina, sarampión, poliomielitis y tuberculosis a través de la inmunización de todos los niños contra estas enfermedades para 1990;
- promover la independencia de cada país en la prestación de los servicios de inmunización como parte de sus servicios generales de salud; y
- promover la independencia regional de la producción y el control de calidad de las vacunas.

Gracias al empeño de los programas de inmunización en todos los países de la Región, los pueblos de las Américas se han librado de la polio y el sarampión autóctonos; se ha logrado un buen control del tétanos neonatal, la difteria y la tos ferina; se han incorporado nuevas vacunas a los programas nacionales de inmunización y se ha continuado con su aplicación. Como resultado, se ha conseguido un alto grado de cobertura de las enfermedades originalmente incluidas en el PAI, además de la hepatitis B,

rubéola, parotiditis y *Haemophilus influenzae*. En septiembre de 2003, el Consejo Directivo de la OPS lanzó la iniciativa regional destinada a erradicar la rubéola y el síndrome de rubéola congénita en las Américas para el año 2010.

Si bien es innegable que los avances han sido extraordinarios en tanto que se han erradicado o eliminado enfermedades y se ha fortalecido la infraestructura de salud pública, sus beneficios no han sido equitativos. Todavía hay sectores significativos de la población de algunos países que viven en distritos con coberturas inferiores a 95%. Aún se producen brotes esporádicos de difteria y tos ferina debido a que los programas nacionales de rutina no alcanzan a una gran cantidad de personas susceptibles. Esta acumulación de personas susceptibles también pone a los países en riesgo de grandes brotes de sarampión cuando este virus es importado, como ocurrió hace unos años en México (2003 – 2004), Venezuela (2001 – 2002) y Colombia (2002).

Los desafíos pendientes indican la necesidad de encarar los problemas aún no resueltos. Será esencial llegar a los niños y a las familias que viven en zonas de baja cobertura para sostener el éxito de la eliminación del sarampión y para alcanzar los objetivos de eliminar la rubéola y el síndrome de rubéola congénita. Mejorar la vigilancia de las enfermedades prevenibles con vacunas también constituye un pilar fundamental de esta estrategia.

Las prioridades que todavía deben atenderse incluyen otras iniciativas mundiales como los Objetivos de Desarrollo del Milenio (ODM) y las metas descritas en la Visión y Estrategia Mundial de Inmunización (GIVS) de la Organización Mundial de la Salud. Para alcanzar los objetivos, algunos países deberán considerar seriamente la introducción de vacunas nuevas o subutilizadas a fin de salvar vidas. Las vacunas contra las enfermedades causadas por neumococo, rotavirus, virus del papiloma humano e influenza pueden ser una gran contribución para alcanzar los ODM y la GIVS. Asimismo, será necesario que los programas de inmunización evolucionen para abarcar no sólo a los niños sino a todos los miembros de la familia. De este modo los países alcanzarán una cobertura mayor de vacunación de adolescentes y adultos contra la influenza y el virus del papiloma humano, así como el virus de inmunodeficiencia humana y otras enfermedades tan pronto como se disponga de tales vacunas en el futuro.

Con esta idea en mente, los capítulos de esta segunda edición intentan abordar algunos de los extraordinarios retos técnicos y programáticos que deberán superar los países en sus esfuerzos por solucionar los problemas pendientes en el campo de la inmunización. Antes de embarcarnos en el diseño y la preparación de este libro, realizamos estudios de los países de las Américas para reunir una lista de los problemas más importantes que los países enfrentan al intentar prestar servicios de inmunización de alta calidad. La información recabada nos proporcionó el marco para los

temas tratados en este libro que busca, en primera instancia, asistir a los directores de programas nacionales de inmunización y a su personal con su plan de trabajo. No obstante, esperamos que se beneficien muchos otros grupos y profesionales médicos, incluidos los estudiantes de las facultades de salud pública, medicina y enfermería; epidemiólogos y especialistas en control de enfermedades; expertos en vigilancia de enfermedades prevenibles por vacunación; vacunólogos e infectólogos. La primera edición se tradujo a muchos idiomas y se distribuyó en todo el mundo. Esperamos que esta edición pueda proporcionar el mismo grado de asistencia a los programas nacionales de inmunización y a todo lector interesado en el tema.

La lista de autores y coautores que participan en la redacción de este libro es excepcional. Nos honra haber trabajado con este distinguido grupo de colegas, quienes aportan no sólo los conocimientos científicos necesarios sino también la fundamental experiencia de campo.

Jon Kim Andrus, M.D.
Asesor Técnico Principal, Unidad de Inmunización
Organización Panamericana de la Salud

y

Ciro A. de Quadros, M.D., M.P.H.
Director de Programas Internacionales
Instituto de Vacunas Albert B. Sabin

Editores

AGRADECIMIENTOS

Los autores desean dedicar este libro a todos los gerentes de programas nacionales de inmunización y a su personal, quienes trabajan incansablemente a favor de los niños del mundo y sus familias. Ha sido un honor tener la oportunidad de trabajar con ellos a lo largo de todos estos años.

Asimismo, deseamos expresar nuestro reconocimiento al Dr. Neal A. Halsey, quien revisó el capítulo sobre vacunas combinadas y participó en los debates iniciales sobre el formato y la estructura del libro; a la Dra. Rachel Rodin, quien ayudó con las búsquedas de literatura sobre vacunas, a la licenciada Cecilia Parker, quien tuvo a su cargo la edición de los textos, y a las licenciadas Nisha Aravindakshan y Diana Picón, quienes supervisaron las fases de producción y diseño.

INMUNIZACIÓN EN ADOLESCENTES Y ADULTOS

Cristiana M. Toscano, MD, PhD,¹ Jarbas Barbosa da Silva Jr., MD, MPH, PhD² y Stanley Plotkin, MD³

INTRODUCCIÓN

Los niños han sido el objetivo principal de las estrategias y políticas de inmunización. De hecho, la ejecución efectiva de programas de vacunación infantil ha logrado reducir sustancialmente la aparición de muchas enfermedades prevenibles por vacunación en casi todos los países y regiones del mundo.

Este éxito de la vacunación infantil, sin embargo, no ha conseguido controlar completamente las enfermedades prevenibles por vacunación, las cuales todavía registran un significativo porcentaje de morbimortalidad en adolescentes y adultos. Las personas que no se infectaron naturalmente o que no se vacunaron constituyen un grupo de riesgo, y por tanto vulnerable, en el cual la circulación de algunos de estos agentes puede continuar por tiempo indefinido, incluso cuando se logra una cobertura alta de vacunación en los niños.

Al mismo tiempo, ciertas características epidemiológicas como la edad, la ocupación, el medio ambiente, el estilo de vida y los problemas particulares de salud también representan factores de riesgo importantes para ciertas enfermedades prevenibles por vacunación. Las recomendaciones de vacunación deben considerar estos factores, así como otras variables, por ejemplo la vulnerabilidad de cada persona, el riesgo de exposición a

¹ Asesora del PAI, Unidad de Inmunización, Organización Panamericana de la Salud.

² Ministerio de Salud, Brasil.

³ Universidad de Pensilvania, Instituto Wistar, Sanofi Pasteur.

la enfermedad, las complicaciones de la enfermedad y los beneficios y riesgos del inmunógeno.

PRINCIPALES FACTORES QUE INFLUYEN EN LA VACUNACIÓN DE ADULTOS Y ADOLESCENTES

En general, son escasos los conocimientos y la concientización sobre el peso de las enfermedades prevenibles por vacunación en la población adulta y en las poblaciones en riesgo. Además las nuevas vacunas para salvar vidas son costosas, lo que hace difícil incorporarlas como prioridad cuando hay restricciones de presupuesto. Incluso cuando las vacunas están disponibles y se recomienda su aplicación, las dificultades operativas en la vacunación de adolescentes, adultos y grupos específicos de alto riesgo a menudo dan como resultado bajos niveles de cobertura. Movilizar a la población de más edad no es fácil y son pocos los países que tienen experiencia en vacunación masiva de adultos, con excepción de los países de las Américas en términos de estrategias de erradicación de la rubéola. Asimismo, se deben abordar las oportunidades perdidas en vacunación de adultos por los proveedores de atención médica durante las visitas al consultorio, la clínica o el hospital. Este capítulo busca ofrecer pruebas para la toma de decisiones con respecto a aspectos polémicos de la inmunización de adultos y adolescentes.

Las vacunas específicas para adultos que se deben considerar como primarias o de refuerzo incluyen vacunas contra sarampión-rubéola-parotiditis, influenza, infecciones neumocócicas, difteria-tétanos y hepatitis B. La vacuna contra la fiebre amarilla debe integrar la serie de vacunación en las áreas de riesgo. Las nuevas vacunas que se deberían incorporar a los programas para adolescentes y adultos incluyen vacunas contra los meningococos, la tos ferina y el virus de papiloma humano. En el futuro, es probable que también se deban considerar vacunas contra las enfermedades de transmisión sexual y las infecciones congénitas.

VACUNACIÓN CONTRA LA INFLUENZA EN ADULTOS

Dado que la influenza se trata en detalle en otro capítulo, en esta sección solamente se destacarán aspectos clave de la vacunación en adultos. Los virus de la influenza son responsables de las principales epidemias de enfermedades respiratorias en todo el mundo, las cuales a su vez se asocian con una alta incidencia de enfermedades agudas y complicaciones respiratorias que dan lugar a una elevada morbimortalidad. Se ha demostrado que los riesgos de complicaciones, hospitalizaciones y muerte por

influenza son mayores entre las personas de 65 años o más, los niños pequeños y las personas con enfermedades subyacentes, independientemente de la edad (1). Las tasas estimadas de hospitalizaciones asociadas con la influenza varían sustancialmente por grupo de edad y son más altas en las edades extremas (menores de 1 año y de 65 años o más) (2, 3). La mortalidad relacionada con la influenza puede derivar de neumonías o de enfermedades cardiopulmonares. Los adultos de edad avanzada representan más de 90% de las muertes atribuidas a neumonía e influenza (4, 5).

El uso de esta vacuna es la medida más importante para prevenir la infección por influenza y sus complicaciones. Tanto la vacuna de virus inactivado como la vacuna de virus vivo atenuado están disponibles para su uso. La vacuna contra la influenza más comúnmente utilizada es la vacuna inactivada fraccionada. En 2003 la vacuna de virus vivo —administrada por vía intranasal— fue autorizada en Estados Unidos para niños y adultos sanos de entre 5 y 49 años de edad. Se está estudiando su seguridad para otros grupos de edades.

En la actualidad, las vacunas contra la influenza contienen tres cepas de virus identificadas por una red mundial de vigilancia como las cepas que circulan por todo el mundo y están compuestas de los subtipos H1N1 y H3N2 de la influenza A e influenza tipo B. La Organización Mundial de la Salud emite dos recomendaciones por año para la composición de las vacunas: una para el hemisferio sur y otra para el hemisferio norte.

