

XXXIII INMUNIZACION DE LAS INFECCIONES VIRALES

Principios generales de la inmunización

La prevención primaria de las enfermedades infecciosas mediante la inmunización comenzó en 1796, cuando Edward Jenner inyectó el virus de la vacuna en un niño para prevenir la viruela. Jenner confiaba en la reactividad inmunológica cruzada entre un virus de baja virulencia y un agente altamente virulento para proteger frente al virus patógeno. Hasta ahora, las vacunas más eficaces han sido las de virus vivos atenuados, que se replican en el huésped y producen inmunidad contra los virus patógenos sin causar enfermedad. Otros agentes inmunizantes competentes incluyen los virus muertos o inactivados, los toxoides bacterianos, los antígenos capsulares y las vacunas sintéticas producidas por tecnología de ADN recombinante. Además de estos métodos que inducen la producción de anticuerpos e inmunidad activa en el receptor durante un tiempo prolongado, puede lograrse la protección a corto plazo contra algunos patógenos mediante la inmunización pasiva con inmunoglobulinas o suero inmune.

Son evidentes los beneficios extraordinarios de la inmunización. En 1980, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró que la viruela había sido erradicada por completo gracias a un intenso programa de inmunización mundial. A pesar de que otras vacunas no han tenido tanto éxito, muchos agentes inmunizantes son notablemente eficaces. La poliomielitis, que en antes causaba 20,000 casos de polio paralítica en los Estados Unidos al año, fue erradicada del hemisferio occidental en 1994,¹ y el número anual de casos de difteria disminuyó de más de 350,000 en la era prevacunación a menos de 10. La parotiditis disminuyó de 150,000 casos anuales a alrededor de 850, y la rubéola ha disminuido de 60,000 a menos de 300, con una eliminación casi total del síndrome de rubéola congénita. El sarampión disminuyó de alrededor de 500,000 casos anuales a menos de 300, pero su resurgimiento en los años 1989 a 91, que alcanzó 27,000 casos por año, recuerda la importancia de los programas agresivos de vacunación.²

Aunque los logros conseguidos son impresionantes, no debemos sentirnos satisfechos. La eficacia y seguridad de ciertos agentes inmunizantes puede mejorarse, y existe gran necesidad de nuevas vacunas contra patógenos como el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Se requieren grandes esfuerzos de investigación para el desarrollo de nuevas vacunas, pero cada médico puede hacer mucho por aumentar la utilización de los productos disponibles. Desgraciadamente, sólo las sociedades industrializadas han alcanzado tan buenos resultados con los programas de inmunización; incluso en los Estados Unidos, el acceso limitado a la atención médica ha obstaculizado la inmunización en algunos grupos de población.

Aunque el 44 por ciento de los niños norteamericanos tienen sus inmunizaciones completas para el

segundo aniversario, el 87 por ciento ha cumplido las recomendaciones actuales para cuando entran a la escuela.³ Mientras que los pediatras se caracterizan por ser diligentes en proporcionar esquemas de inmunización, los internistas descuidan con mucha frecuencia los programas de inmunización rutinaria en adultos.⁴ Por ejemplo, más del 87 por ciento de los niños entre seis y 11 años de edad tienen anticuerpos contra el tétanos, pero menos del 28 por ciento de los norteamericanos mayores de 70 años tienen una protección semejante.⁵ En los Estados Unidos existe aún un alto porcentaje de casos de enfermedades prevenibles por vacunas en los adultos. Entre los años 1985 y 1989, los adultos fueron responsables del 45 por ciento de los casos de rubéola, del 87 por ciento de los casos de hepatitis B, del 92 por ciento de los casos de tétanos y del 64 por ciento de los casos de difteria.⁶ Las vacunas de la influenza y neumocócica también se administran con poca frecuencia, lo que ocasiona la pérdida de muchas oportunidades para prevenir estas enfermedades. Como resultado, 50,000 a 70,000 adultos mueren cada año en los Estados Unidos por infecciones prevenibles por vacunas.⁷ Con excepción de los viajeros, pocos pacientes adultos solicitan la inmunización, por lo que el médico debe iniciar el procedimiento investigando en forma detallada los antecedentes de vacunación, incluyendo las reacciones adversas previas y la posible alergia a la proteínas del huevo. Los factores de defensa del huésped, las enfermedades de fondo, las costumbres del individuo y su profesión, la exposición potencial y los viajes, son factores que deben tenerse en cuenta al planear un esquema apropiado de inmunización. En los Estados Unidos, el *National Childhood Injury Act* de 1988 obliga a llevar registros cuidadosos e informar respecto a la presencia de reacciones adversas a ciertas vacunas.⁸ Las vacunas incluidas en este documento son la de tosferina, sólo o combinada con toxoides de difteria y tétanos (DPT), los toxoides de difteria y tétanos (Td), las vacunas contra sarampión, parotiditis y rubéola, sólo o combinadas, y las vacunas contra poliovirus inactivada y oral (de virus vivos).

GUIAS PARA LA INMUNIZACION

Las inmunizaciones son más eficaces cuando pueden completarse antes de la exposición; sin embargo, en caso de exposición imprevista o inmunización incompleta, la inmunización posexposición puede ser muy importante.⁹

La inmunización activa alcanzada mediante la administración de una vacuna o toxoide produce una protección más completa y perdurable que la lograda con la inmunización pasiva mediante la administración de anticuerpos preformados. No obstante, la inmunización pasiva confiere una protección más rápida y es particularmente útil en la profilaxis posexposición. Los productos disponibles para la inmunización pasiva incluyen la globulina inmune humana normal, la globulina inmune humana con altos títulos de anticuerpos contra enfermedades específicas y las antitoxinas.

Los productos para la inmunización activa son vacunas producidas por microorganismos vivos con virulencia atenuada, vacunas producidas a partir de microorganismos muertos o sus subunidades, vacunas sintéticas elaboradas por tecnología de ADN recombinante y toxoides bacterianos. En general, las vacunas elaboradas con virus atenuados confieren una inmunidad más completa y duradera que los agentes inactivados. Sin embargo, debido a que las vacunas con cepas vivas se replican en el huésped, es

necesario evitar su administración en pacientes inmunosuprimidos. Una excepción es la vacuna combinada contra sarampión-parotiditis-rubéola (SPR) que debe considerarse en niños con infección por VIH, a pesar de que presenten síntomas relacionados con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).¹⁰ Esta recomendación se basa en dos hechos: se han comunicado casos de sarampión grave en niños infectados por VIH que no recibieron la vacuna SPR, y no se han observado efectos colaterales secundarios en los niños que recibieron la vacuna. Otras vacunas elaboradas con virus o bacterias vivos deben evitarse en personas con infección por VIH aunque se encuentren asintomáticos; las vacunas inactivadas deben administrarse a estos individuos de acuerdo con los esquemas de rutina para personas inmunosuprimidas.¹⁰ En vista de que la vacuna oral de la polio puede diseminarse del receptor a los miembros de la familia por la vía fecal-oral, no debe administrarse a individuos que conviven con pacientes inmunosuprimidos.

Las vacunas o cepas vivas atenuadas deben evitarse en las mujeres embarazadas, salvo que el riesgo de la enfermedad supere en forma evidente el posible riesgo de la vacuna. En especial, la vacuna de la rubéola está contraindicada en el embarazo. Las vacunas inactivadas y la globulina inmune suelen considerarse seguras durante el embarazo.

Teóricamente, es preferible separar la administración de las vacunas con virus vivos por periodos de cuando menos un mes. Sin embargo, la amplia experiencia ha demostrado que las vacunas del sarampión, parotiditis y rubéola pueden combinarse, y que la vacuna oral de polio puede administrarse simultáneamente a la SPR sin disminución de la eficacia o aumento de la toxicidad. Puede administrarse simultáneamente una vacuna con cepas vivas y otra inactivada en puntos de inyección separados. Las excepciones son las vacunas contra el cólera y la fiebre amarilla, que deben administrarse por lo menos con tres semanas de diferencia para asegurar una respuesta óptima de anticuerpos. Dos o más vacunas inactivadas también pueden administrarse simultáneamente. Sin embargo, si se esperan reacciones locales o sistémicas importantes, como suele suceder con las vacunas contra el cólera o la tifoidea, es mejor administrarlas en días separados.

La inmunidad pasiva puede interferir con la inmunización activa. Esta interferencia es menor en el caso de las vacunas inactivadas, por lo que pueden administrarse en cualquier momento, ya sea antes o después de emplear la globulina inmune. Sin embargo, la administración de las vacunas con cepas vivas debe retrasarse al menos seis semanas, y preferentemente tres meses, después del tratamiento con globulina inmune, sangre o plasma. Si tal retraso no es posible por el peligro inminente de infección, la vacuna se administra en un punto alejado del de la inyección de inmunoglobulina, y debe repetirse tres meses más tarde, salvo que el estudio serológico demuestre una producción de anticuerpos adecuada. Los viajeros y otros individuos que necesitan la aplicación de vacunas y de globulina inmune deben recibir la vacuna o vacunas cuando menos 14 días antes de la aplicación de la globulina. Sin embargo, la inmunoglobulina no interfiere con la vacuna de polio oral, de la fiebre amarilla o tifoidea oral, que pueden administrarse antes, junto o después de la inmunoglobulina.

Los médicos deben realizar una historia de inmunización cuidadosa en todos los pacientes nuevos,

revisando sistemáticamente su estado de inmunización a los 50 años de edad.¹¹ Debe considerarse la reinmunización en los pacientes que sean sometidos a trasplante de médula ósea o que desarrollen otros trastornos inmunosupresores.¹² Es importante revisar también las inmunizaciones antes de un viaje internacional. Investigaciones serológicas han demostrado que el cuatro a 20 por ciento de los viajeros no están protegidos contra una o más enfermedades previsibles por vacunación como tétanos, parotiditis, sarampión, rubéola y polio.¹³

Los individuos que han tenido hipersensibilidad a una vacuna o que tienen antecedentes de alergia a cualquiera de sus componentes no deben recibir la vacuna. Varias vacunas se preparan a partir de virus que crecen en huevos embrionarios y no deben aplicarse a individuos con alergia al huevo; por ejemplo, la vacuna de la fiebre amarilla tiene una cantidad importante de antígenos del huevo. Las vacunas del sarampión, parotiditis e influenza están más purificadas y pueden administrarse a cualquier individuo que no tenga hipersensibilidad anafiláctica al huevo.

Cuando los esquemas de inmunización con dosis múltiples se retrasan o interrumpen, deben reanudarse sin administrar dosis adicionales. Sin embargo, la inmunidad puede ser inadecuada si la dosis de una vacuna o toxoide se aplica en intervalos menores a los recomendados; las dosis administradas antes de lo programado no deben contar para la terminación de una secuencia de inmunización.

Siempre que sea posible debe evitarse la inmunización durante los procesos febriles importantes. Sin embargo, las infecciones leves de las vías respiratorias superiores no impiden las inmunizaciones.

En los adultos la región deltoidea es el sitio de elección para la administración tanto subcutánea como intramuscular de las vacunas. Tanto el médico como el paciente deben conservar un registro detallado de las inmunizaciones.

Por último, deben seguirse con atención las instrucciones del fabricante sobre el almacenamiento, administración y dosificación de las vacunas.

ESQUEMAS DE INMUNIZACION

Los programas de inmunización recomendados en los Estados Unidos dependen principalmente de los planes de acción desarrollados por el *Immunization Practices Advisory Committee* (ACIP, Comité de orientación sobre prácticas de inmunización, n. del t.) y de los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC, Centros para el control y prevención de las enfermedades de EUA, n. del t.).^{9,14,15} También existen guías detalladas elaboradas por la *American Academy of Pediatrics*, *American College of Physicians*,¹⁶ *American College of Obstetricians and Gynecologists* y *American Public Health Association*. Puede obtenerse información adicional en la División de Inmunizaciones de los CDC (404-639-8080, en los EUA). Aunque los internistas administran inmunizaciones casi siempre a personas adultas, deben conocer los programas de inmunización recomendados para los niños [ver tabla 1].

