



UNIDAD ACADÉMICA DE
DESARROLLO
BIOTECNOLÓGICO



UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY

DURACIÓN DE LA INMUNIDAD DE VACUNAS ADMINISTRADAS EN URUGUAY: UNA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.



AUTORES:

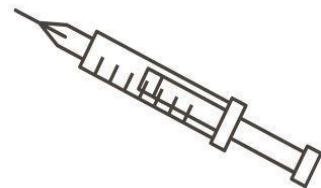
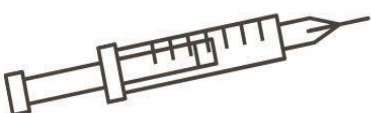
Álvarez, Josefina¹; González, Carolina¹; González, Pablo¹;
Hernández, Lucía¹; Orges, Nicole¹; Vranich, Pierina¹
Rial, Analía²; Rivera, Mariana²
Montevideo, 2024.

FILIACIÓN DE LOS AUTORES:

¹ Ciclo de Metodología Científica II 2024, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

² Departamento de Desarrollo Biotecnológico, Instituto de Higiene, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay.

Metodología Científica II-2024
Grupo 74



Índice de contenidos

RESUMEN.....	3
INTRODUCCIÓN	5
Objetivos	9
Objetivo general.....	9
Objetivos específicos.....	9
Metodología	9
Resultados y Discusión.....	10
Vacunas contra el Virus del Papiloma Humano	10
Vacunas contra el SARS-CoV-2.....	13
Vacuna contra el virus Influenza.....	15
Vacunas contra Difteria, Tétanos y Bordetella pertussis.....	17
Vacuna Triple viral (Sarampión, Rubéola, Paperas)	20
Conclusiones y Perspectivas	22
BIBLIOGRAFÍA.....	25
ANEXOS.....	30

Índice de figuras y tablas

Figura 1. Respuesta inmune a la vacunación	6
Figura 2. Respuesta inmune adaptativa a la vacunación contra el VPH... ..	11
Figura 3. Estructura del virus Influenza A	15

Abreviaturas

aP: vacuna contra la tos ferina acelular. CCU: Cáncer de cuello uterino CEV: Certificado esquema de vacunación COVID: del inglés Coronavirus disease/enfermedad por Coronavirus DT: vacuna doble bacteriana: difteria y tétanos. DTaP: vacuna triple bacteriana: difteria, tétanos y tos ferina acelular. DTP: vacuna triple bacteriana: difteria, tétanos y tos ferina. DTwP: vacuna triple bacteriana: difteria, tétanos y tos ferina celular. EEUU: Estados Unidos. FDA: del inglés <i>Food and Drug Administration</i>/Agencia Reguladora de Alimentos y Medicamentos. HA: Hemaglutinina HSIL: del inglés <i>high-grade squamous intraepithelial lesion</i>/lesión intraepitelial escamosa de alto grado.	Ig: Inmunoglobulina. IL: Interleuquina. LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud. LLPCs: del inglés <i>long-lived plasma cells</i>/células plasmáticas de larga vida. MMR: del inglés <i>Mumps, Measles and Rubella</i> NA: Neuraminidasa NK: del inglés <i>Natural killer</i>. OMS: Organización Mundial de la Salud. PNV: Programa Nacional de Vacunaciones. SARS-CoV-2: Coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Severo. SRP: Sarampión, rubéola, paperas. UI/mL: Unidades Internacionales/mL. VLPs: del inglés <i>Virus-like particles</i>/partículas similares a virus. VPH: Virus del Papiloma Humano. VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana. wP: vacuna contra la tos ferina celular.
---	--