La eficacia de la vacuna inactivada contra la influenza depende básicamente de la edad, el estado inmunológico del individuo y la similitud entre los virus circulantes y los que están presentes en la vacuna. Casi todos los adultos jóvenes vacunados desarrollan títulos elevados de anticuerpos después de la vacunación (6, 7). Cuando la vacuna y los virus circulantes presentan similitud antigénica, la vacuna contra la influenza previene la enfermedad en aproximadamente 70% a 90% de los adultos sanos menores de 65 años (8–10). Cuando la correlación entre la vacuna y los virus circulantes es elevada, la vacunación de adultos sanos reduce el ausentismo laboral (8–11).

Las personas de edad avanzada y quienes padecen ciertas enfermedades crónicas presentan títulos de anticuerpos más bajos después de la vacunación (12–13). Aun cuando se ha demostrado una eficacia de 58% contra las enfermedades respiratorias producidas por influenza en las personas de 60 años o más que no están confinadas a una institución, es probable que la eficacia de la vacuna sea menor en las personas de 70 años o más (14). Otros estudios han probado una efectividad de 30% a 70% en prevenir la hospitalización por neumonía e influenza en las personas de edad avanzada no confinadas a un asilo o residencia de ancianos (15, 16).

La vacunación contra la influenza en las personas de 65 años o más es eficaz para prevenir las complicaciones secundarias y reducir el riesgo de

muerte y hospitalización relacionadas con la influenza (16–19). Un estudio reciente demostró que la vacunación en los adultos de edad avanzada se asoció con una reducción de 19% en el riesgo de hospitalización por cardiopatías, de 16% a 23% por enfermedades cerebrovasculares y de 29% a 32% por neumonía o influenza, además de una reducción de 48% a 50% en el riesgo de muerte por todas las causas (20). Estos datos apoyan sólidamente los esfuerzos por aumentar las tasas de vacunación en los adultos de edad avanzada.

En los adultos de edad avanzada que viven en asilos o residencias de ancianos, la vacuna contra la influenza es muy eficaz para prevenir enfermedades graves, complicaciones secundarias y muertes. En esta población, la vacuna puede alcanzar una eficacia de 50% a 60% en la prevención de hospitalizaciones o neumonía y de 80% en la prevención de muertes, aunque su eficacia para prevenir la influenza a menudo oscila entre 30% y 40% (17–21).

Estudios de costo-efectividad en la vacunación contra la influenza

Los estudios de costo-efectividad de la vacunación contra la influenza pueden proveer información importante para guiar la toma de decisiones. La mayoría de los estudios demuestra que la vacunación contra la influenza reduce los costos de salud y las pérdidas en productividad asociadas con la enfermedad. En Estados Unidos, los estudios económicos de vacunación de personas mayores de 65 años contra la influenza han reportado una disminución general de los costos y una reducción sustancial en las cifras de hospitalizaciones y muerte (15, 16, 22). Los estudios de los adultos menores de 65 años, por su parte, han reportado que la vacunación puede reducir tanto los costos médicos directos como los costos indirectos derivados del ausentismo laboral (9, 10, 23–25).

Los resultados de la costo-efectividad dependen de la tasa de ataque de la influenza, la eficacia de la vacuna y el costo de vacunación. Un análisis de costo-efectividad calculó un costo que varía de EUA\$ 60 a EUA\$ 4.000 por enfermedad evitada en personas sanas de entre 18 y 64 años (10), en tanto que un modelo económico de costo-beneficio estimó un ahorro anual promedio de EUA\$ 13,66 por persona vacunada (26). En este último estudio, 78% de todos los costos evitados fueron derivados de la productividad laboral perdida, mientras que en el primero no se incluyeron las pérdidas en productividad causadas por la influenza. Tal disparidad reafirma la importancia de considerar los métodos empleados en los diferentes estudios cuando se analizan sus resultados.

No se han realizado estudios económicos que evalúen específicamente la costo-efectividad de la vacunación en personas de entre 50 y 64 años de

edad, en tanto que no hay muchos estudios que analizan el aspecto económico de la vacunación sistemática de niños con vacunas inactivadas o de virus vivos atenuados. No obstante, en un estudio de vacunas inactivadas que incluyó a todas las edades, la relación costo-utilidad mejoró en edades mayores y en los individuos con enfermedades crónicas; la vacunación produce ahorros netos por años de vida ajustados por calidad (AVAC) en las personas mayores de 65 años (27).

Es necesario realizar estudios adicionales de costo-efectividad y de costo-utilidad de la vacunación en niños y adultos menores de 65 años, diseñados para esclarecer las variaciones de un año a otro en las tasas de ataque de la influenza, su gravedad y la eficacia de la vacuna cuando se evalúan los costos y los beneficios a largo plazo de la vacunación anual.

Duración de la inmunidad y calendario de vacunación

La vacuna contra la influenza se debe administrar anualmente, antes de la temporada de influenza. Esta recomendación se basa tanto en el hecho de que las cepas circulantes cambian en cada período epidémico, como en las pruebas de que la inmunidad se reduce durante el año posterior a la vacunación (28, 29). En consecuencia, es necesario administrar anualmente la vacuna actual contra la influenza incluso cuando ésta contenga uno o más antígenos administrados en años anteriores. Cuando se elabora un plan para campañas de vacunación, hay que considerar que los adultos presentan la máxima protección de anticuerpos contra la infección por influenza dos semanas después de la vacunación (30, 31). No se debe administrar como protección para la temporada en curso, la vacuna preparada para una temporada de influenza anterior.

Directrices para la vacunación

Considerando los datos probatorios presentados con respecto a la morbimortalidad asociada con la influenza, la eficacia de la vacuna y los análisis económicos, a continuación se presentan los grupos de adolescentes y adultos que más se podrían beneficiar con la vacunación debido a su mayor riesgo de infección por influenza y sus complicaciones:

- todas las personas de 65 años o más, y
- los adultos y niños con enfermedades que los predispongan a un mayor riesgo de complicaciones en las vías respiratorias inferiores y muerte después de una infección por influenza. Estas personas han sido identificadas como pacientes con trastornos crónicos de los sistemas cardiovascular, pulmonar o renal (incluido el asma); enfermedades

del metabolismo (incluida la diabetes mellitus); anemia grave; hemoglobinopatías y/o compromiso de la función inmunitaria, incluida la infección por el VIH.

Los proveedores de atención médica, los familiares y las personas a cargo del cuidado de enfermos de alto riesgo pueden transmitir infecciones por influenza a sus pacientes de alto riesgo mientras ellos mismos están incubando la infección, atravesando una infección subclínica o teniendo síntomas leves. Se han notificado brotes intrahospitalarios de influenza y las pruebas indican que la vacunación del personal de atención médica está asociada con una disminución en las muertes entre los pacientes de las residencias para ancianos (32, 33). Dado que algunas personas de alto riesgo pueden tener respuestas relativamente bajas de anticuerpos contra la vacuna, la posibilidad de introducir la influenza en un grupo de alto riesgo debe reducirse a través de programas de vacunación específicos para el personal médico. Por lo tanto, también se debería considerar la vacunación de los siguientes grupos:

- médicos, personal de enfermería y otros en hospitales o ámbitos de cuidados ambulatorios que estén en contacto con pacientes de alto riesgo de todas las edades, incluidos los lactantes;
- empleados de las residencias para ancianos y centros de atención de enfermedades crónicas que estén en contacto con pacientes o residentes;
- proveedores de atención domiciliaria para las personas de alto riesgo; y
- miembros del hogar (incluidos los niños) de las personas de alto riesgo.

Los estudios indican que, cuando circulan los virus, las tasas de hospitalización son más elevadas entre los niños pequeños que entre los niños mayores (2, 3), tasas que se comparan con las de otros grupos considerados de alto riesgo para las complicaciones relacionadas con la influenza. También se debería vacunar a los niños de entre 6 meses y 2 años de edad, quienes están expuestos a un mayor riesgo de hospitalización relacionada con la influenza (2, 3, 34). Asimismo, se recomienda vacunar a los contactos domésticos y a las personas que cuidan de los niños fuera del hogar, en especial a quienes están en contacto con bebés hasta los 5 meses de edad —en razón de que no está autorizado el uso de las vacunas contra la influenza en los bebés menores de 6 meses—.

Tipos de vacunas

Las personas sanas de entre 5 y 49 años de estos grupos que no estén en contacto con personas gravemente inmunodeprimidas pueden recibir tanto la vacuna atenuada como la inactivada, mientras que todas las demás

en este grupo deben recibir la vacuna inactivada contra la influenza. El fundamento para no utilizar la vacuna atenuada en los trabajadores de la salud que atienden a pacientes inmunodeprimidos es el riesgo teórico de que un virus de una vacuna viva pueda contagiarse a los pacientes gravemente inmunodeprimidos. Es posible que las recomendaciones para el empleo de la vacuna viva cambien a medida que se tengan más datos y conocimientos, llevando a que cualquiera de las dos vacunas pueda administrarse a los trabajadores de salud o a quienes cuiden y estén en contacto con personas inmunodeprimidas u otros grupos de alto riesgo.

Dosis y vía de administración

Las recomendaciones para las dosis varían en función de los grupos de edad. En los adultos, los estudios han indicado una mejora limitada o nula en la respuesta de anticuerpos cuando se administra una segunda dosis durante la misma temporada (31, 35, 36). Se recomienda la vía intramuscular y, en los adultos, en el músculo deltoides. Se recomienda utilizar una aguja de 2,5 cm de longitud (1 pulgada) o más, para asegurar que penetre el tejido muscular en ciertos adultos o niños mayores (37).

Vacunación contra la influenza en las Américas

Los países de las Américas están incorporando progresivamente la vacunación contra la influenza orientada a grupos prioritarios (cuadro 1). En las regiones ecuatoriales, donde los datos sobre los patrones de circulación de los virus son limitados, es necesario realizar más estudios para evaluar los períodos de epidemia y guiar a los responsables de tomar decisiones con respecto al uso de las vacunas y los períodos de vacunación.

VACUNACIÓN ANTINEUMOCÓCICA EN ADULTOS

Las vacunas antineumocócicas disponibles en la actualidad son la vacuna polisacáridica 23-valente y las vacunas conjugadas (7, 9, 11-valentes). La polisacáridica está compuesta de 23 antígenos polisacáridos capsulares purificados de *S. pneumoniae* (serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F y 33F). Esta vacuna se desarrolló en el decenio de 1980 y reemplazó a la fórmula 14-valente anterior. Los 23 tipos capsulares de la vacuna representan un mínimo de 85% a 90% de los serotipos que provocan infecciones neumocócicas invasivas en niños y adultos en Estados Unidos. Los seis serotipos (6B, 9V, 14, 19A, 19F y 23F) que con mayor frecuencia causan infección neumocócica invasiva

CUADRO 1. Países que ofrecen vacunas contra la influenza en el sector público, por año de introducción de la vacuna y población objetivo, Región de las Américas, 2004–2005.