Tabla 1 Esquema de inmunización recomendado para niños

Edad	Vacuna(s)	Comentarios
Nacimiento	VHB-1	Los niños nacidos de madres HBsAg negativas deben recibir 2.5 µg de Recombivax HB o 10 µg de Engerix-B, la segunda dosis se administra 1 mes después de la primera dosis Se recomienda la administración de IGHb en las primeras 12 horas posteriores al nacimiento de los niños de madres con pruebas positivas para HB_sAg y Recombivax HB 5 µg o Engerix-B 10 µg en un sitio diferente, la segunda dosis se recomienda al 1-2 meses de edad y la tercera a los 6 meses Los niños nacidos de madres cuyo estado HBsAg se desconoce deben recibir 5 µg de Recombivax HB o 10 µg de Engerix-B en las primeras 12 horas después del nacimiento, la segunda vacuna se recomienda al mes de edad y la tercera a los 6 meses
1 mes	VHB-1, VHB-2	-
2 meses	VHB-2, DPT, Hib, VPO	Se recomienda la VPO para la vacunación infantil de rutina, y la VPI para personas o contactos domiciliarios de personas con una inmunodeficiencia congénita o adquirida o un estado inmunológico alterado secundario a alguna enfermedad o tratamiento inmunosupresor. La serie de tres dosis de PVI debe administrarse con un intervalo mínimo de 4 semanas entre la primera y segunda y de 6 meses entre la segunda y tercera dosis
4 meses	VHB-2, DPT, Hib, VPO	Están autorizadas tres vacunas conjugadas de Hib para uso infantil; si se administra PRP-OMP a los 2 y 4 meses de edad, no se requiere la dosis a los 6 meses
6 meses	VHB-3, DPT, Hib, VPO	-
12 meses	VHB-3, DPT, Hib, VPO, SPR, Var	La cuarta dosis de DPT puede administrarse a los 12 meses de edad si han pasado por lo menos 6 meses después de la tercera dosis. La Var puede administrarse a los niños susceptibles en cualquier momento después de los 12 meses de edad
15 meses	HB-3, DPaT, Hib, SPR, Var	La DPT y la DPaT están autorizadas para la cuarta y quinta dosis de vacuna para niños mayores de 15 meses y pueden preferirse en este grupo de edad
18 meses	VHB-3, DPaT, Hib, Var	-
4-6 años	DPT o DPaT, VPO, SPR	La segunda dosis de SPR se administra de rutina a los 4-6 u 11-12 años, pero puede administrarse en cualquier momento después de pasado un mes de la primera dosis

11-12 años	VHB, Td, SPR, Var	Los adolescentes que no recibieron tres dosis de vacuna contra la hepatitis B deben iniciar o completar la serie a los 11-12 años de edad, la segunda dosis debe administrarse por lo menos un mes después de la primera, y la tercera por lo menos 4 meses después de la primera y 2 meses después de la segunda Se recomienda el uso de Td a los 11-12 años de edad si han pasado por lo menos 5 años después de la última dosis de DPT, DPaT o DT Los niños no vacunados que no tengan antecedente confiable de varicela deben ser vacunados con Var a los 11-12 años de edad
14-16 años	Td	-

DT- Toxoides de difteria y tétanos, adsorbida para uso pediátrico DPaT- Toxoides de difteria y tétanos y vacuna acelular de tosferina DPT-Toxoides de la difteria y tétanos y vacuna de tosferina IGHB- Inmunoglobulina contra la hepatitis B HBsAg- Antígeno de superficie de la hepatitis B VHB-Vacuna del virus de la hepatitis B Hib-Vacuna conjugada de *Hemophilus influenzae* tipo b VPI-Vacuna de polio inactivada SPR-Vacuna del sarampión, parotiditis y rubéola VPO-Vacuna de poliovirus oral PRP-OMP- Vacuna conjugada de *Hemophilus influenzae* tipo b 9conjuado de proteína de meningococo) Td-Toxoides adsorbidos del tétanos y difteria, adsorbida para uso en adultos Var-Vacuna del virus varicela zoster

Se ha autorizado una vacuna de adenovirus vivos atenuados (tipos 4 y 7), pero sólo se recomienda en poblaciones militares. Se encuentran en desarrollo vacunas contra diversos virus productores de encefalitis y dengue. Así mismo, en los CDC se cuenta con plasmas inmunes para la encefalitis viral y varias zoonosis, que pueden ser de utilidad después de la exposición accidental en el laboratorio.

INMUNIZACIONES BACTERIANAS

Se encuentran disponibles inmunizaciones contra infecciones causadas por *Streptococcus pneumoniae* , *Hemophilus influenzae*, *Bordetella pertussis*, *Salmonella typhi* y *Vibrio cholerae* , *Neisseria meningitidis* y *Clostridium tetani* y *Corynebacterium diphtheriae* .

Inmunización contra la viruela

La vacuna de la viruela se considera obsoleta debido a la eficaz erradicación de la enfermedad. En los Estados Unidos la vacunación universal de la viruela fue abandonada en 1971 y se declaró innecesaria en todo el mundo en 1982. La vacuna de la viruela está indicada sólo para el personal de laboratorio que trabaja con ortopoxvirus.¹⁷ La vacuna ya no se fabrica en Estados Unidos y se encuentra disponible únicamente a través de los CDC. Con la notable limitación de la vacunación de la viruela, ya casi no se requiere globulina inmune y metisazona, utilizadas anteriormente para tratar las complicaciones de la

vaccinia.

Inmunización contra la fiebre amarilla

La fiebre amarilla es endémica en Africa ecuatorial y en extensas regiones de Sudamérica. Deben vacunarse las personas mayores de seis meses de edad que habitan estas áreas o viajan a ellas. Además, algunos países exigen que los individuos que viajan a Africa o Sudamérica posean un certificado internacional de vacunación vigente.

La vacuna contra la fiebre amarilla se elabora a partir de virus atenuados, preparada en cultivos en embrión de pollo de la cepa viral 17D.¹⁸ Una inyección subcutánea única de 0.5 ml confiere excelente protección, que comienza 10 días después de la inoculación. Se necesitan refuerzos cada 10 años. La vacuna de la fiebre amarilla está disponible sólo en los centros de vacunación designados.

Los efectos colaterales son poco frecuentes; aparecen en menos del cinco por ciento de los receptores y consisten en fiebre ligera, cefalea y mialgias. La vacuna está contraindicada en los enfermos inmunosuprimidos, en las mujeres embarazadas y en individuos con hipersensibilidad al huevo. La inmunoglobulina puede administrarse simultáneamente con la vacuna; sin embargo, las vacunas del cólera y de la fiebre amarilla deben administrarse, si es posible, con un intervalo de al menos tres semanas.

Inmunización contra la influenza

La influenza representa un problema singular de inmunización.¹⁹ La inmunización debe repetirse cada año, debido a que los cambios de antígenos en el mismo virus hacen necesaria la producción de nuevas vacunas para proteger contra las nuevas cepas epidémicas. Los virus de la influenza A se clasifican basándose en tres subtipos antigénicos de hemaglutinina (H1, H2, H3) y dos subtipos antigénicos de neuraminidasa (N1, N2). Los anticuerpos contra estos antígenos disminuyen la susceptibilidad a la infección y la severidad de la enfermedad cuando ocurre la infección; desgraciadamente, debido a las variaciones antigénicas, la vacunación o infección con una cepa no proporciona protección contra otras cepas. Aunque la influenza B es mucho más estable que la influenza A, también ocurre variación antigénica.

La influenza es un problema mundial. Cuando ocurren cambios antigénicos importantes en el virus, aparecen epidemias extensas. En las pandemias de invierno de 1957 a 1968, por ejemplo, al menos se infectó el 25 por ciento de la población de los Estados Unidos. Desde 1977 han ocurrido 19 epidemias. En cada una de estas epidemias, se atribuyeron más de 10,000 defunciones a la influenza en Estados Unidos. En dos de las más graves, ocurrieron más de 40,000 defunciones. Más del 80 por ciento de las muertes relacionadas con la influenza ocurren en pacientes mayores de 65 años.

Cada año se prepara una nueva vacuna para la influenza. Casi todos los años se produce una vacuna

polivalente que contiene antígenos de las cepas de la influenza A y B que se espera que predominen en ese año. La elección de los antígenos se basa en la vigilancia de la influenza a nivel mundial y es revisada por el *Center for Drugs and Biologics* de los EUA.

Existe una vacuna trivalente para 1996-97. Cada dosis de 0.5 ml de esta vacuna contiene 15 µg de antígenos de hemaglutinina de tres cepas virales: A/Texas/36/91-semejante (H1N1), A/Wuhan/359/95-semejante (H3N2) y B/Beijing/184/93-semejante.²⁰ Esta vacuna está indicada en individuos que pertenecen a grupos de alto riesgo, para los que se ha recomendado la vacunación contra la influenza en los últimos años.

Las vacunas trivalentes contra la influenza están disponibles como preparaciones con el virus completo o en la llamada forma viral dividida (degradada con éter). Ambas vacunas se producen en cultivos de huevo y se inactivan con formol. Debido a su bajo potencial de causar reacciones febriles, en niños sólo deben utilizarse las vacunas de virus divididos (también llamadas de subviriones o de superficie purificada). Los efectos inmunogénicos y colaterales de la vacuna de virus divididos y virus completos son semejantes en los adultos cuando se utilizan en las dosis recomendadas.

La influenza suele aparecer en los Estados Unidos en octubre y, debido a que es raro que ocurran epidemias antes de finales de diciembre, el periodo óptimo para la vacunación es entre octubre y noviembre. Sin embargo, es aceptable vacunar a los pacientes en otros momentos durante el otoño e invierno [ver tabla 2].²¹

Tabla 2 Recomendaciones para la vacunación contra la influenza para 1996-1997

<i>Grupo de edad</i>	<i>Producto</i>	<i>Dosis (ml)</i>	<i>Número de dosis</i>	<i>Vía*</i>
Mayores de 12 Años	Virus íntegro o dividido	0.5	1	I.M.
9-12 años	Virus dividido	0.5	1	I.M.
3-8 años	Virus dividido	0.5	1 ó 2 [†]	I.M.
6-35 meses	Virus dividido	0.25	1 ó 2 [†]	I.M.

* El sitio recomendado de inyección es el músculo deltoides en los adultos y niños mayores y la región anterolateral del musculo en niños pequeños y lactantes.

† Deben administrarse dos dosis con por lo menos 1 mes de separación en niños menores de 9 años que reciben la vacuna de la influenza por primera vez.

Aunque se carece de estudios amplios, se calcula que la vacuna de la influenza tiene una eficacia del 90 por ciento para prevenir la enfermedad en receptores jóvenes sanos.⁷ La vacunación también tiene importantes beneficios económicos para la población joven y productiva.²² La vacuna es menos eficaz en personas de edad avanzada o en pacientes con enfermedades crónicas; sin embargo, un meta-análisis de 20 estudios de vacunación contra la influenza en ancianos demostró una eficacia del 56 por ciento para prevenir enfermedad respiratoria y de 65 por ciento para prevenir la muerte.²⁴ Los resultados son mejores en individuos que recibieron vacunación anual en los años previos; en este grupo la vacuna de la influenza puede reducir la mortalidad en hasta el 75 por ciento.²⁵ Por desgracia, menos del 30 por ciento de los pacientes con riesgo alto reciben la vacuna cada año, a pesar de su buena relación costo-eficacia.²⁶

En primer lugar, es importante vacunar grupos con alto riesgo de desarrollar complicaciones relacionadas con la influenza:

1. Individuos de 65 años de edad o más.
2. Residentes de asilos y otras instituciones de cuidados crónicos, de cualquier edad y que tengan padecimientos de larga evolución.
3. Adultos y niños con enfermedades cardiovasculares y pulmonares crónicas, incluyendo niños con asma.
4. Adultos y niños que requirieron de vigilancia médica y hospitalización durante el año previo por enfermedades metabólicas crónicas (v.gr., diabetes mellitus), insuficiencia renal, hemoglobinopatías o inmunosupresión.
5. Niños de seis a 18 meses de edad que requieren tratamiento con aspirina por periodos prolongados por algún padecimiento subyacente. Estos niños tienen riesgo de adquirir síndrome de Reye si contraen la influenza.

En segundo lugar, deben ser vacunados los grupos capaces de transmitir la influenza a individuos con alto riesgo. En esta categoría se incluye al personal médico dentro y fuera del hospital, en contacto estrecho con pacientes de alto riesgo de cualquier edad, incluyendo recién nacidos. La diseminación nosocomial de la infección puede reducirse vacunando al personal médico y paramédico, que podría diseminar la influenza al seguir trabajando mientras son portadores de infecciones leves, subclínicas o en periodo de incubación. Las personas que conviven con individuos de alto riesgo también deben vacunarse.

En tercer lugar, la vacuna debe administrarse a cualquier persona con deseos de disminuir el riesgo de adquirir la influenza, siempre y cuando no existan contraindicaciones. Las personas que tienen trabajos de interés comunitario merecen una consideración especial para ser vacunados y así reducir al mínimo

los trastornos en los servicios esenciales durante las epidemias. Las mujeres embarazadas con enfermedades que aumenten el riesgo de complicaciones por influenza deben recibir la vacuna.

Aunque los datos al respecto son limitados, los estudios sugieren que la influenza puede ser prolongada o grave en los individuos infectados por el VIH. Por ello es prudente vacunar a este grupo de pacientes, que pueden desarrollar una respuesta de anticuerpos con la vacuna de la influenza,²⁷ pero que tienen menos probabilidad de alcanzar títulos protectores de estos anticuerpos que las personas VIH-negativas. Las dosis de refuerzo de la vacuna no parecen aumentar la respuesta inmunológica.²⁸

También se debe considerar la vacunación en los viajeros internacionales. La influenza puede ocurrir en cualquier periodo del año en los trópicos y la actividad de la misma es mayor en el hemisferio sur desde abril hasta septiembre. Especialmente, las personas con alto riesgo deben recibir la vacuna antes del viaje.

La vacuna de la influenza no debe administrarse a individuos con hipersensibilidad al huevo. Aunque las infecciones leves de las vías respiratorias superiores no obligan a retrasar la vacunación, es mejor no administrar la vacuna de la influenza hasta que el paciente se haya recuperado. Las vacunas de la influenza y neumocócica pueden administrarse en forma simultánea cuando ambas son necesarias. Los niños no deben recibir la vacuna contra la influenza sino tres días antes o después de recibir la de la tosferina, aunque la primera sí puede aplicarse al mismo tiempo que otras inmunizaciones pediátricas de rutina, en este último caso es mejor aplicar las vacunas en sitios diferentes.