RESUMEN

Las vacunas son una herramienta crucial en la protección contra enfermedades infecciosas, salvan de 3,5 a 5 millones de vidas anualmente, según la OMS. La duración de la respuesta inmune generada por las vacunas constituye un tema de gran interés y preocupación, ya que la incertidumbre dificulta la definición de estrategias de vacunación adecuadas para evitar el resurgimiento de infecciones. En esta revisión bibliográfica narrativa se planteó relevar el estado del conocimiento sobre la duración de la respuesta inmunológica y la protección generada por algunas de las vacunas utilizadas actualmente en Uruguay. Particularmente, se abordaron las vacunas contra: virus del Papiloma Humano (VPH), virus de la Influenza, SARS-Cov-2, Sarampión, Rubéola y Paperas (triple viral), Difteria, Tétanos, y *Bordetella pertussis* (triple bacteriana). La revisión se realizó a partir de búsquedas en bases de datos electrónicas y una selección de artículos científicos considerando su calidad y nivel de evidencia. Se encontró que la vacunación contra VPH ofrece una respuesta inmune duradera, pero es esencial continuar el monitoreo. Las vacunas contra SARS-CoV-2 e Influenza generan respuestas inmunes más breves, lo que requiere refuerzos y reformulaciones anuales, respectivamente. La triple bacteriana ofrece una respuesta más duradera para tétanos y difteria, mientras que para *Bordetella pertussis* decae más rápidamente. Respecto a la vacuna triple viral también existen variaciones según el patógeno. En el caso de rubéola, una única dosis ofrece protección a largo plazo, mientras que para paperas y sarampión, la inmunidad disminuye más rápidamente. Se necesitan más estudios longitudinales para evaluar la duración de la inmunidad, así como establecer correlatos de protección claros para las vacunas.

PALABRAS CLAVE: *Vacunas, Inmunogenicidad, Memoria inmunológica, decaimiento inmunitario.*