País	Año de introducción	Población objetivo	cobertura 2004 (%)	cobertura 2005 (%)
Bermuda	Década de 1970	Más de 6 meses a 18 años
		Más de 50 años
		Más de 65 años	59	64
		Personas con enfermedades crónicas
		Trabajadores de la salud
		Embarazadas (>10 semanas)
Chile	1975	Más de 65 años	97	95
		Personas con enfermedades crónicas	100	100
		Embarazadas	58	94
		Trabajadores de la salud	100	100
		Más de 6 meses a 5 años con enfermedad crónica
Islas Caimán	1990	Más de 6 meses a 5 años
		Más de 50 años
		Personas con enfermedades crónicas
		Trabajadores de la salud
		Embarazadas ^a
Argentina	1993	Más de 65 años
		Personas con enfermedades crónicas
		Trabajadores de la salud
Cuba	1998	Más de 60 años, en ancianatos	100	100
		Más de 85 años de edad	...	100
		Personas con enfermedades crónicas	100	100
		Trabajadores de la salud en el Laboratorio Nacional de Referencia	100	100
		Personas que trabajan con aves	100	100
		Personas con VIH	100	100
		Personas con discapacidad física/mental	100	100
Otros grupos	100	100		
Uruguay	1998	Más de 6 meses a 2 años	15	<15
		Más de 24 meses con factores de riesgo
		Adultos de edad avanzada
		Personas con enfermedades crónicas
		Trabajadores de la salud
		Embarazadas
Brasil	1999	Más de 60 años	91	88
		Personas con enfermedades crónicas
		Trabajadores de la salud

CUADRO 1. (continuación).

País	Año de introducción	Población objetivo	cobertura 2004 (%)	cobertura 2005 (%)
		Otros grupos de riesgo (incluidos indígenas y reclusos)
Antillas Holandesas (Saba)	1999	Personas de más de 65 años
		Personas con enfermedades crónicas
		Trabajadores de la salud
		Embarazadas
Islas Vírgenes Británicas	2000	Residentes en asilos de ancianos	33	0
		Personas con disfunción renal	90	90
Honduras	2003	Niños de 6 a 23 meses con enfermedades crónicas
		Personas de más de 60 años	100	100
		Trabajadores de la salud	100	100
		Personas que trabajan en granjas avícolas	...	100
Costa Rica	2004	De 6 meses a 5 años con enfermedades crónicas	88	...
		Más de 65 años	98	...
El Salvador	2004	De 6 a 23 meses	70 ^b	77 ^c
		Personas de más de 60 años	99 ^b	96 ^c
		Personas con enfermedades crónicas
		Trabajadores de la salud	85 ^b	...
México	2004	Más de 6 meses a 23 meses
		Más de 60 años	...	70
		Más de 65 años	...	85
		Personas con enfermedades crónicas
		Trabajadores de la salud
Anguilla	2005	Personas de edad avanzada con enfermedades crónicas	...	51
		Trabajadores de la salud	...	51
Bahamas	2005	Más de 6 meses a 5 años
		Más de 65 años
		Personas con enfermedades crónicas
		Trabajadores de la salud
Colombia	2005	Niños de 6 a 23 meses
		Niños de 6 a 18 meses con enfermedad respiratoria o que viven en áreas de bajos recursos	...	10
		Más de 65 años de edad
		Más de 65 años e internados	...	10

(Continuación)

CUADRO 1. (continuación).

País	Año de introducción	Población objetivo	cobertura 2004 (%)	cobertura 2005 (%)
Panamá	2005	Niños de 7 a 23 meses
		Personas de más de 60 años	...	100
		Personas con enfermedades crónicas
		Trabajadores de la salud
Paraguay	2005	Personas de más de 60 años	...	13
		Personas con enfermedad pulmonar	...	23
		Personas con enfermedad cardiovascular	...	8
		Personas con diabetes	...	32
		Personas con disfunción renal	...	34
		Personas con enfermedad inmunosupresora	...	6
		Trabajadores de la salud	...	36
Criadores de aves y personas que proveen servicios esenciales	...	12		
Guyana	...	Más de 65 años
Francesa		Personas con enfermedades crónicas
		Trabajadores de la salud

^a Por recomendación médica.

^b Cobertura evaluada en enero de 2005.

^c Cobertura evaluada en diciembre de 2005.

...Datos no disponibles

Fuentes: Encuesta a países, 2006; Canadá y los Estados Unidos no están incluidos. Ropero AM, Oliva O, Picón D, Gilani Z, Andrus JK. Actualización sobre el estado de la vacunación contra la influenza en la Región de las Américas. Resumen presentado en la XVII.ª Reunión del Grupo Técnico Asesor (GTA) sobre Enfermedades Prevenibles por Vacunación. Organización Panamericana de la Salud. Ciudad de Guatemala, Guatemala. 25-27 de julio, 2006.

resistente a fármacos en Estados Unidos están representados en la vacuna 23-valente (38).

El desarrollo de una vacuna conjugada de proteína-polisacáridos para serotipos seleccionados se orienta a mejorar la inmunogenicidad y la eficacia de la protección de la vacunación antineumocócica, en especial en los niños menores de 2 años. En este grupo de edad, la incidencia de la enfermedad es más elevada y las respuestas de los anticuerpos a la vacuna polisacáridica son deficientes (38). La conjugación de polisacáridos con proteínas cambia la respuesta inmunitaria antipolisacárido de los linfocitos B solamente a los linfocitos T y B y genera una respuesta primaria sustancial en lactantes y una fuerte respuesta de refuerzo en caso de una nueva exposición (39).

Durante el año 2000, en varios países se autorizó la vacuna conjugada heptavalente, la cual contiene serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F. Además de proporcionar protección a los niños menores de 2 años, la vacuna

conjugada disminuye la colonización nasofaríngea, que es una fuente importante de transmisión de neumococos (40–41).

Carga de la enfermedad

Los índices más elevados de enfermedades neumocócicas invasivas corresponden a los niños pequeños, en particular menores de 2 años (38). En 1998 la incidencia en las personas de todas las edades y en las personas de 65 años o más fue de 24 y 61 por 100.000, respectivamente (42).

Las infecciones neumocócicas se asocian con una alta mortalidad en todo el mundo. La letalidad es mayor para la meningitis y la bacteriemia, mientras que la tasa de mortalidad específica por edad es más elevada en personas de edad avanzada. Aun con tratamientos antimicrobianos adecuados y atención médica intensiva, la letalidad general para la bacteriemia neumocócica es de 15% a 20% en los adultos y de 30% a 40% en los pacientes de edad avanzada (43–45). En adultos de zonas urbanas marginales que fueron hospitalizados por bacteriemia neumocócica se registró una letalidad de 36% (46).

Las personas con ciertas enfermedades subyacentes tienen un mayor riesgo de sufrir infección neumocócica o de experimentar enfermedades graves y complicaciones. Entre los adultos con mayor riesgo se encuentran quienes son inmunocompetentes en general pero tienen enfermedades cardiovasculares crónicas (por ejemplo, insuficiencia cardíaca o miocardiopatía congestiva), enfermedades pulmonares crónicas (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o enfisema) o enfermedades hepáticas crónicas (por ejemplo, cirrosis). La diabetes mellitus a menudo se asocia con disfunción cardiovascular o renal, que aumenta el riesgo de enfermedad neumocócica grave. La incidencia de infección neumocócica es mayor para quienes tienen enfermedad hepática como resultado del abuso de alcohol (38). El asma no se ha asociado con un mayor riesgo de enfermedad neumocócica, a menos que coincida con bronquitis crónica, enfisema o el uso a largo plazo de corticoesteroides sistémicos. La asplenia funcional o anatómica (por ejemplo, anemia drepanocítica o esplenectomía) también se asocia con un mayor riesgo de contraer infección neumocócica.

Además, las enfermedades inmunosupresoras que derivan en una disminución de la respuesta a los antígenos polisacáridos o a un mayor índice de reducción de las concentraciones de anticuerpos séricos son factores de riesgo para contraer infección neumocócica. Estos factores incluyen patologías como inmunodeficiencia congénita, infección por el VIH, leucemia, linfoma, mieloma múltiple, enfermedad de Hodgkin o cáncer generalizado; trasplante de órganos o de médula ósea; tratamiento con agentes alquilantes, antimetabolitos o corticoesteroides sistémicos, e insuficiencia renal crónica o síndrome nefrótico. Noventa y uno por ciento de los adultos

con infección neumocócica invasiva tiene al menos una de las patologías subyacentes mencionadas, o 65 años de edad o más (44, 47, 48).

Duración de las concentraciones de anticuerpos

Las concentraciones de anticuerpos contra la mayoría de los antígenos de la vacuna antineumocócica permanecen elevadas durante un mínimo de 5 años en los adultos sanos. En algunos, las concentraciones de anticuerpos disminuyen a los niveles anteriores a la vacunación en el lapso de 10 años (49). Es posible que se produzca una disminución más rápida (es decir, entre 5 y 10 años después de la vacunación) en las concentraciones de anticuerpos en las personas de edad avanzada, los pacientes sometidos a esplenectomía, los pacientes con enfermedad renal que necesitan diálisis, los pacientes con enfermedad de Hodgkin y mieloma múltiple y los receptores de trasplantes (49–54). Sin embargo, las mediciones cuantitativas de los anticuerpos no dan cuenta de la calidad del anticuerpo generado y, en última instancia, la respuesta inmunitaria funcional podría ser más pertinente para evaluar la respuesta a la vacunación (38).

Eficacia de la vacuna

Se han realizado varios estudios clínicos para evaluar la eficacia de la vacuna contra la neumonía y la bacteriemia neumocócica, y algunos estudios de caso-control y de prevalencia de serotipos han proporcionado pruebas de eficacia contra enfermedades invasivas. Otros, incluido un metanálisis de nueve estudios clínicos controlados aleatorizados, han demostrado la ausencia de un efecto protector de la vacuna antineumocócica polisacáridica para la neumonía no bacteriémica en los grupos de alto riesgo (38, 55). El mismo metanálisis concluyó que la vacuna antineumocócica es eficaz para reducir la frecuencia de la neumonía neumocócica bacteriémica en los adultos de grupos de bajo riesgo (55). No obstante, la vacuna no resultó eficaz para prevenir enfermedades causadas por serotipos de microorganismos no incluidos en las vacunas (56).

La eficacia contra las enfermedades invasivas en los estudios de caso-control oscila entre 56% y 81% (38). También se demostró una eficacia de la vacuna de entre 65% y 84% en grupos específicos de alto riesgo, mientras que en personas inmunocompetentes de 65 años de edad o más fue de 75%.

Un reciente estudio retrospectivo de cohorte, en el que participaron más de 47.000 adultos de 65 años de edad o más, analizó la eficacia de la vacuna antineumocócica polisacáridica contra la neumonía contraída en la comunidad, así como también el resultado más específico de la bacteriemia neumocócica (57). Los resultados indicaron que la vacunación se aso-

ció con una reducción de 44% en el riesgo de bacteriemia neumocócica, pero no se observó asociación entre la vacunación y todos los casos de neumonía contraída en la comunidad.