Las vacunas actuales contra la influenza producen pocos efectos colaterales.²⁹ En menos de un tercio de los receptores ocurre eritema e induración en el punto de inyección; estas reacciones leves se resuelven en periodos de 24 a 48 horas. En individuos que no habían estado expuestos previamente a los antígenos de la vacuna llegan a ocurrir mialgias y malestar general; estas reacciones comienzan de seis a 12 horas después y se resuelven a las 48 horas. La hipersensibilidad inmediata es rara, y aparece sobre todo en individuos que son muy alérgicos a las proteínas del huevo. Aunque la vacuna de la influenza puede deprimir la actividad del citocromo P₄₅₀ hepático, los pacientes que toman warfarina pueden recibir la vacuna con seguridad.³⁰ El síndrome de Guillain-Barré ocurrió en uno de cada 100,000 receptores de la vacuna de la influenza porcina en 1976, pero no se han observado complicaciones neurológicas con las vacunas posteriores contra la influenza.

Un estudio sobre donadores de sangre, con control de casos, demostró que la vacuna de la influenza puede causar pruebas serológicas falsas positivas para el VIH, el virus linfotrópico de células T tipo I (HTLV-I) y el virus de la hepatitis C.^{31,32} Entre los receptores de la vacuna en 1991-92 se desarrolló alrededor de 0.6 a 1.7 por ciento de pruebas de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA) positivas para uno o más de estos virus. Las pruebas de Western blot (para VIH o HTLV-I) o de inmunoblotting (para hepatitis C) fueron negativas o indeterminadas, y las pruebas de ELISA se negativizaron en la mayoría de los casos en un promedio 75 días. No es claro el mecanismo por el que sucede este fenómeno, pero quizá dependa de una respuesta inespecífica de IgM a la vacunación. Si es así, deben esperarse más resultados

falsos positivos después de la vacunación contra la influenza en 1996-97, y quizá después de otras vacunas.

Entre los nuevos métodos de inmunopprofilaxis contra la influenza se incluye el desarrollo de cepas de virus vivos atenuados para administración intranasal³³ y la administración simultánea de vacunas intranasales de virus vivos e intramusculares de virus inactivados, vacunas de virosomas y vacunas conjugadas con proteínas.^{35,36} La amantadina y la rimantadina, agentes quimioterápicos, deben usarse como complemento de la profilaxis de la influenza A, así como para la quimioterapia anti-influenza.

Inmunización contra sarampión, parotiditis y rubéola

INMUNIZACION CONTRA EL SARAMPION

La vacuna inactivada contra el sarampión fue introducida en 1963 y remplazada en 1967 por una vacuna con virus vivos atenuados. El efecto de la inmunización contra el sarampión fue notable. En los primeros 20 años de vacunación se calcula que se han prevenido 52 millones de casos de sarampión, 5,200 defunciones y 17,400 casos de retraso mental, con un ahorro económico neto de 5.1 billones de dólares.³⁷ Sin embargo, en 1989 el número de casos de sarampión comenzó a aumentar en los Estados Unidos, alcanzando 27,000 en 1990, con más de 60 fallecimientos. En respuesta al aumento de casos de sarampión, el Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos ha recomendado un nuevo esquema de inmunización de dos dosis,³⁸ en lugar del previo de una dosis. La primera de éstas debe administrarse a los 15 meses de edad en los niños que vivan en la mayor parte de los estados del país, pero a los 12 meses a los que vivan en áreas con altos porcentajes de transmisión del sarampión. La enfermedad intercurrente leve no altera la eficacia de la vacuna ni aumenta las reacciones adversas.³⁹ La segunda dosis debe aplicarse a los cuatro a seis años de edad, en el momento de entrar al jardín de niños o a la primaria.

Para proteger a los niños mayores y adolescentes, se recomienda que todos los individuos nacidos después de 1956 que fueron vacunados antes con vacuna contra el sarampión de virus vivos (al cumplir un año de edad o después) reciban una segunda dosis de vacuna, a menos que se demuestre que son inmunes a la enfermedad (i.e., hayan padecido sarampión diagnosticado por un médico, tengan evidencia serológica de inmunidad o hayan recibido dos dosis de vacuna después del año de edad). Los individuos que nacieron antes de 1957 pueden considerarse inmunes en virtud de haber adquirido la infección natural. Las personas nacidas durante 1957 o después y que nunca recibieron la vacuna, que recibieron la vacuna inactivada, que no conocen qué tipo de vacuna se les aplicó entre 1963 y 1967, o que recibieron la vacuna de virus vivos atenuados antes de cumplir un año de edad, deben considerarse no inmunizados y recibir dos dosis de vacuna con por lo menos un mes de separación entre ambas. Es importante estar seguros de la inmunización completa sobre todo en los estudiantes de secundaria y preparatoria, personal médico, viajeros internacionales y personas que viven en áreas en que ocurren epidemias de la enfermedad.

Un caso confirmado de sarampión en la comunidad constituye un brote. Las personas que no pueden

demostrar que son inmunes deben vacunarse de inmediato o salir del área hasta dos semanas después del inicio de la erupción cutánea en el último caso de sarampión. Todos los casos sospechosos deben ser notificados a las autoridades de salud pública.

En vista de que el sarampión puede ser especialmente grave en niños pequeños, se recomienda la vacunación para personas de seis meses de edad cuando exista la posibilidad de exposición (v.gr., durante un brote en la comunidad o antes de un viaje a zonas en donde el sarampión es endémico). Los niños vacunados antes de su primer cumpleaños deben ser revacunados a los 15 meses y después al entrar a la escuela.

La vacuna contra el sarampión está disponible sola, en combinación con la vacuna contra la rubéola, o como vacuna SPR (sarampión, parotiditis, rubéola). Para la inmunización de rutina, debe administrarse vacuna del sarampión en forma de SPR a todas las personas de 12 meses de edad o mayores. La vacuna DPT puede administrarse en forma simultánea. Si es posible, los niños menores de 12 meses deben recibir vacuna monovalente contra el sarampión, aunque puede administrárseles SPR. La vacuna SPR puede administrarse a niños mayores y adultos si éstos son susceptibles a contraer parotiditis o rubéola además del sarampión. No se han demostrado efectos adversos en individuos inmunizados previamente y que reciben estas vacunas.

La vacuna del sarampión está constituida por virus vivos atenuados, y preparada en cultivos de embrión de pollo. La cepa actual de la vacuna, Moraten, se ha atenuado aún más que la cepa original Edmonston B, y tiene menos efectos colaterales. Por lo menos el 95 por ciento de las personas vacunadas de 15 meses de edad o más desarrollan anticuerpos en títulos protectores.

La vacuna contra el sarampión es segura: se han administrado más de 170 millones de dosis en los Estados Unidos con muy pocas complicaciones graves. En cinco a 15 por ciento de los receptores de la vacuna se desarrolla fiebre cinco a 10 días después de la vacunación, lo mismo que una erupción transitoria en el cinco por ciento. La vacuna del sarampión puede causar reacciones locales en pacientes que han recibido antes la vacuna inactivada, y puede ocurrir fiebre alta y reacciones sistémicas en estos pacientes, aunque no son frecuentes. La encefalitis es una complicación muy rara de la vacuna contra el sarampión. Los padres con niños con historia familiar o personal de crisis convulsivas deben ser advertidos respecto al pequeño riesgo de convulsiones después de la administración de la vacuna, pero los beneficios de la misma sobrepasan este bajo riesgo. La panencefalitis esclerosante subaguda, una infección por virus lentos asociada con el sarampión, no se ha asociado con la vacuna. Mientras que el sarampión puede exacerbar la tuberculosis, no existen evidencias de que ocurra esta exacerbación con la vacunación. Debido a que la vacuna puede causar anergia transitoria, la prueba de tuberculina debe retrasarse hasta seis semanas después de la vacunación.

Las mujeres en edad reproductiva deben evitar el embarazo durante tres meses después de haber recibido la vacuna SPR, y no debe administrarse vacuna contra el sarampión a pacientes embarazadas o inmunosuprimidos; las personas con infección sintomática o asintomática por VIH constituyen una

excepción a esta norma.¹⁰ Aunque antes se evitaba la vacuna en personas con historia de hipersensibilidad al huevo, un estudio reciente encontró que la vacuna es segura en estos casos.⁴⁰ Los individuos con alergia sistémica a la neomicina no deben ser vacunados, porque la vacuna contiene pequeñas cantidades de este antibiótico. Los enfermos con infecciones moderadas o graves de las vías respiratorias superiores o enfermedades febriles deben recibir la vacuna sólo hasta que se hayan recuperado.

La vacuna del sarampión llega a proporcionar protección a los individuos susceptibles expuestos al sarampión si se aplica dentro de las primeras 72 horas después de la exposición. Cuando la vacuna está contraindicada, la globulina inmune puede proporcionar protección si se administra en los primeros seis días después de la exposición; la dosis recomendada es de 0.25 ml/kg de peso corporal (dosis máxima, 15 ml).

Parece que la vacunación contra el sarampión es segura en los individuos infectados por VIH, pero son frecuentes los fracasos en la vacunación. Debido a que el sarampión puede producir neumonía severa y muerte en estas personas, debe considerarse la inmunoglobulina para la profilaxis posexposición en individuos infectados con VIH que han sido expuestos a sarampión, sin tomar en cuenta su estado de inmunización.⁴¹

El esquema de dos dosis para la inmunización contra el sarampión y los esfuerzos para administrar la vacuna a los individuos susceptibles han sido muy eficaces. En los Estados Unidos el reporte de casos de sarampión cayó en forma histórica en 1993, pero un incremento del cuádruple de casos en 1994 enfatiza la necesidad de una vigilancia continua.⁴² En Finlandia se han eliminado el sarampión, la parotiditis y la rubéola por medio de un programa de vacunación de dos dosis, y se está logrando un progreso también muy importante en América.^{43,44}

INMUNIZACION CONTRA LA PAROTIDITIS

La vacuna de la parotiditis elaborada con virus vivos fue introducida en los Estados Unidos en 1967, remplazando a una vacuna más antigua elaborada con virus muertos, mucho menos eficaz. Desde 1967, los casos informados de parotiditis en Estados Unidos disminuyeron un 99 por ciento hasta una incidencia de alrededor de 1,600 casos al año.⁴⁵ Aunque la parotiditis afecta sobre todo a niños en edad escolar, el 35 por ciento de las infecciones ocurren en adolescentes y adultos. Un estudio serológico de reclutas militares sugirió que más del 15 por ciento de los adultos jóvenes en los Estados Unidos no están protegidos contra la enfermedad.⁴⁶ La mayoría de los pacientes con parotiditis se recuperan por completo, pero la posibilidad de complicaciones, como orquitis (que afecta al 20 por ciento de los varones), meningitis leve (que afecta al 15 por ciento de los pacientes) y, con menor frecuencia encefalitis, justifican ciertamente la inmunización de los individuos susceptibles.

La vacuna de la parotiditis consiste en un virus vivo atenuado, preparada en cultivos de embrión de pollo; la vacuna está disponible de forma aislada o como una combinación parotiditis-rubéola o

sarampión-parotiditis-rubéola. La SPR es la preparación de elección para la inmunización inicial de niños de 15 meses de edad y para individuos mayores susceptibles al sarampión y a la rubéola, así como a la parotiditis. No se producen efectos adversos relacionados con la administración de cualquiera de estas vacunas en individuos inmunizados previamente.

La vacuna de la parotiditis es eficaz al inducir la producción de anticuerpos en más del 97 por ciento de los individuos que la reciben y proporcionar protección clínica en el 95 por ciento.⁴⁷ La inmunización es duradera y no son necesarias dosis de esfuerzo. Se han administrado más de 84 millones de dosis en los Estados Unidos; los efectos colaterales de la vacuna de la parotiditis son poco frecuentes y consisten en reacciones alérgicas leves y, en raras ocasiones, parotiditis. Las reacciones del SNC relacionadas con la parotiditis son excepcionales, y ocurren más a menudo en personas que no están vacunadas que en individuos vacunados recientemente.

La vacuna de la parotiditis debe administrarse en forma rutinaria a los niños (como SPR) y considerarse en los individuos susceptibles, en especial adolescentes y adultos del sexo masculino. Por desgracia, no existen formas adecuadas para demostrar la susceptibilidad, las pruebas cutáneas contra la parotiditis no son seguras y las pruebas serológicas, aunque confiables, no se realizan en todos los laboratorios. Deberá considerarse la vacunación con SPR en personas nacidas después de 1956 que no tengan antecedentes de vacunación después de su primer cumpleaños y que no hayan padecido parotiditis diagnosticada por un médico. Aunque la parotiditis no es frecuente, ha constituido un problema en los hospitales,⁴⁸ lo que sugiere que puede ser importante vacunar al personal médico que no esté inmunizado. La recomendación actual consiste en que las dos dosis de vacuna SPR que se administran para controlar el sarampión ayudarán también a evitar la parotiditis.

La vacuna está contraindicada en mujeres embarazadas y personas con alergia importante a la neomicina. Del mismo modo que otras vacunas de virus vivos, ésta no debe administrarse en la mayoría de los pacientes inmunosuprimidos. Sin embargo, parece segura en niños infectados por VIH, y todos estos niños deben recibir la vacuna triple viral (SPR).

INMUNIZACION CONTRA LA RUBEOLA

Aunque en la mayoría de los casos la rubéola es una enfermedad leve, la rubéola congénita constituye una infección devastadora, y la principal meta de la inmunización contra la rubéola es la eliminación del síndrome congénito. En los Estados Unidos se reportan solo 200 casos de rubéola al año, y la rubéola congénita ha sido virtualmente eliminada.² Es necesario continuar los esfuerzos para inmunizar a los individuos susceptibles, en especial a las mujeres en edad reproductiva.