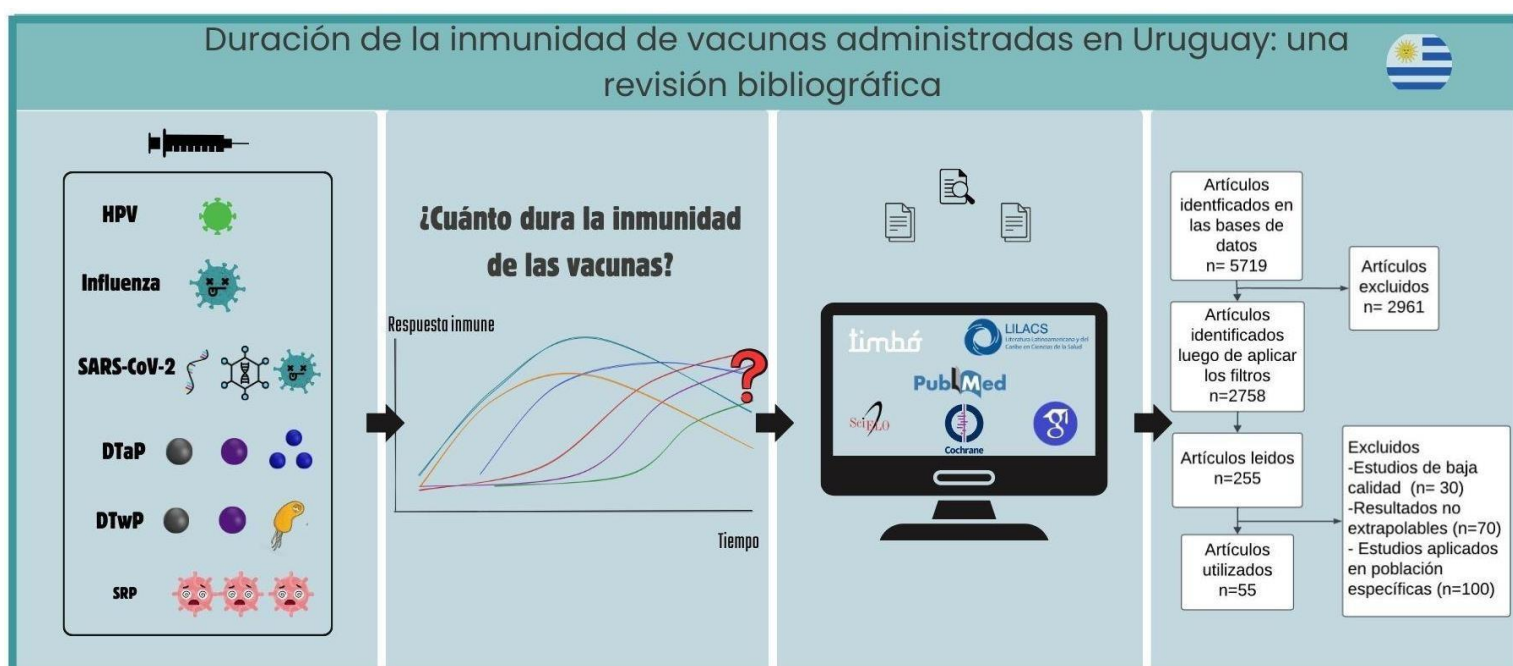
SUMMARY

Vaccines are a crucial tool in protecting against infectious diseases, saving between 3.5 to 5 million lives annually, according to the WHO. The duration of the immune response generated by vaccines is a topic of great interest and concern, as uncertainty complicates the definition of appropriate vaccination strategies to prevent the resurgence of infections. This narrative literature review aimed to assess the current state of knowledge regarding the duration of the immune

response and protection conferred by some of the vaccines currently in use in Uruguay. In particular, research was focused on vaccines against Human Papillomavirus (HPV), influenza, SARS-CoV-2, measles, mumps, and rubella (MMR vaccine), diphtheria, tetanus, and pertussis (DTP vaccine). The review was conducted through searches in electronic databases and a selection of scientific articles based on their quality and level of evidence. It was found that vaccination against HPV provides a long-lasting immune response, but it is essential to continue monitoring the immune response elicited. Vaccines against SARS-CoV-2 and influenza generate shorter immune responses, necessitating booster doses and annual vaccine reformulations, respectively. The DTP vaccine offers a more durable response for tetanus and diphtheria, while the immunity against *Bordetella pertussis* wanes more rapidly. Regarding the MMR vaccine, there are also variations depending on the pathogen; for rubella, a single dose offers long-term protection, while immunity against mumps and measles decreases more quickly. More longitudinal studies are needed to evaluate the duration of immunity and to establish clear correlates of protection for vaccines.

KEYWORDS: *Vaccines, Immunogenicity, Immunological memory, Waning immunity.*

GRAPHICAL ABSTRACT



INTRODUCCIÓN

La vacunación, junto con el acceso al agua potable, ha sido una de las estrategias sanitarias más efectivas en la prevención de enfermedades infecciosas, y se considera entre los avances más importantes en la historia de la humanidad (1). Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estima que la vacunación previene entre 3,5 y 5 millones de muertes anualmente (2).

Las vacunas son preparaciones biológicas capaces de evocar una respuesta inmunitaria específica y protectora ante una enfermedad de interés. Existen diversos tipos de vacunas que se pueden clasificar en: vacunas de microorganismos vivos atenuados o inactivados, de subunidades proteicas, polisacáridicas o conjugadas, o compuestas por toxoides. Además, existen vacunas basadas en vectores virales, bacterianos, partículas similares a virus (VLPs), y vacunas de ácidos nucleicos (2). Para comprender las bases inmunológicas de la vacunación, es necesario comprender el funcionamiento del sistema inmune, tanto innato como adaptativo. La inmunidad innata es la primera línea de defensa del organismo, compuesta por barreras físicas y químicas, células (fagocíticas, dendríticas y linfocitos NK) y moléculas (proteínas del sistema del complemento y mediadores inflamatorios), que responden con rapidez a la infección pero de manera no específica y sin generar memoria inmunológica (3). La inmunidad adaptativa se caracteriza por la especificidad (capacidad para distinguir diferentes antígenos mediante receptores específicos), y la memoria, que permite una respuesta más rápida y eficaz frente a repetidas exposiciones a un mismo microorganismo, minimizando o evitando la enfermedad. A su vez las respuestas adaptativas se pueden subdividir en celulares o humorales (4). Esta especificidad y memoria son los pilares de la inmunización. La protección proporcionada por las vacunas contra patógenos y sus componentes es obtenida desencadenando diversos mecanismos efectores humorales y celulares (5). Los efectores humorales son los anticuerpos, producidos por las células plasmáticas diferenciadas desde linfocitos B, capaces de reconocer y unirse a los antígenos, ya sea a una toxina, neutralizándola, o a un antígeno de superficie del patógeno promoviendo su eliminación (5). Dentro de la inmunidad celular encontramos a los linfocitos T CD8⁺ (citotóxicos), capaces de reconocer y eliminar directamente células infectadas, y a los T CD4⁺ (auxiliares o T-helper), que producen citoquinas pro inflamatorias que amplifican y mantienen las respuestas iniciadas por las células B y T CD8⁺ (5). Los linfocitos T CD4⁺ se subdividen en subpoblaciones. Las células T-helper 1 (Th1),