En vista de los efectos comprobados de la vacuna conjugada para reducir la colonización nasofaríngea como fuente de transmisión de neumococos en la comunidad, recientemente se realizó un estudio para analizar si la incidencia de la enfermedad neumocócica invasiva en los adultos de 50 años de edad o más había cambiado en los 4 años posteriores a la introducción de la vacuna antineumocócica conjugada en Estados Unidos (58). La incidencia de la enfermedad neumocócica invasiva en los adultos de 50 años de edad o más disminuyó un 28% (de 40,8 casos por cada 100.000 en 1998–1999 a 29,4 en 2002–2003) como resultado de efectos indirectos de la vacunación que beneficiaron a los adultos de edad avanzada.

Estudios de costo-efectividad

Varios estudios han analizado la costo-efectividad de la vacuna antineumocócica polisacarídica en la población de edad avanzada. Algunos estudios sugieren que la vacunación sistemática de toda la población de edad avanzada con la vacuna neumocócica polisacarídica 23-valente es más costo-efectiva que la estrategia de vacunar a los grupos de alto riesgo que adoptaron diversos países (59, 60). Al comparar la vacunación antineumocócica y contra la influenza para los adultos de 65 años de edad o más, los costos relacionados con la prevención de una hospitalización o muerte cada año fueron similares en ambos programas (60).

Diferentes estudios de costo-efectividad que analizan la vacunación de la población de edad avanzada han mostrado resultados que varían desde la reducción de los costos (valores negativos de dólares estadounidenses por año de vida ganado) a 33.000 euros por año de vida ganado, cuando se la compara con otras estrategias vigentes de atención de la salud (61). Los resultados variaron según los cálculos de eficacia de las vacunas, los cuales fueron más costo-efectivos cuando se consideró una mayor eficacia en poblaciones específicas.

Dado que muchas directrices recomiendan la vacunación antineumocócica a partir de los 50 años de edad, un estudio comparó la costo-efectividad de vacunar a personas de raza negra y personas de otras razas de 50 a 65 años de edad. Los resultados indican un coeficiente de costo-efectividad mucho más elevado en la población de raza negra de alto riesgo y, en consecuencia, apoyan la recomendación actual de vacunar a las personas de alto riesgo en este grupo de edad (62). La vacunación de adultos sanos más jóvenes con la vacuna antineumocócica no es una estrategia costo-efectiva (63).

Lineamientos para las vacunas

Muchos países y varias sociedades médicas de todo el mundo han recomendado el uso de la vacuna antineumocócica polisacarídica. En vista de las pruebas recientes, a la hora de elaborar políticas para la vacunación antineumocócica, se recomienda vacunar a:

- Todas las personas de 65 años de edad y más.
- Los adultos menores de 65 años que corren mayor riesgo de sufrir enfermedad neumocócica o sus complicaciones. Las personas en mayor riesgo de contraer enfermedad grave incluyen a quienes padecen una enfermedad crónica como enfermedad cardiovascular crónica, enfermedad pulmonar crónica, diabetes mellitus, alcoholismo, enfermedades hepáticas crónicas o fístulas de líquido cefalorraquídeo. Además, se debería vacunar a todas las personas con asplenia funcional o anatómica o con función inmunológica disminuida.
- Las personas con infección asintomática o sintomática por VIH, lo antes posible una vez confirmado su diagnóstico.

Es fundamental destacar la importancia de las actividades de vigilancia en la Región, entre ellas, fortalecer la capacidad general de laboratorio al igual que los componentes clínicos y epidemiológicos. Además de realizar un estudio de análisis económico, los centros clave de vigilancia deberían seguir de cerca a la enfermedad neumocócica en adultos y, consecuentemente, fortalecer su componente basado en la población como vía para apoyar y documentar el impacto de la vacunación.

Revacunación

Los datos que calculan los correlatos serológicos de protección no son concluyentes. Se ha determinado que el aumento general en las concentraciones de anticuerpos en las personas de edad avanzada es menor después de la revacunación que después de la vacunación primaria (64, 65). Sin embargo, se ha demostrado que la revacunación después de 5 a 10 años es segura e induce una respuesta inmunitaria significativa en la mayoría de las personas (65).

La revacunación con un intervalo mínimo de cinco años después de la vacunación primaria en adultos de edad avanzada, con enfermedad crónica, reclusos en residencias para ancianos se asoció con una respuesta inmunitaria significativa, aunque breve, para la mayoría de los serotipos estudiados (66). Todavía no se dispone de datos de seguimiento a largo plazo con respecto a las concentraciones de anticuerpos en las personas que se han vuelto a vacunar.

Si bien un estudio ha sugerido que la vacunación puede ofrecer protección durante al menos 9 años después de la dosis inicial (67), otro estudio demostró que la eficacia disminuye gradualmente con el transcurso del tiempo, particularmente en mayores de 85 años (56).

Teniendo en cuenta este resultado, se recomienda revacunar a las personas en mayor riesgo de contraer infección neumocócica grave y a quienes podrían sufrir una rápida reducción de las concentraciones de anticuerpos antineumocócicos, siempre que hayan pasado cinco años desde la administración de la primera dosis de vacuna antineumocócica. Las personas de 65 años o más deben recibir una segunda dosis de vacuna si no han sido vacunadas en cinco años y recibieron la vacunación primaria antes de los 65 años de edad.

La necesidad de dosis subsiguientes es incierta y se debe seguir evaluando a medida que se disponga de datos adicionales. Debido a que los datos sobre la seguridad de la vacuna antineumocócica cuando es administrada tres veces o más son insuficientes, no se recomienda la revacunación sistemática después de una segunda dosis.

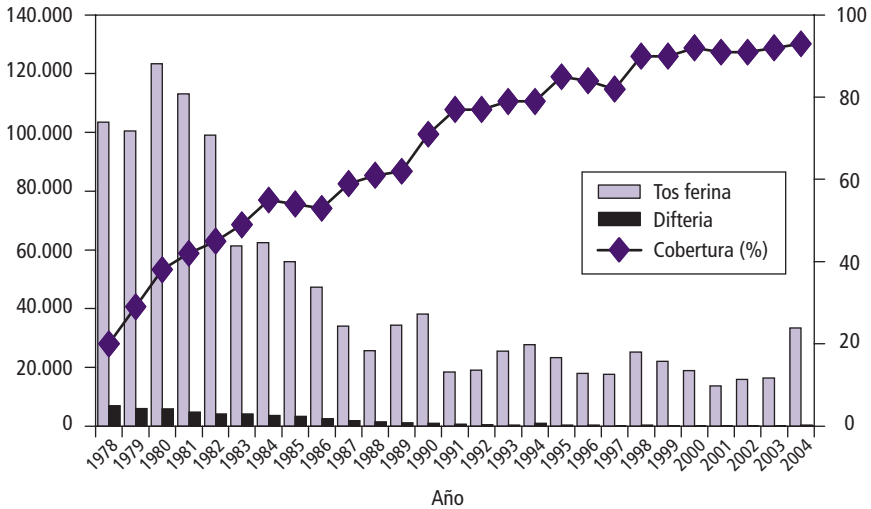
Es necesario realizar investigaciones sobre vacunas conjugadas y basadas en proteínas que induzcan la memoria inmunológica en las personas de edad avanzada y los adultos en mayor riesgo de contraer infección por neumococos. Aún no se ha establecido el riesgo-beneficio de la utilización de una vacuna conjugada antineumocócica 7-, 9-, 11- o 15-valente en lugar de una vacuna polisacáridica 23-valente, o como complemento.

VACUNACIÓN CONTRA LA DIFTERIA Y EL TÉTANOS EN ADULTOS

En las Américas se ha registrado una disminución radical de la difteria, en gran parte debido al uso generalizado de la vacuna antidiftérica y a un aumento en la cobertura de vacunación de la población menor de un año (figura 1). Sólo se notificaron unos 50 casos de difteria respiratoria en 2003, mientras que los brotes recientes en Ecuador (1993–1994), Colombia (2000), Paraguay (2002) y Haití (2004), que afectaron principalmente a adolescentes y niños mayores, se asociaron con una baja tasa de cobertura de vacunas y vacunación incompleta. Estos brotes fueron controlados a través de la vacunación de niños y de adultos vulnerables en riesgo (cuadro 2).

El número de casos de tétanos en las Américas también ha disminuido en las últimas décadas, aunque se notificaron 881 casos de tétanos accidental en 2003 y 825 en 2004, la gran mayoría en personas de 15 años o más. El tétanos aparece casi exclusivamente en las personas no vacunadas o con vacunación inapropiada. La vacuna antitetánica es segura, de bajo costo, eficaz y está ampliamente disponible en la mayoría de los países.

FIGURA 1. Número de casos notificados de difteria y tos ferina y cobertura con DPT3 en niños menores de 1 año, Región de las Américas, 1978–2004.



Fuente: Unidad de Inmunización, Organización Panamericana de la Salud.

En consecuencia, es necesario tomar medidas especiales para vacunar a los adolescentes y adultos no vacunados o con vacunación inapropiada, y en particular a las embarazadas.

La vacunación completa en los plazos adecuados tiene una eficacia mínima de 85% para prevenir la difteria. La vacuna adsorbida combinada con toxoides tetánicos y diftéricos para uso adulto (Td) se recomienda administrarla a partir de los 7 años de edad, debido a que un amplio porcentaje de esta población carece de niveles protectores de anticuerpos circulantes contra el tétanos (68).

Después de una vacunación completa y en plazos apropiados, la vacuna antitetánica es casi 100% eficaz para prevenir la enfermedad. Td es la combinación preferida para la inmunización activa contra el tétanos de las personas de 7 años de edad o más, ya que un amplio porcentaje de esta población también carece de niveles protectores de antitoxinas contra la difteria (69–72).

Todos los adultos que no tengan una serie primaria completa de vacunas antidiftérica y antitetánica deben completar la serie con Td. Una serie primaria para adultos está compuesta por tres dosis del preparado con toxoides diftérico y tetánico; las primeras dos dosis se administrarán con un intervalo mínimo de cuatro semanas entre sí y la tercera dosis se administrará de 6 a 12 meses después de la segunda dosis. Deben recibir una dosis de Td todos los adultos para los que hayan pasado 10 años o más desde

CUADRO 2. Brotes recientes de difteria, países seleccionados en las Américas, 1993–2002.^{a, b}

	Países		
	Ecuador	Colombia	Paraguay
Año	1993 y 1994	2000	2002
Número de casos	724	12	50 ^c
Tasa de letalidad	Sin datos	12%	15%
Cobertura de vacunación	Baja	Disminuida	Baja
Rendimiento del sistema de vigilancia	Mejor respuesta en el brote de 1994	Adecuado	Problemas en la notificación de los casos y demoras en la implementación de las medidas de control
Estado de vacunación de los casos	15% no estaba vacunado; 22% mencionó la aplicación de dosis anteriores (sin documentación); sin información para los casos restantes	62% tenía un esquema incompleto de vacunación	74% no tenía antecedentes de vacunación
Grupo de edad más afectado	86%: personas de 15 años o más	50%: niños de 5 a 9 años	57%: personas de 5 a 14 años
Nivel socioeconómico / entorno de residencia	Bajo; barriadas urbanas	Bajo; barriadas urbanas	Bajo; barriadas urbanas
Medidas de control tomadas	Vacunación de niños menores de 5 años, dosis de refuerzo, vacunación de adultos en riesgo.	Vacunación de niños menores de 5 años, dosis de refuerzo, vacunación de adultos en riesgo.	Vacunación de niños menores de 5 años, dosis de refuerzo, vacunación de adultos en riesgo.