Varias vacunas de rubéola con virus vivos atenuados están disponibles desde 1969; la cepa de la vacuna actual (RA 27/3) se prepara en cultivos de células diploides humanas. La vacuna de la rubéola está disponible de forma aislada o en combinación con la vacuna de sarampión, parotiditis o de sarampión-parotiditis. La preparación SPR se recomienda para la inmunización rutinaria de niños de 15 meses de

edad y para individuos mayores susceptibles al sarampión y a la parotiditis, así como a la rubéola. No existen efectos adversos de estas vacunas en individuos previamente inmunes.

La vacuna de la rubéola estimula la producción de títulos de anticuerpos protectores en por lo menos el 95 por ciento de los receptores que se vacunan a los 12 meses de edad o más. La protección clínica perdura durante quince años en más del 90 por ciento, y tal vez sea permanente. De ahí que el antecedente demostrado de vacunación después del año de edad pueda tomarse como evidencia de inmunidad.⁴⁹ Aunque raro, el fracaso de la inmunización contra la rubéola puede reflejar una alteración inmunológica del huésped, que llega a relacionarse con un estado de portador del virus.⁵⁰ Algunos receptores de la vacuna eliminan intermitentemente pequeñas cantidades del virus por la faringe entre siete y 28 días después de la vacunación, pero no hay evidencia de que el virus de la vacuna sea transmisible y los contactos familiares de quienes reciben la vacuna no están en riesgo, incluyendo a las embarazadas.

Para 1982, se habían aplicado más de 118 millones de dosis de la vacuna contra la rubéola en Estados Unidos, con muy pocos efectos adversos serios. Hasta en el tres por ciento de los niños aparecen artralgias después de la vacunación, pero la artritis es rara. En comparación, más del 40 por ciento de los adultos que reciben la vacuna desarrollan artralgias y en más del 15 por ciento aparece artritis. Las parestesias y dolor en una extremidad son mucho menos frecuentes. Estas molestias, suelen aparecer de tres a 25 días después de la vacunación (promedio: ocho a 14 días) y persisten durante uno a 11 días (promedio: dos a cuatro días); las recurrencias son raras. La artropatía crónica es excepcional.⁵¹

Las mujeres adolescentes y adultas no deben recibir la vacuna de la rubéola a menos que puedan evitar el embarazo durante por lo menos tres meses después de la vacunación. Hasta 1987, los CDC habían recibido informes de 1,176 mujeres que recibieron la vacuna dentro de los primeros tres meses después de la concepción.⁵² Aun cuando está claro que la vacuna puede atravesar la placenta, la cepa actual RA 27/3 lo hizo en sólo el tres por ciento de las mujeres vacunadas en forma inadvertida durante el embarazo. Más importante aún es que no se detectó rubéola congénita en los niños de madres que recibieron la vacuna durante el embarazo. El ACIP considera que el riesgo de rubéola congénita causado por el virus de la vacuna de la rubéola es tan pequeño que resulta insignificante, y que la vacunación durante el embarazo o en los primeros tres meses antes de éste no es una razón suficiente para suspender el embarazo. De cualquier modo, el ACIP establece que el embarazo constituye una contraindicación para esta vacuna y que las mujeres que la reciben deben ser aconsejadas para evitar embarazarse durante los siguientes tres meses. Sin embargo, la paciente y su médico son quienes deben tomar la decisión final.⁵²

La vacuna de la rubéola se recomienda en adolescentes y adultos, salvo que existan evidencias de inmunidad. El diagnóstico clínico de rubéola no es inequívoco; la inmunidad puede establecerse mediante inmunización demostrada al año de edad o después, o por una prueba serológica positiva. La prueba de inhibición de hemaglutinación es la más utilizada, pero también se dispone de otras pruebas igualmente confiables. Todos los individuos susceptibles son candidatos a inmunización; sobre todo debe hacerse énfasis en las mujeres en edad reproductiva y en grupos de alto riesgo, como estudiantes,

personal militar, trabajadores de hospitales y viajeros internacionales. Sin embargo, la vacuna de la rubéola está contraindicada en las mujeres embarazadas y en los pacientes inmunocomprometidos. La alergia al huevo no es una contraindicación. Los individuos con alergia anafiláctica a la neomicina no deben recibir la vacuna de la rubéola, que contiene pequeñas cantidades de neomicina. Ni esta vacuna ni la globulina inmune evitarán la infección o suprimirán la viremia después de que un individuo susceptible se ha expuesto a la rubéola.

Inmunización contra la poliomielitis

Antes de la introducción de la vacuna de la polio en 1955, había más de 20,000 casos de poliomielitis paralítica al año en los Estados Unidos. Las campañas de vacunación en masa han sido muy eficaces: el último caso de polio indígena en los Estados Unidos ocurrió en 1979, y el último caso del hemisferio occidental ocurrió en 1991.⁵³ Se han hecho grandes progresos para poder eliminar la polio en todo el mundo, probablemente para el año 2000.⁵⁴

Existen dos tipos de vacuna para la poliomielitis: la vacuna oral (VPO), una vacuna de virus vivos atenuados, y la vacuna inactivada (VPI), constituida por virus muertos y que se administra por vía subcutánea. Ambas producen inmunidad contra los tres tipos de poliovirus en más del 95 por ciento de los receptores, y son muy seguras. La VPI fue introducida en los Estados Unidos en 1955, y en 1988 se autorizó el uso de una nueva forma de potencia reforzada (VPIr).⁵⁵ Sólo se requieren tres dosis de VPIr para la inmunización primaria, mientras que con la VPI anterior se necesitaban cuatro dosis. La VPO es la vacuna recomendada en los Estados Unidos para la inmunización de rutina en la niñez. La VPO tiene como ventajas su fácil administración y su inmunidad más rápida (una dosis es protectora en la mayoría de los receptores) y más duradera, pero produce casos raros de enfermedad paralítica. La VPO es excretada por los receptores, y puede diseminarse a los contactos intradomiciliarios por la ruta fecal-oral, inmunizándolos también. Esta propiedad de la vacuna brinda una ventaja importante porque la frecuencia de vacunación en los Estados Unidos es de menos de 70 por ciento. El porcentaje de seroconversión después de la VPO alcanza un 100 por ciento en los países industrializados, pero sólo el 70 por ciento en los países en desarrollo, quizá porque los patógenos intestinales interfieren con la respuesta inmunológica a la vacuna.⁵⁶

La VPIr de mayor potencia es la preferida para uso de rutina en los países en donde está inmunizado más del 90 por ciento de la población, como en algunos países del norte de Europa. Esta forma de VPI también es la de elección en los Estados Unidos para adultos y algunos otros individuos que requieren ser inmunizados contra la poliomielitis.

En la inmunización primaria de los niños se recomiendan tres dosis de VPO,⁹ estas dosis deben estar separadas cuando menos por seis semanas, pero se acostumbra aplicar la tercera dosis de ocho a doce meses después de la segunda, para coincidir con la inmunización de la difteria-tétanos-tosferina (DTP). Una dosis suplementaria de VPO puede administrarse cuando el niño ingresa en la escuela. Para la inmunización primaria se necesitan tres dosis de VPIr.⁶ Pueden administrarse también una dosis

suplementaria de VPIr al ingresar a la escuela.

En los Estados Unidos no se recomienda la inmunización de rutina en individuos mayores de 18 años. Debido al riesgo ligeramente aumentado de enfermedad paralítica, los adultos no inmunizados que necesitan protección deben recibir VPIr. En teoría, es prudente evitar la vacunación en mujeres embarazadas. Sin embargo, si se necesita brindar protección inmediata a una mujer embarazada, se recomienda la VPO.^{55,57} La vacuna oral está contraindicada en pacientes inmunosuprimidos y sus contactos familiares, incluyendo los niños; todos estos individuos deben recibir la VPIr si existe un riesgo importante de exposición. Los adultos no inmunizados que conviven con niños en el mismo hogar deben recibir, en teoría, al menos dos dosis de VPIr antes que la VPO se administre a los niños, sin embargo, ya que el riesgo de enfermedad paralítica en contactos adultos de receptores de la VPO es muy bajo, no es necesario retrasar la inmunización en la niñez debido al estado de inmunización del adulto. Debido a que más de 10,000 casos de polio se presentan cada año en todo el mundo, los viajeros adultos a áreas endémicas que nunca han sido inmunizados contra la polio deben recibir la VPI; no obstante, si es probable que la exposición ocurra dentro de cuatro semanas, puede darse una dosis única de VPO. Los adultos inmunizados con cualquiera de las vacunas pueden recibir una dosis suplementaria de VPO cuando el riesgo de exposición es elevado, como en casos de viajes a áreas endémicas o en ciertas situaciones de laboratorio o cuidados intensivos de salud.

La respuesta inmune a la VPO no es bloqueada por la administración concomitante de sangre, plasma o globulina inmune (como es el caso de otras vacunas con virus vivos), lo que quizá es una consecuencia de la vía de administración oral de esta vacuna.

Tanto la VPO como la VPI son muy seguras. No se han demostrado efectos colaterales serios con la VPI, aunque debido a la presencia de pequeñas cantidades de estreptomycin y neomicina, los individuos con hipersensibilidad anafiláctica a estos medicamentos no deben recibirla. En muy pocas ocasiones se ha relacionado la administración de VPO con polio paralítica. Desde 1973 hasta 1984 fueron distribuidas 274.1 millones de dosis de VPO en Estados Unidos, y sólo ocurrieron 85 casos de parálisis relacionada con la vacuna en individuos inmunocompetentes, receptores y contactos de la vacuna; un riesgo de sólo un caso por cada 3.22 millones de dosis.⁵⁸ Aunque los riesgos relacionados con la VPO son extraordinariamente bajos, deben discutirse con los candidatos a la vacunación o, en los niños, con sus familiares; la VPIr es una excelente alternativa.

Se ha desarrollado una nueva vacuna, combinación de VPIr con DTP. Cuando se pueda contar con ella, es probable que se convierta en la vacuna de elección para la inmunización primaria contra la polio en niños. Hasta entonces, puede recomendarse la administración secuencial de dos dosis de VPIr seguida de dos dosis de VPO para lograr las ventajas de ambas preparaciones.⁶⁰

Inmunización contra la hepatitis

En los Estados Unidos cerca de 300,000 individuos contraen la hepatitis B cada año; el 25 por ciento desarrollan ictericia clínica, el 5 por ciento necesitan hospitalización y el 0.1 por ciento mueren de hepatitis fulminante.^{61,62} Alrededor de un 10 por ciento de los pacientes que se recuperan clínicamente se convierten en portadores crónicos del virus de la hepatitis B. De los portadores, el 25 por ciento desarrolla hepatitis crónica, el 20 por ciento finalmente morirán de cirrosis y el 5 por ciento fallecen de carcinoma hepatocelular.⁶³ En Estados Unidos, el riesgo de adquirir la hepatitis B durante toda la vida en la población general es de un 5 por ciento, pero se aproxima al 100 por ciento en los grupos de alto riesgo.⁶¹ El problema es aún más grave en el resto del mundo, ya que se calcula que 200 millones de personas son portadores crónicos del virus de la hepatitis B. La vacuna de la hepatitis B es la única vacuna humana que ofrece protección contra la infección aguda, la enfermedad crónica grave y una forma de cáncer con gran mortalidad.

Vacuna recombinante contra la hepatitis B

Las dificultades asociadas con la producción de la vacuna inactivada contra la hepatitis B a partir del plasma de portadores crónicos, estimuló el desarrollo de una vacuna por medio de tecnología con ADN recombinante. En este proceso se infectan células levaduriformes por medio de vectores portadores del gen del antígeno de superficie de la hepatitis B (HB_sAg). El ADN recombinante dirige la producción de antígeno por las levaduras, éste se recupera a partir de homogeneizados de las levaduras y se purifica y estabiliza. La preparación no contiene partículas infecciosas, pero el HB_sAg induce una respuesta inmune en los receptores. Los estudios clínicos muestran que la vacuna es segura y que los receptores producen excelentes títulos de anticuerpos protectores.⁶⁴

En los Estados Unidos se han autorizado para uso general dos tipos de vacunas recombinantes: Recombivax HB, que contiene 10 µg de antígeno por dosis, y Engerix-B, que contiene 20 µg por dosis. Ambas dosis son eficaces, pero la de 20 µg causa protección más duradera⁶⁵ y puede ser preferible para individuos con posibilidad de menor respuesta por edad avanzada, obesidad, tabaquismo, inmunosupresión u otras condiciones.⁶⁶ Se requieren tres dosis de vacuna, la segunda un mes, y la tercera seis meses después, respectivamente, de la primera. Las inmunizaciones de tres semanas⁶⁷ y seis meses,⁶⁸ con refuerzos una vez por semana y una vez por mes, respectivamente, pueden lograr niveles de anticuerpos protectores más rápido, pero la duración de la inmunidad que se logra con estos esquemas no se ha evaluado aún. El volumen que se administra en cada ocasión varía con la edad: del nacimiento a los 10 años de edad, 0.25 ml; de los 11 a los 19 años, 0.5 ml; y de los 20 en adelante, 1 ml. Existe una forma especial de la vacuna que contiene 40 µg de antígeno/ml para usarse en pacientes adultos en programas de diálisis, que se administra en tres dosis de 1 ml de acuerdo con el esquema mencionado antes. La vacuna debe inyectarse en el músculo deltoides.