T-helper 2 (Th2) o T-helper 17 (Th17), se definen en función de su producción de citoquinas, y promueven distintos perfiles de respuesta (5).

De esta manera, tanto ante la invasión natural y proliferación de un microorganismo como al administrar una vacuna, se desencadenará una respuesta inmune, inicialmente innata, y luego adaptativa, con la consiguiente activación y proliferación de células T y B efectoras. La mayoría de los antígenos y vacunas desencadenan ambos tipos de respuesta. Sin embargo, los efectores principales varían según el tipo de microorganismo o vacuna utilizada (5). La respuesta adaptativa comienza cuando las células dendríticas internalizan y procesan los antígenos, para presentarlos a los linfocitos en los ganglios linfáticos. Luego de alcanzar la respuesta máxima, gran parte de las células efectoras sufren apoptosis y las concentraciones de anticuerpos declinan gradualmente. Sin embargo, hay una proporción de células T y B que persisten durante largos períodos de tiempo, aún en ausencia del antígeno que generó su inducción, denominadas células de memoria (Figura 1). Estas células responden con mayor rapidez y eficacia frente a un nuevo encuentro con el patógeno, evitando que cause enfermedad (5).

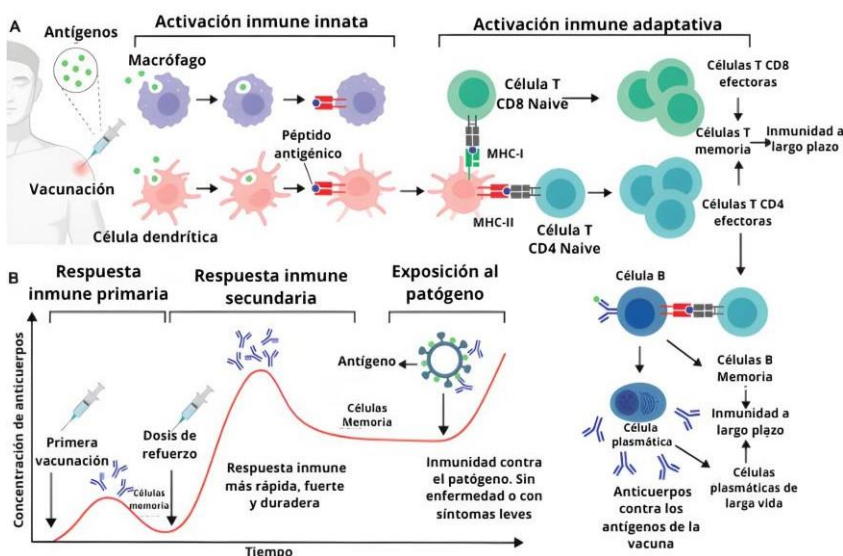


Figura 1. Respuesta inmune a la vacunación.

(A) Presentación antigénica, activación y diferenciación de linfocitos y generación de células T y B de memoria, así como células plasmáticas de larga vida. **(B)** Cinética de la secreción de anticuerpos post vacunación. Adaptado de Montero DA, *et. al.* 2024 (2).