^a Fuente de los datos: informes de país, OPS.

^b El cuadro no incluye datos de brotes en Haití y la República Dominicana (2004).

^c Casos actualizados desde la semana 40, 2002.

Fuente: Roper AM, Oliva O, Castillo-Solórzano C, Dietz V, Izurieta H, Carrasco P, et al. Recientes brotes de difteria en las Américas. Resumen presentado en la XV.^a Reunión del Grupo Técnico Asesor (GTA) sobre Enfermedades Prevenibles por Vacunación. Organización Panamericana de la Salud. 22–23 de noviembre, Washington, D.C., 2002.

que completaron la serie primaria o desde la última dosis de refuerzo. En consecuencia, se debe administrar una dosis de refuerzo de Td cada 10 años. No es necesario repetir las dosis si el esquema para la serie primaria o la dosis de refuerzo se retrasa.

En muchos países el esquema de vacunación sistemática infantil contra la difteria, el tétanos y la tos ferina (DTP) para niños menores de 7 años incluye cuatro dosis a los 2, 4, 6 y 15 meses de edad, y una dosis de refuerzo a los 4–6 años, antes del ingreso al jardín de infancia o la escuela primaria. El primer refuerzo de Td se debe administrar entre los 14 y 16 años de edad (10 años después de la dosis administrada a los 4–6 años).

VACUNACIÓN CONTRA EL SARAMPIÓN, LA RUBÉOLA Y LA PAROTIDITIS EN ADULTOS

La erradicación del sarampión es un objetivo de la Región de las Américas, donde desde el año 2002 se han identificado solamente casos importados (figura 2). Cada país, con excepción de Haití, ha introducido la vacuna combinada contra el sarampión, la rubéola y la parotiditis (SRP) en su programa de inmunización para niños de 9 a 12 meses de edad. En las zonas de circulación endémica del sarampión, los adolescentes y adultos no vacunados ya han estado expuestos a la enfermedad y, por lo tanto, son inmunes. Si se considera el riesgo de importación de casos de sarampión desde las regiones endémicas del mundo, se debería vacunar a grupos específicos en mayor riesgo de exposición a estos casos, entre ellos viajeros, trabajadores de la salud, trabajadores de la industria del turismo y trabajadores del sexo.

Sarampión y parotiditis

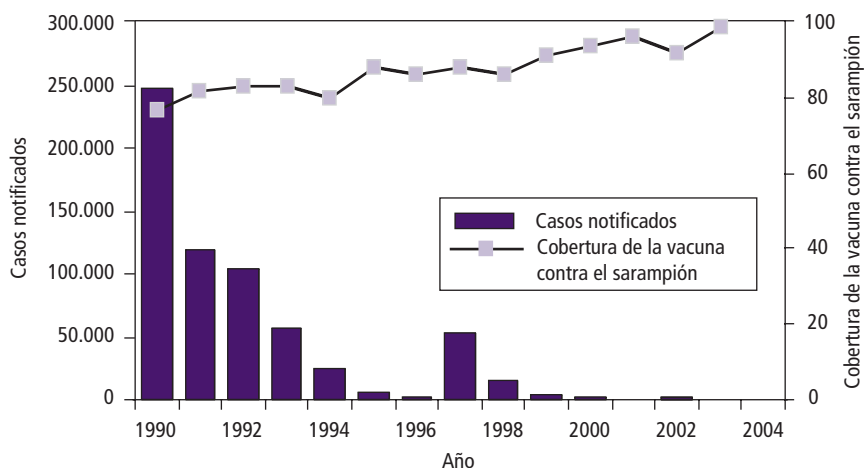
Si bien los niños de muchos países en desarrollo tienen elevados índices de inmunidad natural contra estas infecciones, siempre que se apunta a erradicar la enfermedad se emprende una vacunación masiva. Cuando la economía lo permita, se debe administrar la combinación SRP para lograr el máximo efecto de salud pública.

Rubéola

Aproximadamente la mitad de los países del mundo emplean la vacuna contra la rubéola, casi siempre en combinación con las vacunas contra el sarampión o el sarampión y la parotiditis (73). La vacunación sistemática de los niños evitará en última instancia la rubéola en adultos a través de la inmunidad de grupo y el ingreso de la cohorte vacunada a la edad adulta, con el paso del tiempo, como se demostró en las medidas para eliminar la rubéola en América del Norte (74) y los países escandinavos (75, 76).

En septiembre de 2003, los países de las Américas adoptaron una resolución para erradicar la rubéola y el síndrome de rubéola congénita (SRC) de la Región para el año 2010. La eliminación de la rubéola y el SRC en las

FIGURA 2. Casos de sarampión y cobertura de vacunación en niños de 1 año, Región de las Américas, 1990–2004.



Fuente: Unidad de Inmunización, Organización Panamericana de la Salud.

Américas ha sido definida como la interrupción exitosa de la transmisión endémica del virus de la rubéola en todos los países de la Región, sin la aparición de casos de este síndrome asociados con la transmisión endémica (77). A partir de julio de 2004, aproximadamente 99% de las nuevas cohortes de nacimiento en las Américas han tenido acceso a la vacuna combinada SRP (78). Además, la vacunación específica de adolescentes y adultos es una estrategia diseñada para reducir rápidamente la población vulnerable a la infección de rubéola y, en última instancia, eliminar la transmisión del virus de la rubéola y del SRC.

Entre el año 1998 y julio de 2004, Costa Rica, Ecuador, El Salvador, Honduras, México, y los países de habla inglesa del Caribe realizaron campañas de vacunación para adultos orientadas a mujeres y hombres. Las campañas en Brasil y Chile se centraron solamente en las mujeres en edad fértil. Durante la campaña, la cobertura en el Caribe alcanzó 80%, mientras que en los otros países superó 95% (78).

A fin de alcanzar los objetivos regionales de eliminación, los países restantes de la Región deben implementar campañas de vacunación de adultos para el año 2007. El grupo de edades que se vacunará se debe determinar en función del análisis de la probable vulnerabilidad de los adultos. Esta variable dependerá del año de introducción de la vacuna SRP en el esquema nacional, del alcance de las campañas de seguimiento con vacuna contra el sarampión y la rubéola (SR) o SRP para mantener la eliminación del sarampión y de la epidemiología de la rubéola en el país. Los países que han llevado a cabo campañas de vacunación masiva solamente en las mujeres deben determinar el alcance de la transmisión del virus y

de la vulnerabilidad en los hombres y desarrollar estrategias adecuadas para reducir el número de hombres vulnerables a la enfermedad.

Se han recogido pruebas sustanciales avaladas por muchos estudios, incluidos estudios recientes realizados en Brasil y Costa Rica, que indican que no hay un vínculo identificable entre la vacunación de embarazadas y el hecho de que tengan un hijo con SRC (79). En consecuencia, no hay motivos para modificar el enfoque actual de vacunar a todas las mujeres en edad fértil durante las campañas.

VACUNACIÓN ANTIMENINGOCÓCICA EN ADULTOS

Aunque relativamente poco común, la enfermedad por meningococos es devastadora cuando se registran epidemias y es trágica para las familias cuando es endémica. La mayor incidencia se produce en el primer año de vida, pero se registra otro pico durante la adolescencia. Las vacunas polisacáridicas han estado disponibles durante un cierto tiempo y han resultado eficaces para una protección de duración limitada. Recientemente, se desarrollaron vacunas antimeningocócicas de polisacáridos conjugados con proteínas contra cuatro de los cinco serogrupos principales del microorganismo: A, C, W-135 e Y (80). Las vacunas conjugadas inducen títulos más elevados de anticuerpos bactericidas, memoria inmunológica y, además, interfieren con la portación faríngea. Esta interferencia da por resultado la inmunidad de grupo y la reducción de la enfermedad en las personas no vacunadas.

La aplicación de una vacuna monovalente del grupo C ha reducido radicalmente la enfermedad en el Reino Unido (81), y recientemente se ha recomendado la vacuna tetravalente para los preadolescentes y adolescentes estadounidenses.

Ha sido difícil desarrollar las vacunas del grupo B, pero varios países que utilizan vacunas regionales basadas en proteínas de la membrana externa han logrado cierto éxito en el control de las epidemias de la enfermedad por meningococo grupo B (82).

VACUNACIÓN CONTRA TOS FERINA EN ADULTOS

Si bien los casos de tos ferina disminuyeron significativamente en las Américas durante el decenio de 1980 (figura 1), todavía se producen bastantes casos por año, incluidos picos periódicos. Aunque mejorar el diagnóstico sin duda desempeña un papel en la detección de casos, aparentemente la incidencia de la tos ferina ha aumentado en adolescentes y adultos, aun en países con una fuerte vacunación infantil. En primera ins-

tancia, este aumento pareciera derivar de la inmunidad decreciente de la vacuna, a pesar de la protección de 70% a 90% contra enfermedad grave que proporciona la serie primaria de cuatro dosis con vacuna de células enteras. La tos ferina en personas de edad avanzada es frecuente, incapacita al paciente y también actúa como fuente de infección para los lactantes no inmunizados, con tasas de letalidad asociadas más elevadas.

Recientemente, se autorizó el uso en adolescentes y adultos de las vacunas antidiftéricas y antitetánicas de refuerzo con antígenos acelulares contra la tos ferina (Tdap) en Estados Unidos y Canadá. En 2005, Estados Unidos recomendó el uso sistemático de una dosis única de Tdap para los adultos de 19 a 64 años, en reemplazo de la siguiente dosis de refuerzo de las vacunas antitetánica y antidiftérica (Td) para los adultos en contacto estrecho con lactantes menores de 12 meses y para el personal de atención médica, siempre que sea factible.

Estas vacunas contienen una dosis más baja del componente de tos ferina acelular que las vacunas aprobadas y utilizadas para los lactantes y los niños menores de 7 años. Los estudios clínicos sobre la vacuna acelular contra la tos ferina han demostrado grados variables de eficacia, y aún se desconoce si la duración de la protección y la eficacia de la vacuna acelular se comparan con las de las vacunas de células enteras contra esta enfermedad (83).