La vacuna recombinante parece ser eficaz cuando se administra por vía intradérmica o intramuscular en dosis bajas.^{69,70} La vacunación intradérmica puede reducir el costo del esquema de inmunización, pero

en la actualidad ambas formas de vacuna están autorizadas sólo para su administración intramuscular.⁷¹

En estudios comparativos, las vacunas de la hepatitis B (inactivada y recombinante) tuvieron la misma eficacia para proteger a los hijos de madres portadoras del virus de la hepatitis B.⁷² Aunque los estudios de eficacia en adultos no han sido terminados, las dos vacunas parecen producir títulos semejantes de anticuerpos.⁷³ Por desgracia, los individuos que presentan pobre respuesta de anticuerpos a la vacuna derivada del plasma también responden poco a la vacuna recombinante.⁷⁴ Los adictos a drogas intravenosas⁷⁵ y las personas infectadas por VIH tienen también respuestas subóptimas a la vacuna recombinante.⁷⁶ Este tipo de vacuna ha sustituido en gran medida a la vacuna previa.

Indicaciones clínicas de la vacunación contra la hepatitis B

La vacuna de la hepatitis B posee mejor relación de costo-beneficio en los grupos de alto riesgo. En los Estados Unidos los adictos a drogas intravenosas son el grupo con mayor riesgo de infección por hepatitis B.⁷⁷ Entre otros grupos de riesgo se encuentran los varones homosexuales, los presos, los residentes de instituciones para retrasados mentales, los contactos familiares y sexuales de portadores de hepatitis B, los pacientes sometidos a hemodiálisis (sólo la vacuna inactivada se ha probado en este grupo de pacientes), los receptores de concentrados de factores VIII o IX, los amortajadores y ciertos grupos étnicos como los esquimales de Alaska y los refugiados de Asia oriental y de la región del subsahara en Africa. Los hijos de padres refugiados tienen también mayor riesgo, y debe considerarse su vacunación.⁷⁸ Entre los norteamericanos, la hepatitis B es 4.4 veces más prevalente en negros que en blancos. El aumento en la prevalencia de este padecimiento entre los adolescentes, que quizá refleje la transmisión sexual del virus, es motivo de preocupación.⁷⁹

Los trabajadores de la salud que tienen contactos frecuente con sangre o sus derivados y otros líquidos corporales tienen también mayor riesgo de infección y deben ser vacunados; las vacunas contra la hepatitis B en estos individuos son seguras y eficaces.⁸⁰ Es necesario considerar la inmunización en cirujanos, dentistas e higienistas, patólogos, anestesiólogos, personal de banco de sangre y otros técnicos del laboratorio, miembros de las unidades de diálisis y de quirófano, tomadores de muestras, enfermeras y residentes.

La vacuna de la hepatitis B no ofrece beneficios a los portadores crónicos del virus (los pacientes cuya sangre es positiva para el HB_sAg), y tampoco es necesaria para las personas que ya son inmunes (cuya sangre contiene anticuerpos contra el HB_sAg [anti-HB_s]). Sin embargo, no se han comunicado efectos adversos con la administración de la vacuna a portadores o sujetos inmunes. Debido al precio de la vacuna, es probable que la mayoría de los pacientes prefiera la determinación de antígenos y anticuerpos circulantes antes de la vacunación. Sin embargo, como política pública, la detección serológica tiene una buena relación costo-beneficio sólo en poblaciones con alta prevalencia de infección previa, como en varones homosexuales y drogadictos. Para grupos con una frecuencia de infección previa esperada entre ocho y 20 por ciento, como en los trabajadores de la salud, la determinación tiene una relación costo-

beneficio limítrofe.⁶¹

Aunque la vacunación contra la hepatitis B no resulta benéfica para los portadores crónicos, puede utilizarse junto con la inmunoglobulina contra la hepatitis B (IGHB) como medida profiláctica después de la exposición perinatal, sexual, percutánea o permucosa (ver adelante). La inmunización pasiva no interfiere con la respuesta inmune activa a la vacuna, y la IGHB confiere protección hasta que los títulos de anticuerpos del receptor de la vacuna alcanzan niveles protectores.⁸¹ El uso de la vacuna de la hepatitis B junto con la IGHB ha demostrado una eficacia de cerca del 90 por ciento en la prevención del estado de portador crónico.

En los Estados Unidos, se calcula que cada año nacen 16,500 niños de mujeres HB_sAg positivas y alrededor de 3,500 de éstos se convierten en portadores crónicos; por consiguiente, se recomienda la detección en todas las mujeres embarazadas.⁸² Las mujeres con alto riesgo de infección por hepatitis B que resultan seronegativas en el escrutinio pueden volver a examinarse en etapas posteriores del embarazo. Los hijos de mujeres HB_sAg positivas deben recibir la vacuna de la hepatitis B y la IGHB para prevenir el estado de portador crónico. En un programa de inmunización masiva en Taiwan, la combinación de la vacuna de la hepatitis B y la inmunoglobulina contra la hepatitis B fue extremadamente eficaz en la prevención de la transmisión perinatal.⁸³ La administración de la vacuna sin la IGHB también confiere protección a los recién nacidos de madres seropositivas.⁸⁴

Los niveles de anticuerpos disminuyen paulatinamente con el tiempo en las personas que reciben la vacuna de la hepatitis B. Después de cinco años, cerca de una tercera parte de los adultos sanos que en un principio respondieron a la vacuna tendrán niveles de anticuerpos muy bajos. Sin embargo, no se ha esclarecido si estos niveles bajos indican susceptibilidad a la infección, y no se ha determinado la necesidad de aplicar dosis de refuerzo de la vacuna.⁸⁵

La revacunación produce títulos de anticuerpos en sólo 18 a 25 por ciento de los individuos que no respondieron a la inmunización inicial con la vacuna de la hepatitis B.⁸⁶ Sin embargo, un estudio pequeño de revacunación intradérmica encontró que el 97 por ciento de los individuos que no respondieron a la primera inmunización desarrollaron anticuerpos en títulos protectores.⁸⁷ Hasta que no existan más datos, quizá la mejor manera de tratar a los individuos que no responden sea por medio de un refuerzo intramuscular, si no se alcanzan títulos protectores con éste, se administrarán dos dosis más. Este método repite en realidad el esquema de inmunización primaria.

Directrices para el uso futuro de la vacuna de la hepatitis B

Aunque desde 1982 se cuenta con una vacuna eficaz contra el virus de la hepatitis B, la incidencia estimada de esta infección actualmente ha aumentado de 55 casos por 100,000 habitantes en 1981 a 63 casos por 100,000 habitantes en 1987.⁸⁸ El fracaso para lograr una respuesta adecuada de anticuerpos representa sólo un pequeño porcentaje de estos casos. Está claro que el principal problema ha sido la

inadecuada disponibilidad de la vacuna en una parte importante de la población vulnerable. En proyectos de demostración de vacunación masiva se redujo la incidencia en grupos de alto riesgo de 5,000 a 45 casos por 100,000 habitantes.⁸⁹

Los cambios que han ocurrido en los Estados Unidos en la epidemiología de la infección por virus de la hepatitis B enfatizan la necesidad de nuevas estrategias de vacunación. En los últimos años ha existido una reducción en el porcentaje de casos atribuibles a actividad homosexual y a actividades de cuidados de la salud, y un aumento en el porcentaje de casos debido al abuso de drogas y a exposición heterosexual.⁹⁰ Deben intensificarse los esfuerzos para identificar e inmunizar a los individuos con alto riesgo para este padecimiento. En el 30 a 40 por ciento de los pacientes no se identifican factores de riesgo para hepatitis B, y muchos de estos pacientes pertenecen a grupos de minorías. Debido a que es difícil administrar la vacuna a los adultos vulnerables, se ha recomendado la vacunación universal de los niños a edad temprana o entre los 11 y los 12 años de edad.⁹¹

Deben continuarse los esfuerzos para mejorar la eficacia de la vacuna. Por ejemplo, la administración de la vacuna en intervalos de 0, 1 y 12 meses parece desarrollar títulos de anticuerpos más altos que los intervalos recomendados en la actualidad de 0, 1 y 6 meses.⁹²

Inmunoglobulina contra la hepatitis B

La profilaxis posexposición para prevenir la hepatitis B debe considerarse en tres circunstancias: exposición perinatal de un recién nacido hijo de una portadora, exposición accidental a través de mucosas o percutánea con sangre positiva para el HB_sAg, o exposición sexual a un portador de hepatitis B.⁶¹ Cuando en 1977 se contó con la inmunoglobulina contra hepatitis B (IGHB), el esquema de profilaxis recomendado incluía dos dosis, la primera tan pronto como fuera posible después de la exposición y la segunda un mes más tarde. Más adelante se alcanzaron excelentes resultados en niños combinando una dosis de IGHB con una serie de tres dosis de vacuna contra la hepatitis B.⁹³ A pesar de carecer de estudios prospectivos, en la actualidad se recomienda un esquema combinado para los adultos que requieren profilaxis posexposición, ya sea por exposición perinatal o sexual [ver tabla 3] o después de una exposición percutánea o mucosa [ver tabla 4].⁶² Este régimen cuesta menos que las dos dosis de IGHB.

Tabla 3 Recomendaciones para la profilaxis contra la hepatitis B después de la exposición perinatal o sexual

Exposición	Inmunoglobulina contra hepatitis B		Vacuna	
	Dosis	Esquema recomendado	Dosis	Tiempo recomendado
Perinatal	0.5 ml I.M.	Dentro de las primeras 12 horas del nacimiento,* repetir al mes y 6 meses	0.5 ml (5 µg) I.M	Dentro de las primeras 12 horas del nacimiento
Sexual	0.06 ml/kg I.M.	Dentro de los primeros 7 días del contacto sexual,* repetir al mes y 6 meses	1.0 ml (10 µg) I.M. ⁺⁺	Dentro de las primeras 24 ⁺ horas del contacto sexual

* La primera dosis debe administrarse al mismo tiempo que la dosis de la inmunoglobulina de la hepatitis B (IGHB), pero en puntos separados.

⁺ Si el contacto sexual ocurrió entre heterosexuales y la vacuna no se administró, debe darse una segunda dosis de IGHB si el paciente índice permanece positivo para el HB_sAg tres meses después de la detección y si el contacto sexual se repite. No son necesarias dosis adicionales de IGHB en contactos heterosexuales y homosexuales que recibieron la vacuna.

⁺⁺ Dosis recomendada para personas ³ 20 años, para ≥20 años ver el texto. Se recomienda la vacuna para varones homosexuales activos y para heterosexuales con exposición repetida a portadores crónicos del virus de la hepatitis B (VHB), pero es opcional para contactos heterosexuales de personas con infección aguda por VHB.

Si no se cuenta con IGHB después de un piquete con aguja o una exposición ocular o mucosa con sangre que se sabe contiene antígeno de la hepatitis B, debe administrarse inmunoglobulina (gama globulina almacenada) en dosis de 0.06 ml/kg, o una dosis promedio de 5 ml en los adultos. Si se cuenta con IGHB dentro de las primeras 24 horas, ésta se administra según el esquema [ver tabla 4].⁶² Aunque los preparados iniciales de inmunoglobulina contenía poca actividad anti-HB_sAg, los lotes actuales tienen títulos importantes. Cuando se desconoce el estado de HB_sAg en sangre, el individuo expuesto debe recibir globulina inmune mientras que se realiza la determinación de HB_sAg; posteriormente, si el resultado es positivo, pueden seguirse las recomendaciones de profilaxis.

Tabla 4 Recomendaciones para la profilaxis contra la hepatitis B después de la exposición cutánea y mucosa

Exposición	Estado de vacunación de la hepatitis B de la persona expuesta	
	No vacunada	Vacunada
Contacto conocido positivo para HB _s Ag	Dar inmediatamente una dosis única de IGHB* Iniciar esquema de vacunación de la HB*	Determinar en la persona expuesta anti-HBsAg; si los anticuerpos son inadecuados,++ dar una dosis única de IGHB* inmediatamente, más una dosis de refuerzo de vacuna contra la HB
Contacto conocido: Alto riesgo de que el contacto sea HB _s Ag-positivo	Iniciar esquema de vacunación de la HB+ Determinar HB _s Ag en el contacto; si es positivo, dar una dosis única de IGHB* dentro de los primeros 7 días de la exposición	Buscar HB _s Ag, en el contacto sólo cuando la persona expuesta no responde a la vacuna; si el contacto es HB _s Ag positivo, dar una dosis única de IGHB* inmediatamente, más dosis de refuerzo de vacuna HB
Bajo riesgo de que el contacto sea HB _s Ag-positivo	Iniciar esquemas de vacunación de la HB+	No es necesaria la profilaxis ni la detección
Contacto desconocido	Iniciar esquema de vacunación de la HB+	No es necesaria la profilaxis ni la detección

* La dosis de IGHB es de 0.06 ml/kg I.M.

+ La primera debe administrarse dentro de los primeros siete días después de la exposición, en sitios separado de la IGHB; la segunda y tercera dosis, uno y 6 meses más tarde.

++ Menos de 10 unidades de relación de muestra por radioinmunoensayo; negativo por ensayo inmunoenzimático.

La profilaxis contra la hepatitis B no es necesaria en individuos con anticuerpos anti-HB_s; la inmunización con vacuna de la hepatitis B es una evidencia de inmunidad.