Toda vacuna, previo a ser utilizada, debe ser expuesta a diferentes pruebas que garanticen su eficacia y seguridad. La evaluación de las vacunas consiste en una fase preclínica de experimentación en animales, y cuatro fases clínicas que consisten en ensayos sucesivos en población voluntaria sana, cada vez a mayor escala. Una vez aprobada para su uso y comercialización masiva, se continúa el seguimiento de la población inmunizada (2). El principal objetivo de la vacunación es proteger contra la enfermedad causada por un patógeno específico, sobre todo

las formas severas, así como disminuir la propagación del agente y la infección. Estudiar la eficacia de las vacunas en términos de adquisición y severidad de la enfermedad es metodológicamente complejo, requiere un largo tiempo y es costoso (6). Una estrategia utilizada para evaluar el efecto de la vacunación en los individuos es mediante los "correlatos de protección"; este término refiere a marcadores inmunológicos mensurables que han demostrado estar asociados con la protección frente al patógeno deseado (7). Dentro de los más comúnmente utilizados están los anticuerpos y la respuesta de células T (8). Sin embargo, es importante señalar que no existen correlatos de protección bien definidos para todas las vacunas, lo que representa un obstáculo para su estudio. Identificar estos biomarcadores para cada vacuna es tan necesario como desafiante, los mismos contribuyen desde las fases de desarrollo de nuevas vacunas hasta el monitoreo de sus efectos luego de la aprobación e implementación (7).

El desarrollo y evaluación de las vacunas es fundamental para el control de enfermedades infecciosas, esto se debe, en parte, al fenómeno de "inmunidad de rebaño", que es el beneficio obtenido en la población no inmunizada, en cuanto a prevención de una enfermedad, mediante una alta cobertura vacunal dentro de una población objetivo, debido a que el patógeno disminuye su circulación en dicha población. En otros casos, la prevención de la enfermedad de interés no se logra mediante la inmunidad colectiva, debido a sus características de transmisión, entre otros factores. Por lo tanto, cobra mayor relevancia la protección individual (1). De cualquier manera, la obligatoriedad, el acceso gratuito y universal a las vacunas es esencial para que toda la población pueda beneficiarse de esta protección. Por este motivo, en cada país se formulan Programas de Vacunación como parte de los Programas de Salud Pública, evaluando aspectos como la severidad y prevalencia de la enfermedad en la zona, la efectividad y seguridad de la vacuna, el impacto en la dinámica de la infección, el balance costo-efectividad, y su potencial para eliminar o erradicar la enfermedad, o la existencia de otras medidas preventivas o de tratamiento (9). Una vez implementado, el programa debe someterse a una evaluación que considere la cobertura vacunal, la efectividad y seguridad, así como su impacto (9), considerando los efectos directos de protección individual, así como el impacto epidemiológico en cuanto a disminución de la incidencia, morbilidad, mortalidad y circulación del agente infeccioso (10). En Uruguay desde 1982 rige el Programa Nacional de Vacunaciones (PNV), éste consta de un Certificado Esquema de Vacunación (CEV, Anexo 1) que incluye

vacunas contra 15 enfermedades infecciosas inmunoprevenibles, asegurando el acceso universal, gratuito y obligatorio a éstas, regido por la Ley 15.272 (11). El CEV ha sufrido múltiples modificaciones e incorporaciones a lo largo del tiempo debido a cambios epidemiológicos y avances en el área científica (11). El CEV es una herramienta de Salud Pública imprescindible para la protección frente a enfermedades infecciosas. Para su elaboración es necesario considerar la duración de la inmunidad proporcionada por las vacunas disponibles. A pesar de su importancia, continúa existiendo incertidumbre respecto a la duración de la respuesta inmune desencadenada por las distintas vacunas. Esto puede atribuirse a la necesidad de tiempos de seguimiento prolongados, la dificultad para identificar correlatos de protección, así como para dilucidar los mecanismos inmunológicos generados por cada tipo de vacuna. Esta falta de certeza puede constituir un riesgo a nivel de Salud Pública, exponiendo a la población al surgimiento de brotes de enfermedades infecciosas aparentemente controladas. A su vez, dificulta la planificación de estrategias de inmunización, plantea interrogantes acerca de la necesidad de dosis de refuerzo, y pone en riesgo la capacidad de controlar la propagación de enfermedades infecciosas. Partiendo de esta base, se realizó una revisión bibliográfica con el objetivo de relevar información actualizada sobre la duración de la respuesta inmune generada por algunas de las vacunas utilizadas en Uruguay, así como identificar lagunas de conocimiento y generar un estímulo para futuras investigaciones que profundicen el conocimiento en esta área. Particularmente, se analizarán ciertas vacunas administradas en Uruguay, que han sido objeto de diversos estudios, dado que representan distintos tipos de formulaciones, protegen contra distintos tipos de patógenos y se aplican en distintos grupos poblacionales, por lo que presentan diversos mecanismos de la respuesta inmune generada. Éstas fueron elegidas estratégicamente para comparar sus atributos y diferencias, facilitando así la comprensión de los estudios acerca de su efectividad y, principalmente, sobre la duración de la inmunidad. Se considerarán las vacunas contra el virus del Papiloma Humano, y contra tétanos, por su comprobada eficacia a largo plazo. En contraste, se presentarán dos vacunas conocidas por su connotada baja efectividad a largo plazo como son las vacunas contra Influenza y SARS-CoV-2. Se incluyen, además, tres vacunas de gran relevancia por su impacto epidemiológico, debido al resurgimiento de las enfermedades que previenen: vacunas contra *Bordetella pertussis* (tos convulsa), Difteria, y la vacuna triple viral (contra Sarampión, Rubéola, Paperas).