Al considerar la eficacia y el menor precio de las vacunas de células enteras contra la tos ferina, el Grupo Técnico Asesor (GTA) de la OPS y la Organización Mundial de la Salud recomiendan elegir la vacuna de células enteras cuando los recursos sean limitados y la vacuna tenga buena recepción por parte de la población. En los países donde la reactividad elevada de la vacuna de células enteras constituya un obstáculo para lograr coberturas altas, es posible utilizar las vacunas acelulares contra la tos ferina para las dosis de refuerzo (84, 85).

VACUNACIÓN CONTRA LA FIEBRE AMARILLA EN ADULTOS

La fiebre amarilla urbana y selvática se distinguen epidemiológicamente entre sí cuando se consideran los ciclos de transmisión, pero son idénticas en sus aspectos clínico y etiológico. El ciclo de la fiebre amarilla urbana se caracteriza por la circulación de virus entre los seres humanos vulnerables, transmitidos de personas infectadas a personas vulnerables a través de los mosquitos *Aedes Aegypti*, que se reproducen en envases domésticos y peridomésticos.

En el ciclo selvático, el virus circula entre los primates no humanos y, finalmente, entre marsupiales vulnerables, y la transmisión se produce a través de mosquitos de especies selváticas, como los de los géneros *Hae-*

magogus y *Sabethes*. Los humanos se infectan en zonas selváticas, ingresando así en el ciclo de transmisión. Una zona enzoótica es una región en la que existe circulación vírica confirmada y las condiciones ecológicas mantienen la transmisión vírica en el ciclo selvático.

La fiebre amarilla urbana se puede prevenir mediante la vacunación de las poblaciones humanas en riesgo de infección o la eliminación de los mosquitos *Ae. aegypti* de modo que no perpetúen la infección. La fiebre amarilla selvática se puede prevenir con mayor eficacia mediante la vacunación de las poblaciones en riesgo de exposición.

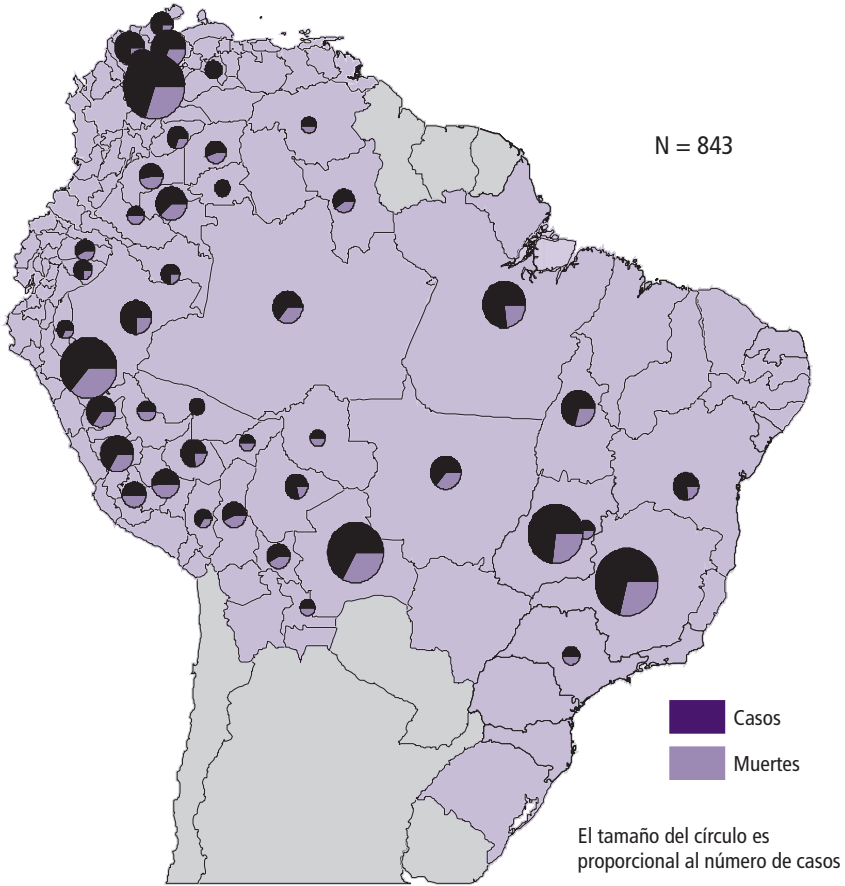
En 2003 se notificaron 242 casos de fiebre amarilla en las Américas, con una tasa de letalidad de 44%. La cifra de casos confirmados fue tres veces superior a la notificada en el año 2002. Más de 80% de los casos correspondientes a esos años se relacionaron con brotes en Brasil, Colombia, Venezuela y Perú. Los brotes en Colombia, Venezuela y Perú se produjeron en zonas tradicionalmente enzoóticas, mientras que en Brasil se produjo en una zona que no se consideraba enzoótica, y en consecuencia no fue objeto de medidas de vacunación. En 2004 se notificaron 118 casos con una letalidad de 49%. La mayoría de los casos se asoció con brotes de fiebre amarilla informados en Bolivia, Colombia y Perú. Además, se identificaron casos aislados en Brasil y Venezuela (figura 3) (78).

La vacuna contra la fiebre amarilla es una vacuna de virus vivo atenuado, y se considera que es una de las más seguras y eficaces jamás desarrolladas. Todas las vacunas actuales se elaboran a partir de la cepa 17D del virus de fiebre amarilla (linajes 17D-204 y 17DD), el cual se cultiva en embriones de pollo inoculados con un virus semilla de un nivel fijo de pasaje. Las reacciones a la vacuna 17D son habitualmente leves e incluyen síntomas como dolor de cabeza, mialgia y fiebre leve.

El Grupo Técnico Asesor de la OPS recomienda que los países con zonas enzoóticas vacunen a los residentes de dichas zonas contra la fiebre amarilla e introduzcan gradualmente la vacuna en su esquema sistemático de inmunización (78). En esas zonas se debe vacunar a todos los niños a partir de los 12 meses y lograr una cobertura mínima de 95%. Además, los residentes de zonas donde se originan las migraciones a zonas enzoóticas también se deben vacunar (86). Dado que las tasas de ataque son más altas en los viajeros y los trabajadores que ingresan en las zonas de circulación vírica, es importante realizar vacunaciones orientadas a las poblaciones que viajan o emigran a zonas enzoóticas. En las zonas no enzoóticas, la vacuna se debe administrar a los viajeros que ingresan a zonas enzoóticas.

Las Regulaciones Internacionales de Salud exigen la revacunación con intervalos de 10 años (86). Si bien la revacunación puede reforzar los títulos de anticuerpos, muchos estudios demuestran que la inmunidad de la vacuna contra la fiebre amarilla persiste durante 30 a 35 años y probablemente durante toda la vida (87-90).

FIGURA 3. Distribución de casos y muertes por fiebre amarilla selvática en zonas enzoóticas, Región de las Américas, 1999–2004.



Fuente: Unidad de Inmunización, Organización Panamericana de la Salud.

La vacuna está contraindicada en lactantes menores de 6 meses, ya que es probable que sean más vulnerables a la reacción adversa grave de enfermedad neurotrópica asociada con la vacuna contra la fiebre amarilla. Tampoco se debe administrar a personas con antecedentes de hipersensibilidad a los huevos de gallina y sus derivados ni a personas inmunodeprimidas.

Las embarazadas sólo se deben vacunar si tienen que viajar a una zona endémica o si existe un mayor riesgo de exposición, ya que aún no se ha establecido la seguridad de la vacuna contra la fiebre amarilla durante el embarazo. No hay informes sobre eventos adversos ni sobre la transmisión de los virus de la vacuna 17D de madre a hijo a través de la lactan-

cia, pero dado que se desconoce si esta vacuna se excreta a través de la leche materna, como medida de precaución se debe evitar la vacunación de las madres que amamantan.

En los últimos años, se han notificado algunas reacciones adversas graves asociadas con la vacuna en personas previamente sanas en Estados Unidos (9 casos), Brasil (4 casos), y Australia, Colombia, Francia, Suiza y el Reino Unido (1 caso en cada país). Estos casos se relacionaron con enfermedad viscerotrópica asociada con la vacuna contra la fiebre amarilla, que es similar a la fiebre amarilla fulminante provocada por un virus natural de la enfermedad. En consecuencia, tanto la vacuna 17DD como la 17D-204 se deben considerar como causas posibles, si bien poco frecuentes, de eventos adversos graves. Es imposible contar con una medida precisa de la incidencia de esta rara enfermedad viscerotrópica asociada con la vacuna debido a la falta de datos prospectivos adecuados. Sin embargo, las estimaciones brutas de la frecuencia notificada varían de 0,09 por 1 millón de dosis distribuidas en Brasil a 2,5 por 1 millón de dosis distribuidas en Estados Unidos (86, 91).

VACUNACIÓN CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO PARA ADULTOS

En el año 2006 se autorizó por primera vez la vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH) en Estados Unidos. La vacuna tetravalente está recomendada para las mujeres de 9 a 26 años. Es posible que otros países aprueben pronto estas vacunas y consideren la vacunación de varones. Se esperan efectos importantes sobre la incidencia del cáncer cervical; sin embargo, al igual que lo sucedido con la vacuna contra la hepatitis B, se necesitarán algunos años para demostrar los efectos en forma concluyente.

Un análisis de costo-efectividad dio forma a la introducción de la vacuna contra el VPH-16 y VPH-18 en los programas de vacunación en Estados Unidos (92). La vacunación de niñas de 12 años reduciría los casos de cáncer cervical en 61,8%, con un coeficiente de costo-efectividad de EUA\$ 14.583 por año de vida ajustado por calidad (AVAC). El estudio demostró que incluir a participantes masculinos en un programa de vacunación reduciría los casos de cáncer cervical en 2,2% más, pero la medida no fue costo-efectiva en comparación con la vacunación de las mujeres exclusivamente.

Otro estudio analizó la eficacia en función de los costos de distintas políticas de prevención del cáncer, incluida la vacunación, la detección citológica en varias edades y la combinación de vacunación y detección. Suponiendo una eficacia de 90% de las vacunas, la estrategia de mayor costo-efectividad fue la combinación de vacunación a los 12 años de edad

con detección citológica trienal convencional a partir de los 25 años; esta estrategia dio por resultado un coeficiente con aumentos graduales de eficacia de costo-efectividad inferior a EUA\$ 60.000 por AVAC (93).

VACUNACIÓN CONTRA LAS INFECCIONES DE TRANSMISIÓN SEXUAL EN ADULTOS

Las vacunas experimentales contra el herpes simple tipo 2 han demostrado una eficacia categórica pero limitada. Las mujeres seronegativas al virus del herpes simple tipo 1 son las principales beneficiarias, posiblemente porque la inmunidad adquirida en forma natural al tipo 1 también confiere protección (94). Si los estudios clínicos de fase 3 obtienen buenos resultados, es posible que se pueda incorporar una vacuna contra el virus del herpes simple en la vacunación preadolescente.