INMUNIZACION CONTRA LA HEPATITIS A

La hepatitis A se transmite principalmente por vía fecal-oral. Mientras que la transmisión de persona a persona como consecuencia del contacto estrecho es más frecuente, los brotes de un origen común pueden resultar de la contaminación del agua y alimentos. La enfermedad clínica se inicia después de un

periodo de incubación de 15 a 50 días. El riesgo de transmisión es más elevado durante las dos semanas previas al inicio de la ictericia; no se han demostrado portadores prolongados del virus de hepatitis A en la sangre o materia fecal.

La inmunoglobulina (2 ml o 0.02 ml/kg en una sola dosis intramuscular) puede prevenir la hepatitis A cuando se administra antes de la exposición o en las fases tempranas del periodo de incubación.^{60,94} El tratamiento no es eficaz después de más de dos semanas de la exposición. Los individuos que viajan a zonas endémicas deben recibir la inmunoglobulina antes de partir. Para viajes no mayores de tres meses la dosis única es suficiente, para viajes más prolongados debe aplicarse 0.06 ml/kg cada cinco meses. La profilaxis posexposición está indicada siempre que exista la posibilidad de transmisión, como en las guarderías e instituciones de custodia. También está indicada en los contactos familiares y sexuales de pacientes infectados, colaboradores de personas que manipulan alimentos infectados y en individuos expuestos durante un brote de una fuente común. La profilaxis no está indicada para exposiciones menos intensas, como compañeros de clase, compañeros de trabajo o trabajadores de la salud que atienden un caso índice. Los individuos que se recuperan de la hepatitis A adquieren inmunidad durante toda la vida y no necesitan recibir profilaxis con globulina inmune en caso de reexposición.

Las pruebas serológicas deben emplearse para documentar el diagnóstico de hepatitis A en un caso índice. Sin embargo, no se recomienda antes de la profilaxis con globulina inmune en contactos que han estado expuestos, ya que son más caras que la globulina inmune y retrasarían su administración. En la profilaxis posexposición se aplica una dosis única intramuscular de 0.02 mg/kg de globulina inmune tan pronto como sea posible después de la exposición.⁶¹

Los estudios clínicos con la vacuna inactivada de hepatitis A comenzaron en 1988. En cinco años se habían administrado más de 120,000 dosis en 27 países.⁹⁵ Los resultados de más de 100 estudios demuestran que la vacuna es segura y muy inmunogénica en todos los grupos de edad. En los receptores sanos, las tasas de seroconversión alcanzan el 100 por ciento al mes de la inmunización primaria.⁹⁶

Los huéspedes inmunosuprimidos toleran bien la vacuna inactivada, pero solo el 75 por ciento de los receptores VIH positivos alcanzan niveles de anticuerpos protectores después de la vacunación.⁹⁵ La inmunización primaria produce protección duradera: se mantiene la eficacia clínica por lo menos un año,⁹⁷ y niveles protectores de anticuerpos por lo menos durante tres años. Puede esperarse que una dosis de refuerzo produzca niveles de anticuerpos que se mantengan durante 20 años o más.

La primera vacuna contra la hepatitis A, Havrix, fue autorizada en los Estados Unidos en 1995. La inmunización primaria para los adultos consiste en una sola dosis de 1 ml que contiene 1,440 U. EL. (unidades ELISA) administrada por vía intramuscular en el músculo deltoides. En los niños entre dos y 18 años de edad se administran dos dosis de 0.5 ml que contienen 360 U. EL. con un mes de diferencia. Los individuos que requieren protección prolongada deben recibir una dosis de refuerzo seis a 12 meses después de la primera vacuna. Los individuos inmunosuprimidos también requieren dosis de refuerzo.

Debido a la protección duradera y a la buena aceptación de los pacientes, es de esperarse que la inmunización activa con vacuna contra la hepatitis A remplace la protección pasiva con inmunoglobulina, excepto para la profilaxis posexposición.

INMUNIZACION CONTRA OTROS TIPOS DE HEPATITIS VIRAL

Es muy probable que la mayoría de los casos de hepatitis no-A no-B notificados antes en la literatura fueran causados por el virus tipo C o el virus tipo E. El primero es la principal causa de hepatitis postransfusión, y el virus tipo E origina con frecuencia hepatitis epidémica en los países en vías de desarrollo. Existen pruebas serológicas para diagnosticar hepatitis C, pero el papel de la profilaxis es incierto. Un estudio de revaloración de la inmunoglobulina realizado en soldados norteamericanos que vivían en Corea entre 1967 y 1970 sugiere que la inmunización preexposición con inmunoglobulina es capaz de prevenir la hepatitis tipo C, lo mismo que la tipo A y la tipo B.⁹⁴ Hasta que no existan datos diferentes, está justificado administrar inmunoglobulina en dosis de 0.06 ml/kg. La inmunoglobulina no parece ser eficaz para tratar a la hepatitis E.

Con menos frecuencia la hepatitis es causada por el virus tipo D. Sin embargo, la vacunación exitosa contra la hepatitis B previene también la hepatitis D. Otras causas de hepatitis viral incluyen el virus Epstein-Barr, el citomegalovirus y, en huéspedes inmunosuprimidos, el herpes simple y el virus varicela-zoster.

Se ha empleado el interferón alfa para tratar la hepatitis activa crónica causada por virus tipo C o tipo B.

Inmunización contra la rabia

Gracias a la vacunación de los animales domésticos la rabia humana es muy poco frecuente en los Estados Unidos, solo se reportaron 33 casos de rabia humana en este país entre 1977 y 1994, pero seis de estos casos fatales ocurrieron en 1994.⁹⁸ Sin embargo, al parecer ha aumentado la rabia en animales salvajes, en especial en mapaches, murciélagos y mofetas. En otras partes del mundo los perros siguen siendo la principal causa de rabia humana.⁹⁹ En Estados Unidos los casos importados son más frecuentes que los internos, y el inicio de los síntomas puede ocurrir después de periodos de incubación hasta de cuatro años.¹⁰⁰

Alrededor de 18,000 individuos reciben profilaxis posexposición en los Estados Unidos cada año.¹⁰¹ La eficacia de la inmunización contra esta enfermedad mejoró en forma notable y ha disminuido en toxicidad desde la introducción en 1980 de las vacunas inactivadas cultivadas en células diploides humanas (VCDH). En 1988 se autorizó el uso de una vacuna inactivada contra la rabia, derivada de líneas celulares pulmonares de fetos de monos rhesus.¹⁰² Esta vacuna adsorbida (VAR) parece comparable a la VCDH en eficacia y seguridad, y sus esquemas de administración son idénticos. La inmunoglobulina antirrábica (IGR) también es importante en la profilaxis posexposición.

La inmunización preexposición está indicada en grupos de alto riesgo, incluyendo veterinarios, personas que manejan animales, cazadores, espeleólogos, trabajadores de laboratorio y personas que viven en o visitan países en donde el riesgo de adquirir rabia es alto. La inmunización previa a la exposición consiste en la administración de 1.0 ml por vía intramuscular de VCDH o VAR, o de la administración de tres dosis de 0.1 ml de VCDH por vía intradérmica los días 0, 7 y 21 o 28.^{102,103} La VAR no debe administrarse por vía intradérmica, y la VCDH tampoco en las personas que reciben cloroquina o como profilaxis posexposición (ver adelante).¹⁰⁴ Aunque no se sabe qué efecto tiene el agente antipalúdico mefloquina sobre la respuesta inmunológica a la VCDH intradérmica, parece prudente evitar la vía intradérmica en los pacientes que reciben mefloquina. Si el riesgo de exposición es continuo, se deben realizar pruebas serológicas con intervalos de seis meses a dos años y aplicar dosis de refuerzo si los títulos disminuyen a menos de 1:5. La inmunización preexposición no elimina la necesidad de aplicar una profilaxis inmediata posexposición, pero sí disminuye la duración del esquema. Los individuos totalmente inmunizados y expuestos a situaciones con riesgo de transmisión de rabia deben recibir una dosis de VCDH o VAR en forma inmediata y una segunda dosis tres días después. La IGR no es necesaria, pero el cuidado de la herida sí es indispensable.

Las indicaciones de la profilaxis posexposición dependen de tres factores: la especie del animal implicado, el tipo de exposición y las circunstancias [ver tabla 5].^{104,105} En los Estados Unidos, los animales silvestres carnívoros y los murciélagos representan un riesgo mucho mayor que los perros y gatos domésticos; no se conocen casos de rabia humana en este país producidos por roedores y conejos, aunque las marmotas tienen alto porcentaje de infección. Las mordeduras y la exposición de abrasiones, heridas y mucosas a la saliva potencialmente infectada son mucho más peligrosos que la exposición no penetrante. Los ataques de los animales sin ser provocados son de mayor preocupación que los ataques provocados, y los ataques durante el día de especies que normalmente son activas durante la noche son más preocupantes que los ataques nocturnos.

Tabla 5 Guía para la profilaxis contra la rabia posexposición

	<i>Especies animales</i>	<i>Estado del animal en el momento del ataque</i>	<i>Tratamiento de la persona expuesta *</i>
Doméstico	Perro, gato	Con buena salud y disponible para observación durante 10 días Rabioso o con sospecha de rabia Desconocido (escapó)	Ninguno, a menos que el animal desarrolle rabia [†] IGR [‡] y VCDH o VAR Consultar a las autoridades de salud pública. Si está indicado el tratamiento, administrar IGR [‡] y VCDH o VAR.
Silvestre	Mofeta, murciélago, coyote, mapache, lince, otros carnívoros, marmota	Considérese como rabioso, a menos que el área geográfica esté libre de rabia o se demuestre lo contrario por pruebas de laboratorio [§]	IGR [‡] y VCDH o VAR
Otros	Ganado, roedores, lagomorfos (conejos y liebres)	Hacer las consideraciones de forma individual. Debe consultarse a las autoridades de salud pública local y estatal acerca de la necesidad de profilaxis contra la rabia. Las mordeduras de ardillas, hamsters, cobayos, gerbos, especies de ardillas, ratas, ratones, otros roedores, conejos y liebres casi nunca requieren profilaxis antirrábica.	

* Todas las mordeduras y heridas deben limpiarse inmediatamente con agua y jabón. Si está indicado el tratamiento antirrábico, debe administrarse, tan pronto como sea posible, la inmunoglobulina contra la rabia (IGR) y la vacuna antirrábica de células diploides humanas (VCDH) o la vacuna absorbida (VAR), sin importar el intervalo después de la exposición. Las reacciones locales a las vacunas son frecuentes y no contraindican la continuación del tratamiento. Suspender la vacuna si las pruebas de anticuerpo fluorescente del animal son egativas.

† Durante el periodo de vigilancia habitual de 10 días, comenzar el tratamiento con IGR y VCDH al primer signo de rabia en un perro o gato que ha mordido a alguien. El animal sintomático debe sacrificarse inmediatamente y estudiarse.

‡ No usar más de la dosis recomendada.

§ El animal debe sacrificarse y estudiarse tan pronto como sea posible. No se recomienda mantenerlo en observación.

Todas las heridas deben limpiarse de inmediato y en forma cuidadosa con agua y jabón. Cuando está indicado, la profilaxis posexposición contra la rabia debe iniciarse lo más rápido posible. Se administran cinco dosis de 1 ml de VCDH o de VAR por vía intramuscular los días 0, 3, 7 14 y 28. La vacuna debe

aplicarse en el músculo deltoides en adultos y niños, y en la región anterolateral del muslo en los lactantes. La IGR también es muy importante; la dosis recomendada es de 20 UI/kg, y cuando es posible anatómicamente, la mitad de la dosis se infiltra alrededor de la herida y el resto por vía intramuscular. En vista de que la IGR puede bloquear la respuesta inmunológica a la VCDH o a la VAR, no deben administrarse dosis mayores a las recomendadas. La vacuna contra la rabia y la IGR deben administrarse en extremidades diferentes y nunca deben mezclarse en la misma jeringa. La vacuna antirrábica y la IGR se aplicarán en extremidades diferentes y nunca mezcladas en la misma jeringa. Cuando una persona vacunada previamente con VCDH o VAR se expone a la rabia no es necesaria la IGR, y sólo se administran dosis de 1 ml de VCDH o VAR los días 0 y 3.

La VCDH y la VAR son muy eficaces. Debido a que virtualmente todos los individuos inmunocompetentes que completan el esquema de cinco dosis producen títulos aceptables de anticuerpos, no son necesarias las pruebas serológicas después del tratamiento, ni las dosis de refuerzo.¹⁰⁶ Pueden ocurrir fracasos en la profilaxis, pero son raros.¹⁰⁷

La VCDH es muy segura. Las reacciones locales en el punto de inyección son frecuentes, pero pasajeras. En el 25 por ciento de los receptores aparecen síntomas generales leves como cefalea, náusea y mareo. En cuatro casos aparecieron reacciones neurológicas transitorias y autolimitadas con la VCDH. En los primeros cuatro años de uso de la vacuna en los Estados Unidos se distribuyeron 400,000 dosis, registrándose 108 reacciones alérgicas, desde urticaria hasta anafilaxia.¹⁰⁸ No se han atribuido secuelas permanentes o funcionales a la VCDH, y esta vacuna fue segura y eficaz cuando se administró a una mujer embarazada con exposición confirmada a la rabia.¹⁰⁹ Al parecer la VAR también es muy segura, pero los datos al respecto son aún limitados.