Por supuesto, la máxima prioridad es la vacuna contra el VIH. Una vez que esté disponible, lo más probable es que se oriente a adolescentes y adultos.

VACUNAS CONTRA INFECCIONES CONGÉNITAS

La vacuna contra la rubéola ofrece protección contra la infección contraída en forma congénita. El citomegalovirus (CMV) y el parvovirus B19 son otras dos infecciones frecuentes que amenazan el feto. La primera provoca sordera y retardo mental; la segunda, hidropesía fetal y muerte fetal. Se están realizando estudios clínicos sobre diversas vacunas contra el citomegalovirus (95). El desarrollo de vacunas contra el parvovirus B19 está en una etapa más precoz (96).

VACUNAS CONTRA EL HERPES ZOSTER

La inmunidad celular contra la varicela disminuye con la edad y permite el recrudecimiento del virus en la forma de *herpes zoster*, a menudo doloroso y debilitante. La vacunación de refuerzo con la vacuna viva parece restablecer la inmunidad. Pronto se dispondrá de información acerca de un importante estudio clínico de vacunación para prevenir el zoster (97).

CUÁNDO VACUNAR A LOS ADOLESCENTES

Claramente, los adolescentes necesitan muchas vacunas y, afortunadamente, una gran cantidad de vacunas nuevas estarán disponibles a corto

plazo. Para muchas de las enfermedades contra las cuales están destinadas estas vacunas, la infección comienza en la adolescencia, lo que hace necesaria la vacunación antes de esta etapa. Por lo tanto, es probable que la norma sea la vacunación de adolescentes de 11 a 13 años, o después del sexto grado.

RESUMEN

A medida que la vacunación evoluciona en el siglo XXI, la tendencia se inclina a la expansión de la vacunación pediátrica tradicional estándar a la vacunación de todos los grupos de edades. Los adolescentes necesitarán vacunas de refuerzo con varios antígenos que los protejan durante su vida adulta, al igual que nuevas vacunas contra las infecciones de transmisión sexual y las infecciones que se producen durante el embarazo. Los adultos, con el transcurso del tiempo, necesitarán vacunas contra la influenza y los neumococos, y quizás también contra el zoster.

Referencias

1. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and Control of Influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2005;54(RR08):1-40.
2. Izurieta HS, Thompson WW, Kramarz P, et al. Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children. *N Engl J Med* 2000;342:232-239.
3. Neuzil KM, Wright PF, Mitchel EF Jr., et al. The burden of influenza illness in children with asthma and other chronic medical conditions. *J Pediatr* 2000; 137:856-864.
4. Simonsen L, Clarke MJ, Schonberger LB, Arden NH, Cox NJ, Fukuda K. Pandemic versus epidemic influenza mortality: a pattern of changing age distribution. *J Infect Dis* 1998;178:53-60.
5. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA* 2003; 289:179-186.
6. La Montagne JR, Noble GR, Quinnan GV, et al. Summary of clinical trials of inactivated influenza vaccine—1978. *Rev Infect Dis* 1983;5:723-736.
7. Hirota Y, Kaji M, Ide S, et al. Antibody efficacy as a keen index to evaluate influenza vaccine effectiveness. *Vaccine* 1997;15:962-967.
8. Wilde JA, McMillan JA, Serwint J, Butta J, O’Riordan MA, Steinhoff MC. Effectiveness of influenza vaccine in health care professionals: a randomized trial. *JAMA* 1999;281:908-913.
9. Bridges CB, Thompson WW, Meltzer MI, et al. Effectiveness and cost-benefit of influenza vaccination of healthy working adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;284:1655-1663.

10. Demicheli V, Jefferson T, Rivetti D, Deeks J. Prevention and early treatment of influenza in healthy adults. *Vaccine* 2000;18:957-1030.
11. Smith JW, Pollard R. Vaccination against influenza: a five-year study in the Post Office. *J Hyg (Lond)* 1979;83:157-170.
12. McElhaney JE, Beattie BL, Devine R, et al. Age-related decline in interleukin 2 production in response to influenza vaccine. *J Am Geriatr Soc* 1990;38:652-658.
13. Dorrell L, Hassan I, Marshall S, et al. Clinical and serological responses to an inactivated influenza vaccine in adults with HIV infection, diabetes, obstructive airways disease, elderly adults and healthy volunteers. *Int J STD AIDS* 1997;8:776-779.
14. Govaert TM, Thijs CT, Masurel N, et al. The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *JAMA* 1994;272:1661-1665.
15. Nichol KL, Wuorenma J, von Sternberg T. Benefits of influenza vaccination for low-, intermediate-, and high-risk senior citizens. *Arch Intern Med* 1998;158:1769-1776.
16. Mullooly JP, Bennett MD, Hornbrook MC, et al. Influenza vaccination programs for elderly persons: cost-effectiveness in a health maintenance organization. *Ann Intern Med* 1994;121:947-952.
17. Patriarca PA, Weber JA, Parker RA, et al. Efficacy of influenza vaccine in nursing homes: reduction in illness and complications during an Influenza A (H3N2) epidemic. *JAMA* 1985;253:1136-1139.
18. Nordin J, Mullooly J, Poblete S, et al. Influenza vaccine effectiveness in preventing hospitalizations and deaths in persons 65 years or older in Minnesota, New York, and Oregon: data from 3 health plans. *J Infect Dis* 2001;184:665-670.
19. Hak E, Nordin J, Wei F, et al. Influence of high-risk medical conditions on the effectiveness of influenza vaccination among elderly members of 3 large managed-care organizations. *Clin Infect Dis* 2002;35:370-377.
20. Nichol KL, Nordin J, Mullooly J, Lask R, Fillbrandt K, Iwane M. Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly. *N Engl J Med* 2003 Apr 3;348(14):1322-1332.
21. Monto AS, Hornbuckle K, Ohmit SE. Influenza vaccine effectiveness among elderly nursing home residents: a cohort study. *Am J Epidemiol* 2001;154:155-160.
22. Riddiough MA, Sisk JE, Bell JC. Influenza vaccination. *JAMA* 1983;249:3189-3195.
23. Nichol KL, Lind A, Margolis KL, et al. Effectiveness of vaccination against influenza in healthy, working adults. *N Engl J Med* 1995;333:889-893.
24. Campbell DS, Rumley MH. Cost-effectiveness of the influenza vaccine in a healthy, working-age population. *J Occup Environ Med* 1997;39:408-414.
25. Mixeu MA, Vespa GNR, Forleo-Neto E, Toniolo-Neto J, Alves PM. Impact of influenza vaccination on civilian aircrew illness and absenteeism. *Aviat Space Environ Med* 2002;73:876-880.
26. Nichol KL. Cost-benefit analysis of a strategy to vaccinate healthy working adults against influenza. *Arch Intern Med* 2001;161:749-759.
27. Office of Technology Assessment. Cost effectiveness of influenza vaccination. Washington, DC: US Congress, 1981.

28. Cate TR, Couch RB, Parker D, Baxter B. Reactogenicity, immunogenicity, and antibody persistence in adults given inactivated influenza virus vaccines—1978. *Rev Infect Dis* 1983;5:737–747.
29. Kunzel W, Glathe H, Engelmann H, Van Hoecke C. Kinetics of humoral antibody response to trivalent inactivated split influenza vaccine in subjects previously vaccinated or vaccinated for the first time. *Vaccine* 1996;14:1108–1110.
30. Brokstad KA, Cox RJ, Olofsson J, et al. Parenteral influenza vaccination induces a rapid systemic and local immune response. *J Infect Dis* 1995;171:198–203.
31. Gross PA, Russo C, Dran S, et al. Time to earliest peak serum antibody response to influenza vaccine in the elderly. *Clin Diagn Lab Immunol* 1997;4:491–492.
32. Potter J, Stott DJ, Roberts MA, et al. Influenza vaccination of health care workers in long-term-care hospitals reduces the mortality of elderly patients. *J Infect Dis* 1997;175:1–6.
33. Carman WF, Elder AG, Wallace LA, et al. Effects of influenza vaccination of health-care workers on mortality of elderly people in long-term care: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000;355:93–97.
34. Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF, Mitchel EF, Griffin MR. Effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. *N Engl J Med* 2000;342:225–231.
35. Feery BJ, Cheyne IM, Hampson AW, Atkinson MI. Antibody response to one and two doses of influenza virus subunit vaccine. *Med J Aust* 1976;1:186–189.
36. Levine M, Beattie BL, McLean DM. Comparison of one- and two-dose regimens of influenza vaccine for elderly men. *CMAJ* 1987;137:722–726.
37. Poland GA, Borrud A, Jacobson RM, et al. Determination of deltoid fat pad thickness: implications for needle length in adult immunization. *JAMA* 1997;277:1709–1711.
38. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of Pneumococcal Disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1997;46(RR-08):1–24.
39. Klein DL, Ellis RW. Conjugate vaccines against *Streptococcus pneumoniae*. In: Levine MM, Woodrow GC, Kaper JB, Cobon, GS, eds. *New generation vaccines*. 2nd ed., rev. New York, NY: Marcel Dekker, Inc., 1997:503–525.
40. Mbelle N, Huebner RE, Wasas AD, Kimura A, Chang I, Klugman K. Immunogenicity and impact on nasopharyngeal carriage of a nonavalent pneumococcal conjugate vaccine. *J Infect Dis* 1999;180:1171–1176.
41. Black S, Shinefield H, Fireman B, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:187–195.
42. Centers for Disease Control and Prevention. Active Bacterial Core Surveillance (ABCs) Report, Emerging Infections Program Network (EIP), *Streptococcus pneumoniae*, 1998. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC, 1999. Available at <http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/abcs/spneu98.pdf>. Accessed August 4, 2000.
43. Istre GR, Tarpay M, Anderson M, Pryor A, Welch D, Pneumococcus Study Group. Invasive disease due to *Streptococcus pneumoniae* in an area with a high rate of relative penicillin resistance. *J Infect Dis* 1987;156:732–735.
44. Breiman RF, Spika JS, Navarro VJ, Darden PM, Darby CP. Pneumococcal bacteremia in Charleston County, South Carolina: a decade later. *Arch Intern Med* 1990;150:1401–1405.

45. Bennett NM, Buffington J, LaForce FM. Pneumococcal bacteremia in Monroe County, New York. *Am J Public Health* 1992;82:1513–1516.
46. Afessa B, Greaves WL, Frederick WR. Pneumococcal bacteremia in adults: a 14-year experience in an inner-city university hospital. *Clin Infect Dis* 1995; 21:345–351.
47. Hook EW, Horton CA, Schaberg DR. Failure of intensive care unit support to influence mortality from pneumococcal bacteremia. *JAMA* 1983;249:1055–1057.
48. Plouffe JF, Breiman RF, Facklam RR, Franklin County Pneumonia Study Group. Bacteremia with *Streptococcus pneumoniae* in adults—implications for therapy and prevention. *JAMA* 1996;275:194–198.
49. Mufson MA, Krause HE, Schiffman G, Hughey DF. Pneumococcal antibody levels one decade after immunization of healthy adults. *Am J Med Sci* 1987;293: 279–289.
50. Minor DR, Schiffman G, McIntosh LS. Response of patients with Hodgkin's disease to pneumococcal vaccine. *Ann Intern Med* 1979;90:887–892.
51. Mufson MA, Krause HE, Schiffman G. Long-term persistence of antibody following immunization with pneumococcal polysaccharide vaccine. *Proc Soc Exp Biol Med* 1983;173:270–275.
52. Vella PP, McLean AA, Woodhour AF, Weibel RE, Hilleman MR. Persistence of pneumococcal antibodies in human subjects following vaccination. *Proc Soc Exp Biol Med* 1980;164:435–438.
53. Hilleman MR, Carlson AJ, McLean AA, Vella PP, Weibel RE, Woodhour AF. *Streptococcus pneumoniae* polysaccharide vaccine: age and dose responses, safety, persistence of antibody, revaccination, and simultaneous administration of pneumococcal and influenza vaccines. *Rev Infect Dis* 1981;3(suppl): S31–S42.
54. Kraus C, Fischer S, Ansorg R, Hüttemann U. Pneumococcal antibodies (IgG, IgM) in patients with chronic obstructive lung disease 3 years after pneumococcal vaccination. *Med Microbiol Immunol* 1985;174:51–58.
55. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, et al. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994; 154:2666–2677.
56. Shapiro ED, Berg AT, Austrian R, et al. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *N Engl J Med* 1991;325:1453–1460.
57. Jackson LA, Neuzil KM, Yu O, Benson P, Barlow WE, Adams AL, Hanson CA, Mahoney LD, Shay DK, Thompson WW; Vaccine Safety Datalink. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2003 May 1;348(18):1747–1755.
58. Lexau CA, Lynfield R, Danila R, Pilishvili T, Facklam R, Farley MM, Harrison LH, Schaffner W, Reingold A, Bennett NM, Hadler J, Cieslak PR, Whitney CG; Active Bacterial Core Surveillance Team. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine. 2005 Oct 26;294(16):2043–2051.
59. Melegaro A, Edmunds WJ. The 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. Part II. A cost-effectiveness analysis for invasive disease in the elderly in England and Wales. *Eur J Epidemiol* 2004;19(4):365–375.
60. Kelly H, Attia J, Andrews R, Heller RF. The number needed to vaccinate (NNV) and population extensions of the NNV: comparison of influenza and pneumococcal vaccine programmes for people aged 65 years and over. *Vaccine* 2004 Jun 2;22(17–18):2192–2198.

61. Postma MJ, Heijnen ML, Beutels P, Jager JC. Pharmacoeconomics of elderly vaccination against invasive pneumococcal infections: cost-effectiveness analyses and implications for The Netherlands. *Expert Rev Vaccines* 2003 Aug; 2(4):477–482.
62. Sisk JE, Whang W, Butler JC, Sneller VP, Whitney CG. Cost-effectiveness of vaccination against invasive pneumococcal disease among people 50 through 64 years of age: role of comorbid conditions and race. *Ann Intern Med* 2003 Jun 17;138(12):960–968.
63. Pepper PV, Owens DK. Cost-effectiveness of the pneumococcal vaccine in healthy younger adults. *Med Decis Making* 2002 Sep–Oct;22(5 suppl):S45–S57.
64. Mufson MA, Hughey DF, Turner CE, Schiffman G. Revaccination with pneumococcal vaccine of elderly persons 6 years after primary vaccination. *Vaccine* 1991;9:403–407.
65. Torling J, Hedlund J, Konradsen HB, Ortqvist A. Revaccination with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in middle-aged and elderly persons previously treated for pneumonia. *Vaccine* 2003 Dec 8;22(1):96–103.
66. Lackner TE, G Hamilton R, J Hill J, Davey C, Guay DR. Pneumococcal polysaccharide revaccination: immunoglobulin g seroconversion, persistence, and safety in frail, chronically ill older subjects. *J Am Geriatr Soc* 2003 Feb;51(2): 240–245.
67. Butler JC, Breiman RF, Campbell JF, Lipman HB, Broome CV, Facklam RR. Pneumococcal polysaccharide vaccine efficacy: an evaluation of current recommendations. *JAMA* 1993;270:1826–1831.
68. Centers for Disease Control and Prevention. Update on Adult Immunization Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). *MMWR* 1991;40(RR12):1–52.
69. Crossley K, Irvine P, Warren JB, Lee BK, Mead K. Tetanus and diphtheria immunity in urban Minnesota adults. *JAMA* 1979;242:2298–3000.
70. Ruben FL, Nagel J, Fireman P. Antitoxin responses in the elderly to tetanus-diphtheria (Td) immunization. *Am J Epidemiol* 1978;108:145–149.
71. Weiss BP, Strassburg MA, Feeley JC. Tetanus and diphtheria immunity in an elderly population in Los Angeles County. *Am J Public Health* 1983;73:802–804.
72. Koblin BA, Townsend TR. Immunity to diphtheria and tetanus in inner-city women of childbearing age. *Am J Public Health* 1989;79:1297–1298.
73. Robertson SE, Featherstone DA, Gacic DM, Hersh BS. Rubella and congenital rubella syndrome: global update. *Rev Panam Salud Publica* 2003;14:306–315.
74. Centers for Disease Control and Prevention. Elimination of rubella and congenital rubella syndrome—United States, 1969–2004. *MMWR* 2005 Mar 25;54 (11):279–282.
75. Davidkin I, Peltola H, Leinikki P. Epidemiology of rubella in Finland. *Euro Surveill* 2004 Apr 1;9(4).
76. Peltola H, Heinonen OP, Valle M, Paunio M, Virtanen M, Karanko V, Cantell K. The elimination of indigenous measles, mumps, and rubella from Finland by a 12-year, two-dose vaccination program. *N Engl J Med* 1994 Nov 24; 331(21):1397–1402.
77. Castillo-Solorzano C, Andrus JK. Rubella elimination and improving health care for women. *Emerg Infect Dis* 2004 Nov;10(11):2017–2021.
78. Organización Panamericana de la Salud. XVI Reunión del Grupo Técnico Asesor (GTA) sobre Enfermedades Prevenibles por Vacunación, 2004. Reporte

- Final de la XVI Reunión del Grupo Técnico Asesor (GTA) sobre Enfermedades Prevenibles por Vacunación de la Organización Panamericana de la Salud, Ciudad de México, México, Noviembre 3–5, 2004. Disponible en: http://www.paho.org/Spanish/AD/FCH/IM/GTA16_FinalReport_2004.pdf.
79. Soares R, Toscano CM, Siqueira MM, Will RM, Fagundes MF, Rodrigues RCM, Barbosa TC, Sá GRS, Figueiredo MF, Morhdieck R, Castillo-Solorzano C, Maia MLS, Camacho LA, Luna E. Follow-up study of women who were unknowingly pregnant and vaccinated against rubella in Brazil, 2001–2002. Presentación oral durante la XVI Reunión del Grupo Técnico Asesor sobre Enfermedades Prevenibles por Vacunación. Ciudad de México, México. Noviembre 2004.
 80. Pichichero M, Casey J, Blatter M, et al. Comparative trial of the safety and immunogenicity of quadrivalent (A, C, Y, W-135) meningococcal polysaccharide-diphtheria conjugate vaccine versus quadrivalent polysaccharide vaccine in two- to ten-year-old children. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:57–62.
 81. Snape MD, Pollard AJ. Meningococcal polysaccharide-protein conjugate vaccines. *Lancet Infect Dis* 2005;5:21–30.
 82. Ameratunga S, Macmillan A, Stewart J, Scott D, Mulholland K, Crengle S. Evaluating the post-licensure effectiveness of a group B meningococcal vaccine in New Zealand: a multi-faceted strategy. *Vaccine* 2005;23:2231–2234.
 83. Decker MD, Bogaert HH. Combination vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*, 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co., 2004:825–854.
 84. Organización Panamericana de la Salud. *Informe Final (conclusiones y recomendaciones)*. XII Reunión del Grupo Técnico Asesor sobre Enfermedades Prevenibles por Vacunación. Washington, DC: OPS, 1997.
 85. World Health Organization. Pertussis vaccines. *Wkly Epidemiol Rec* 2005; 80(4):31–39.
 86. Organización Panamericana de la Salud. Control de la fiebre amarilla: guía práctica. Publicación Científica y Técnica No. 603. Washington, DC: OPS, 2005.
 87. Groot H, Ribeiro RB. Neutralizing and haemagglutination-inhibiting antibodies to yellow fever 17 years after vaccination with 17D vaccine. *Bull WHO* 1962;27:669–707.
 88. Rosenzweig EC, Babione RW, Wisseman CL Jr. Immunological studies with group B arthropod-borne viruses. IV. Persistence of yellow fever antibodies following vaccination with 17D strain yellow fever vaccine. *Am J Trop Med Hyg* 1963;12:230–235.
 89. Poland JD, Calisher CH, Monath TP, Downs WG, Murphy K. Persistence of neutralizing antibody 30–35 years after immunization with 17D yellow fever vaccine. *Bull WHO* 1981;59:895–900.
 90. Niedrig M, Lademann M, Emmerich P, Lafrenz M. Assessment of IgG antibodies against yellow fever virus after vaccination with 17D by different assays: neutralization test, haemagglutination inhibition test, immunofluorescence assay and ELISA. *Trop Med Int Health* 1999;4:867–871.
 91. Centers for Disease Control and Prevention. Yellow Fever Vaccine Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2002. *MMWR* November 8, 2002;51(RR17):1–10.
 92. Taira AV, Neukermans CP, Sanders GD. Evaluating human papillomavirus vaccination programs. 2004 Nov;10(11):1915–1923.

93. Goldie SJ, Kohli M, Grima D, Weinstein MC, Wright TC, Bosch FX, Franco E. Projected clinical benefits and cost-effectiveness of a human papillomavirus 16/18 vaccine. *2004 Apr 21*;96(8):604–615.
94. Stanberry LR, Spruance SL, Cunningham AL, et al. Glycoprotein-D-adjuvant vaccine to prevent genital herpes. *N Engl J Med* 2002;347:1652–1661.
95. Arvin AM, Fast P, Myers M, Plotkin SA, Rabinovich R. Vaccine development to prevent cytomegalovirus disease: report from the National Vaccine Advisory Committee. *Clin Infect Dis* 2000;39:233–239.
96. Ballou WR, Reed JL, Noble W, Young NS, Koenig S. Safety and immunogenicity of a recombinant parvovirus B19 vaccine formulated with MF59C.1. *J Infect Dis* 2003;187:675–678.
97. Oxman MN. Immunization to reduce the frequency and severity of herpes zoster and its complications. *Neurology* 1995;45:S41–S46.