Puede obtenerse información adicional acerca de la profilaxis antirrábica en los departamentos de salud estatales o en los CDC de los EUA (en días hábiles: 404 639-3311; noches y fines de semana: 404 639-2888).

Inmunización contra las infecciones por virus varicela-zoster

A principios de la década de los 70 se desarrolló en Japón una vacuna contra la varicela formada por virus vivos atenuados.¹¹⁰ Prácticamente todos los niños sanos producen anticuerpos después de una dosis única,¹¹¹ y la respuesta inmune persiste por lo menos durante seis años en la mayoría de estos niños.¹¹² La eficacia protectora se aproxima a 100 por ciento en los estudios clínicos.¹¹³ En estudios de adultos sanos¹¹⁴ y niños leucémicos que fueron vacunados cuando estaban en etapa de remisión,¹¹⁵ la vacuna fue eficaz para prevenir la aparición de la varicela, y la infección fue muy leve en los receptores de la vacuna que desarrollaron posteriormente la enfermedad. El principal efecto colateral es un exantema que ocurre en el 10 por ciento de los pacientes inmunosuprimidos, pero que es menos frecuente en los niños sanos. La cepa atenuada de la vacuna puede ser transmitida de los pacientes inmunosuprimidos que presentan el exantema a los contactos intradomiciliarios no inmunizados,¹¹⁶ pero no parece transmitirse de receptores sanos a contactos familiares inmunosuprimidos.¹¹⁷ Además, la cepa de la vacuna puede persistir en forma

latente y reactivarse más tarde como herpes zoster.¹¹⁸ También se ha comunicado un caso de herpes causado por una cepa no controlada del virus de la varicela-zoster en un receptor de la vacuna.¹¹⁹ Sin embargo, la incidencia de herpes zoster no es mayor después de la vacunación contra la varicela que después de la infección natural.¹²⁰

En 1995 se autorizó en Estados Unidos una vacuna contra la varicela elaborada con virus vivos atenuados, Varivax, para usarse en personas mayores de 12 meses.¹²¹ Puede esperarse que la vacunación rutinaria de los niños sanos prevenga el 94 por ciento de todos los casos de varicela, y se considera que tiene buena relación costo-eficacia.¹²² La dosis recomendada para los niños susceptibles de uno a 12 años de edad es de 0.5 ml administrados por vía subcutánea. Cuando se indica la vacuna en individuos de mayor edad debe administrarse una segunda dosis de 0.5 ml cuatro a ocho semanas después de la primera. Incluso sin historia de varicela, la mayoría de los adultos son inmunes, aunque debe considerarse la vacunación para los que no lo son. La vacuna no debe administrarse a personas embarazadas o inmunosuprimidas.

La inmunoglobulina contra varicela-zoster (IGVZ) puede salvar la vida a pacientes inmunosuprimidos o recién nacidos expuestos a la varicela o herpes-zoster.¹²³ Antes sólo estaba disponible después de una revisión individual de cada caso, pero en la actualidad la IGVZ se obtiene en centros de distribución de la Cruz Roja norteamericana mediante solicitud médica. Sin embargo, debido a que el suministro está limitado, la IGVZ debe utilizarse solamente cuando está indicada (ver adelante). Además, es cara, ya que la dosis máxima en adultos tiene un valor aproximado de 375 dólares estadounidenses.

Tanto en individuos normales como en pacientes inmunosuprimidos (con excepción de receptores de trasplante de médula ósea), el antecedente de varicela es indicativo de inmunidad, por lo que no es necesaria la IGVZ. En ausencia de tal antecedente, los niños y adultos inmunosuprimidos (incluyendo los receptores de trasplante de médula ósea) deben considerarse susceptibles. Si estos individuos están expuestos de manera importante a la varicela-zoster (contactos familiares, compañeros de juego, contactos de hospitales), debe administrarse IGVZ tan pronto como sea posible; su eficacia no está completamente evaluada cuando se administra después de 96 horas de exposición. La IGVZ también está indicada en recién nacidos de madres que desarrollaron varicela cinco días antes o dos días después del parto. La dosis recomendada es de 12.5 U/kg administrada por vía intramuscular con un mínimo de 125 U y un máximo de 625 U. La varicela puede ser grave en adultos sanos. Aun cuando carezcan del antecedente de infección previa, la mayoría de los adultos son inmunes; el antecedente de varicela en un niño o hermano más joven por lo general indica inmunidad. Las pruebas serológicas pueden emplearse para documentar la inmunidad, pero no están muy disponibles. La administración de IGVZ puede considerarse en situaciones individuales en adultos sanos que parecen ser susceptibles a la varicela y hayan sufrido una exposición importante al virus. Sin embargo, la administración indiscriminada de IGVZ agotaría rápidamente el suministro de ésta.

También se utiliza el aciclovir para tratar las infecciones por virus varicela-zoster.

VACUNA CONTRA LA ENCEFALITIS JAPONESA

La encefalitis japonesa se presenta en todo el sureste de Asia, y se han notificado casos de viajeros norteamericanos que estuvieron en esa región. El porcentaje de mortalidad varía entre 10 a 50 por ciento. Las personas que viajen y tengan riesgo de exposición deben recibir tres dosis de vacuna inactivada contra la encefalitis japonesa. Las personas que pasan un mes o más en áreas rurales endémicas durante la estación de transmisión del virus son las que se encuentran en mayor riesgo.¹²⁴ En alrededor de una de cada 1,000 personas que reciben la vacuna se presentan reacciones alérgicas, incluyendo urticaria, angioedema y anafilaxia.¹²⁵ También son importantes las precauciones para evitar la exposición a los mosquitos vectores.

INMUNOBIOLOGICOS VIRALES ESPECIALIZADOS

Diversas vacunas virales e inmunoglobulinas están disponibles para necesidades especiales. La aplicación profiláctica de inmunoglobulina contra citomegalovirus (IGCMV) parece prometedora para prevenir infecciones por este virus en receptores de trasplante renal,¹²⁶ de médula ósea,¹²⁷ y cardiaco,¹²⁸ que son seronegativos para el virus. Existe un suministro limitado de IGCMV que se solicita en EUA a los *Massachusetts Public Health Biologic Laboratories* (617-983-6425) y a la *Northeast Regional American Red Cross* (617-461-0891). La prevención de la infección por CMV utilizando vacunas preparadas a partir de la cepa atenuada Towne también ha dado resultados alentadores.¹²⁹

Bibliografía

1. Certification of poliomyelitis eradication-the Americas, 1994. MMWR 43:719, 1994
2. Reported vaccine-preventable diseases-United States, 1993, and the childhood immunization initiative. MMWR 43:57, 1994
3. Zell ER, Dietz V, Stevenson J, et al: Low vaccination levels of US preschool and school-age children: retrospective assessments of vaccination coverage, 1991-1992. JAMA 271:833, 1994
4. LaForce FM: Immunizations, immunoprophylaxis, and chemoprophylaxis to prevent selected infections. US Preventive Services Task Force. JAMA 257:2464, 1987

5. Gergen PJ, McQuillan GM, Kiely M, et al: A population-based serologic survey of immunity to tetanus in the United States. *N Engl J Med* 332:761, 1995
6. Public health burden of vaccine-preventable diseases among adults: standards for adult immunization practice. *MMWR* 39:725, 1990
7. Gardner P, Schaffner W: Immunization of adults. *N Engl J Med* 328:1252, 1993
8. National Childhood Vaccine Injury Act: Requirements for permanent vaccination records and for reporting of selected events after vaccination. *MMWR* 37:197, 1988
9. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): General recommendations on immunization. *MMWR* 43:1, 1994
10. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): Use of vaccines and immune globulins in persons with altered immunocompetence. *MMWR* 42:1, 1993
11. Gardner P, Eickhoff T, Poland GA, et al: Adult immunizations. *Ann Intern Med* 124:35, 1996
12. Somani J, Larson RA: Reimmunization after allogeneic bone marrow transplantation (review). *Am J Med* 98:389, 1995
13. Hilton E, Singer C, Kozarsky P, et al: Status of immunity to tetanus, measles, mumps, rubella, and polio among U.S. travelers. *Ann Intern Med* 115:32, 1991
14. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP): *Haemophilus b* conjugate vaccines for prevention of *Haemophilus influenzae* type b disease among infants and children two months of age and older. *MMWR* 40(RR-1):1, 1991
15. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP): Hepatitis B virus: a comprehensive strategy for eliminating transmission in the United States through universal childhood vaccination. *MMWR*

40(RR-13):1, 1991

16. Committee on Immunization: Guide for Adult Immunization, 2nd ed. Council of Medical Societies of the American College of Physicians, Philadelphia, 1990
17. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP): Vaccinia (smallpox) vaccine. MMWR 40:1, 1991
18. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP): Yellow fever vaccine. MMWR 32:679, 1984
19. Douglas RG Jr: Drug therapy: prophylaxis and treatment of influenza. N Engl J Med 322:443, 1990
20. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): Prevention and control of influenza. MMWR 44(RR-3):1, 1995
21. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): Prevention and control of influenza: Part 1, vaccines. MMWR 43:1, 1994
22. Nichol KL, Lind A, Margolis KL, et al: The effectiveness of vaccination against influenza in healthy, working adults. N Engl J Med 333:889, 1995
23. Blumberg EA, Albano C, Pruett T, et al: The immunogenicity of influenza virus vaccine in solid organ transplant recipients. Clin Infect Dis 22:295, 1996
24. Gross P A, Hermogenes A W, Sacks HS, et al: The efficacy of influenza vaccine in elderly persons: a meta-analysis and review of the literature. Ann Intern Med 123:518, 1995
25. Ahmed AEH, Nicholson KG, Nguyen-Van-Tam JS: Reduction in mortality associated with influenza vaccine during 1989-90 epidemic. Lancet 346:591, 1995

26. Mullooly JP , Bennett MD, Hornbrook MC, et al: Influenza vaccination programs for elderly persons: cost-effectiveness in a health maintenance organization. *Ann Intern Med* 121:947, 1994
27. Huang K-L, Ruben FL, Rinaldo CR Jr, et al: Antibody responses after influenza and pneumococcal immunization in HIV-infected homosexual men. *JAMA* 257:2047, 1987
28. Miotti PG, Nelson KE, Dallabetta GA, et al: The influence of HIV infection on antibody responses to a two-dose regimen of influenza vaccine. *JAMA* 262:779, 1989
29. Margolis KL, Poland GA, Nichol KL, et al: Frequency of adverse reactions after influenza vaccination. *Am J Med* 88:27, 1990
30. Lipsky BA, Pecoraro RE, Roben NJ, et al: Influenza vaccination and warfarin anticoagulation. *Ann Intern Med* 100:835, 1984
31. MacKenzie WR, Davis JP, Peterson DE, et al: Multiple false-positive serologic tests for HIV, HTLV-I, and hepatitis C following influenza vaccination, 1991. *JAMA* 268:1015, 1992
32. False-positive serologic tests for human T -cell lymphotropic virus type I among blood donors following influenza vaccination, 1992. *JAMA* 269:2076, 1993
33. Gruber WC, Campbell PW, Thompson JM, et al: Comparison of live attenuated and inactivated influenza vaccines in cystic fibrosis patients and their families: results of a 3-year study. *J Infect Dis* 169:241, 1994
34. Gluck R, Mischler R, Finkel B, et al: Immunogenicity of new virusorne influenza vaccine in elderly people. *Lancet* 344:160, 1994
35. Gravenstein S, Drinka P, Duthie EH, et al: Efficacy of an influenza hemagglutinin-diphtheria toxoid conjugate vaccine in elderly nursing home subjects during an influenza outbreak. *J Am Geriatr Soc* 42:245, 1995

36. Gorse GJ, Otto EE, Powers DC, et al: Induction of mucosal antibodies by live attenuated and inactivated influenza virus vaccines in the chronically ill elderly. *J Infect Dis* 173:285, 1996
37. Bloch AB, Orenstein WA, Stetler HC, et al: Health impact of measles vaccination in the United States. *Pediatrics* 76:524, 1985
38. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP): Measles prevention, *MMWR* 38(S-9):1, 1989
39. King GE, Markowitz LE, Heath J, et al: Antibody response to measles-mumps-rubella vaccine of children with mild illness at the time of vaccination. *JAMA* 275:704, 1996
40. James JM, Burks AW, Robertson PK, et al: Safe administration of the measles vaccine to children allergic to eggs. *N Engl J Med* 332:1262, 1995
41. Krasinski K, Borkowsky W: Measles and measles immunity in children infected with human immunodeficiency virus. *JAMA* 261:2512, 1989
42. Measles-United States, first 26 weeks, 1994. *MMWR* 43:673, 1994
43. Peltola H, Heinonen OP, Valle M, et al: The elimination of indigenous measles, mumps, and rubella from Finland by a 12-year, two-dose vaccination program, *N Engl J Med* 331:1397, 1994
44. deQuadros CA, Olive JM, Hersh BS, et al: Measles elimination in the Americas: evolving strategies, *JAMA* 275:224, 1996
45. Mumps surveillance-United States, 1988-1993. *MMWR* 44(SS-3):1, 1995

46. Kelley PW, Petruccelli BP, Stehr-Green P, et al: The susceptibility of young adult Americans to vaccine-preventable infections: a national serosurvey of US army recruits. JAMA 266:2724, 1991
47. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP): Mumps prevention. MMWR 38:388, 1989
48. Wharton M, Cochi SL, Hutcheson RH, et al: Mumps transmission in hospitals. Arch Intern Med 150:47, 1990
49. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP): Rubella prevention. MMWR39(RR-15):1, 1990
50. Tingle AJ, Chantler JK, Kettyls GD, et al: Failed rubella immunization in adults: association with immunologic and virological abnormalities. J Infect Dis 151:330, 1985
51. Mitchell LA, Tingle AJ, Shukin R, et al: Chronic rubella vaccine-associated arthropathy. Arch Intern Med 153:2268, 1993
52. Rubella vaccination during pregnancy-United States, 1971-1986. MMWR 36:457, 1987
53. Lack of evidence for wild poliovirus Circulation-United States, 1993, MMWR 43:957, 1995
54. Progress toward global poliomyelitis eradication, 1985-1994. MMWR 44:273, 1995
55. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP): Poliomyelitis prevention: enhanced-potency inactivated poliomyelitis vaccine-supplementary statement. MMWR 36:795, 1987
56. Patriarca PA, Wright PF, John TJ: Factors affecting the immunogenicity of oral poliovirus vaccine in developing countries: review. Rev Infect Dis 13:926, 1991

57. Harjulehto-Mervaala T, Aro T, Hiilesmaa VK, et al: Oral polio vaccination during pregnancy: lack of impact on fetal development and perinatal outcome. *Clin Infect Dis* 18:414, 1994
58. Poliomyelitis-United States, 1975-1984. *MMWR* 35:180, 1986
59. Strebel PM, Ion-Nedelcu N, Baughman AL, et al: Intramuscular injections within 30 days of immunization with oral poliovirus vaccine-a risk factor for vaccine-associated paralytic poliomyelitis. *N Engl J Med* 332:500, 1995
60. Hull HF, Lee JW: Sabin, Salk, or sequential? *Lancet* 347:630, 1996
61. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP): Recommendations for protection against viral hepatitis. *MMWR* 34:313, 1985
62. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP): Update on hepatitis B prevention. *MMWR* 36:353, 1987
63. Hilleman MR: Whither immunization against viral infections? *Ann Intern Med* 101:852, 1984
64. Anti-HBs responses to vaccination with a human hepatitis B vaccine made by recombinant DNA technology in yeast. *J Infect Dis* 153:156, 1986
65. Treadwell TL, Keefe EB, Lake J, et al: Immunogenicity of two recombinant hepatitis B vaccines in older individuals. *Am J Med* 95:584, 1993
66. Wood RC, MacDonald KL, White KE, et al: Risk factors for lack of detectable antibody following hepatitis B vaccination of Minnesota health care workers. *JAMA* 270:2935, 1993
67. Marchou B, Excler J-L, Bourderioux C, et al: A 3-week hepatitis B vaccination schedule provides rapid and persistent protective immunity: a multicenter, randomized trial comparing accelerated and classic vaccination schedules. *J Infect Dis* 172:258, 1995

68. Marsano LS, Greenberg RN, Kirkpatrick RB, et al: Comparison of a rapid hepatitis B immunization schedule to the standard schedule for adults. *Am J Gastroenterol* 91:111, 1996
69. Bryan JP, Sjogren MH, Perine PL, et al: Low-dose intradermal and intramuscular vaccination against hepatitis B. *Clin Infect Dis* 14:697, 1992
70. Thompson SC, Darlington R, Tallent D, et al: Effectiveness of low-dose intradermal hepatitis B vaccination: five years experience of primary vaccination. *Med J Aust* 158:372, 1993
71. Inadequate immune response among public safety workers receiving intradermal vaccination against hepatitis B-United States, 1990-1991. *JAMA* 266:1338, 1991
72. Stevens CE, Taylor PE, Tong MJ, et al: Yeast-recombinant hepatitis B vaccine: efficacy with hepatitis B immune globulin in prevention of perinatal hepatitis B virus transmission. *JAMA* 257:2612, 1987
73. Davidson M, Krugman S: Recombinant yeast hepatitis B vaccine compared with plasma-derived vaccine: immunogenicity and effect of a booster dose. Round Table II: Immunogenicity and safety (Deinhardt F, moderator). *J Infect Dis* 13(suppl A):31, 1986
74. Weissman JY, Tsuchiyose MM, Tong MJ, et al: Lack of response to recombinant hepatitis B vaccine in nonresponders to the plasma vaccine. *JAMA* 260:1734, 1988
75. Rumi M, Colombo M, Romeo R, et al: suboptimal response to hepatitis B vaccine in drug users. *Arch Intern Med* 151:574, 1991
76. Odaka N, Eldred L, Cohn S, et al: Comparative immunogenicity of plasma and recombinant hepatitis B virus vaccines in homosexual men. *JAMA* 260:3635, 1988
77. Changing patterns of groups at high risk for hepatitis B in the United States. *MMWR* 37:429, 1988

78. Franks AL, Berg CJ, Kane MA, et al: Hepatitis B virus infection among children born in the United States to Southeast Asian refugees. *N Engl J Med* 321:1301, 1989
79. Racial differences in rates of hepatitis B virus infection-United States, 1976-1980. *MMWR* 38:818, 1989
80. Dienstag JL, Werner BG, Polk BF: Hepatitis B vaccine in health care personnel: safety , immunogenicity , and indicators of efficacy .*Ann Intern Med* 101:34, 1984
81. Zachoval R, Jilg W, Lorbeer B, et al: Passive / active immunization against hepatitis B. *J Infect Dis* 150:112, 1984
82. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP): Prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus: prenatal screening of all pregnant women for hepatitis B surface antigen. *MMWR* 37:341, 1988
83. Hsu H-M, Chen D-S, Chuang C-H, et al: Efficacy of a mass hepatitis B vaccination program in Taiwan: studies on 3464 infants of hepatitis B surface antigen-carrier mothers. *JAMA* 260:2231, 1988
84. Xu Z, Duan S, Margolis HS, et al: Long-term efficacy of active postexposure immunization of infants for prevention of hepatitis B virus infection. *J Infect Dis* 171:54, 1995
85. Hadler SC: Are booster doses of hepatitis B vaccine necessary? *Ann Intern Med* 108:457, 1988
86. Seroconversion failure after hepatitis B vaccination: effect of additional vaccinations (abstr). *JAMA* 265:1667, 1991
87. Nagafuchi S, Kashiwagi S, Okada K, et al: Reversal of non responders and postexposure prophylaxis by intradermal hepatitis B vaccination in Japanese medical personnel. *JAMA* 265:2679, 1991
88. Hoofnagle JH: Toward universal vaccination against hepatitis B virus (editorial). *N Engl J Med* 321:1333, 1989

89. Wainwright RB, McMahon BJ, Bulkow LR, et al: Duration of immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in a Yupik Eskimo population. JAMA 261:2362, 1989
90. Alter MJ, Hadler SC, Margolis HS, et al: The changing epidemiology of hepatitis B in the United States: need for alternative vaccination strategies. JAMA 263:1218, 1990
91. Update: Recommendations to prevent hepatitis B virus transmission-United States. MMWR 44:574, 1995
92. Jilg W, Schmidt M, Deinhardt F: Vaccination against hepatitis B: comparison of three different vaccination schedules. J Infect Dis 160:766, 1989
93. Kanai K, Takehiro A, Noto H, et al: Prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus (HBV) to children of e antigen-positive HBV carrier mothers by hepatitis B immune globulin and HBV vaccine. J Infect Dis 151:287, 1985
94. Lerman Y, Shohat T, Ashkenazi S, et al: Efficacy of different doses of immune serum globulin in the prevention of hepatitis A: a three-year prospective study. Clin Infect Dis 17:411, 1993
95. Clemens R, Safary A, Hepburn A, et al: Clinical experience with an inactivated hepatitis A vaccine. J Infect Dis 171 (suppl 1):S44, 1995
96. Westblom TU, Gudipati S, DeRousse C, et al: Safety and immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine: effect of dose and vaccination schedule. J Infect Dis 169:996, 1994
97. Innis BL, Snitbhan R, Kunasol R, et al: Protection against hepatitis A by an inactivated vaccine. JAMA 271:1328, 1994
98. Human rabies-Alabama, Tennessee, and Texas, 1994. MMWR 44:270, 1995

99. Fishbein DB, Robinson LE: Rabies. *N Engl J Med* 329:1632, 1993
100. Smith JS, Fishbein DB, Rupprecht CE, et al: Unexplained rabies in three immigrants in the United States: a virologic investigation. *N Engl J Med* 324:205, 1991
101. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP): Rabies prevention-United States, 1991. *MMWR* 40(RR-3):1, 1991
102. Rabies vaccine, adsorbed: a new rabies vaccine for use in humans. *MMWR* 37:217, 1988
103. Bernard KW , Mallonee J, Wright JC, et al: Preexposure immunization with intradermal human diploid cell rabies vaccine: risks and benefits of primary and booster vaccination. *JAMA* 257:1059, 1987
104. Recommendation of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP): Rabies prevention: supplementary statement on the preexposure use of human diploid cell rabies vaccine by the intradermal route. *MMWR* 35:767, 1986
105. Pappaioanou M, Fishbein DB, Dreesen DW, et al: Antibody response to preexposure human diploid-cell rabies vaccine given concurrently with chloroquine. *N Engl J Med* 314:280, 1986
106. Recommendation of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP): Supplementary statement on rabies vaccine and serologic test-ing. *MMWR* 33:535, 1981
107. Wilde H, Sirikawin S, Sabcharoen A, et al: Failure of postexposure treatment of rabies in children. *Clin Infect Dis* 22:228, 1996
108. Systemic allergic reactions following immunization with human diploid cell rabies vaccine. *MMWR* 33:185, 1984
109. Chabala S, Williams M, Amenta R, et al: Confirmed rabies exposure during pregnancy: treatment with human rabies immune globulin and human diploid cell vaccine. *Am J Med* 91:423, 1991

110. Gershon AA: Live attenuated varicella vaccine. *J Infect Dis* 152:859, 1985
111. Watson B, Keller PM, Ellis RW, et al: Cell-mediated immune responses after immunization of healthy seronegative children with varicella vaccine: kinetics and specificity. *J Infect Dis* 162:794, 1990
112. Watson B, Gupta R, Randall T, et al: Persistence of cell-mediated and humoral immune responses in healthy children immunized with live attenuated varicella vaccine. *J Infect Dis* 169:197, 1994
113. Weibel RE, Neff BJ, Kuter BJ, et al: Live attenuated varicella virus vaccine: efficacy trial in healthy children. *N Engl J Med* 310:1409, 1984
114. Gershon AA, Steinberg SP, LaRussa P, et al: Immunization of healthy adults with live attenuated varicella vaccine. *J Infect Dis* 158:132, 1988
115. Gershon AA, Steinberg SP, and the Varicella Vaccine Collaborative Study Group of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases: Persistence of immunity to varicella in children with leukemia immunized with live attenuated varicella vaccine. *N Engl J Med* 320:892, 1989
116. Tsolia M, Gershon AA, Steinberg SP, et al: Live attenuated varicella vaccine: evidence that the virus is attenuated and the importance of skin lesions in transmission of varicella-zoster virus. *J Pediatr* 116:184, 1990
117. Diaz PS, Au D, Smith S, et al: Lack of transmission of the live attenuated varicella vaccine virus to immunocompromised children after immunization of their siblings. *Pediatrics* 87:166, 1991
118. Gelb LD, Dohner DE, Gershon AA, et al: Molecular epidemiology of live, attenuated varicella virus vaccine in children with leukemia and in normal adults. *J Infect Dis* 155:633, 1987
119. Hammerschlag MR, Gershon AA, Steinberg SP, et al: Herpes zoster in an adult recipient of live attenuated varicella vaccine. *J Infect Dis* 160:535, 1989

120. Hardy L, Gershon AA, Steinberg SP, et al: The incidence of zoster after immunization with live attenuated varicella vaccine: a study in children with leukemia. *N Engl J Med* 325:1545, 1991
121. Varicella vaccine. *Medical Letter* 37:55, 1995
122. Lieu TA, Cochi SL, Black SB, et al: Cost-effectiveness of a routine varicella vaccination program for US children. *JAMA* 271 :375, 1994
123. Centers for Disease Control: Varicella-zoster immune globulin for the prevention of chickenpox: recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee. *Ann Intern Med* 100:859, 1984
124. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): Inactivated Japanese encephalitis virus vaccine. *MMWR* 42(RR-1):1, 1993
125. Ruff TA, Eisen D, Fuller A, et al: Adverse reactions to Japanese encephalitis vaccine. *Lancet* 338:881, 1991
126. Snyderman DR, Werner BG, Heinze-Lacey B, et al: Use of cytomegalovirus immune globulin to prevent cytomegalovirus disease in renal transplant recipients. *N Engl J Med* 317:1049, 1987
127. Winston DJ, Ho WG, Lin C-H, et al: Intravenous immune globulin for prevention of cytomegalovirus infection and interstitial pneumonia after bone marrow transplantation. *Ann Intern Med* 106:12, 1987
128. Metselaar HJ, Balk AHMM, Mochtar B, et al: Cytomegalovirus seronegative heart transplant recipients: prophylactic use of anti-CMV immunoglobulin. *Chest* 97:396, 1990
129. Plotkin SA, Starr SE, Friedman HM, et al: Effect of Towne live virus vaccine on cytomegalovirus disease after renal transplant: a controlled trial. *Ann Intern Med* 114:525, 1991