Objetivos

Objetivo general:

Relevar el estado del conocimiento sobre la duración de la respuesta inmunológica y la protección generada por algunas de las vacunas utilizadas actualmente en Uruguay. Particularmente, de las vacunas contra el virus del Papiloma Humano, virus de Influenza, SARS-Cov-2, la vacuna triple viral (contra Sarampión, Rubéola y Paperas), y la triple bacteriana (contra Difteria, Tétanos, y *Bordetella pertussis*).

Objetivos específicos:

- Analizar la bibliografía acerca de la duración de la respuesta inmunológica y de la protección generada por las vacunas seleccionadas.
- Estudiar los factores influyentes en la respuesta inmune desencadenada por estas vacunas y su relación con el decaimiento de la protección.
- Identificar lagunas en el conocimiento sobre esta temática.
- Proponer posibles áreas de estudio que profundicen el conocimiento sobre las vacunas.

Metodología

Se realizó una revisión bibliográfica narrativa a partir de búsquedas en bases de datos electrónicas tales como PubMed, Timbó, Scielo, Cochrane, LILACS y Google Académico, en el período de abril a noviembre de 2024. La estrategia de búsqueda estuvo determinada por una combinación de las siguientes palabras claves: *Vaccines, Vaccination, Immunogenicity, Immunological memory, Waning immunity, effectiveness, Human Papillomavirus, cervical cancer, Influenza, Bordetella pertussis, Tetanus, Diphtheria, SARS-COV-2, COVID 19, mumps, measles, rubella*, y los operadores booleanos *AND, OR*, para combinar distintos formatos y obtener la literatura de interés. Los artículos científicos fueron seleccionados tanto en español como en inglés, utilizando las mismas palabras claves. Se priorizaron aquellos artículos publicados entre los años 2014 y 2024, sin excluir estudios previos considerados relevantes. Los mismos fueron recopilados a criterio de los autores de este trabajo, seleccionando aquellos artículos provenientes de revistas arbitradas e indexadas, y revisados por pares. No se aplicaron restricciones en cuanto al tipo de estudio.

Resultados y Discusión:

Se identificaron 5719 artículos mediante la estrategia de búsqueda en las bases de datos electrónicas. Luego de identificados los duplicados se examinaron 4519 artículos. De acuerdo a los criterios de elegibilidad y exclusión se excluyeron 2761 artículos, dejando 2758 artículos elegibles. De ellos, se examinaron completamente 255, considerándose para el trabajo finalmente 55 artículos. A continuación, se discutirá la duración de la inmunidad de cada vacuna por separado para facilitar su análisis.

Vacunas contra el Virus del Papiloma Humano

El virus del papiloma humano (VPH) es un virus de ADN, no envuelto, con una cápside proteica. La infección se transmite por contacto piel con piel, principalmente durante una relación sexual. Se estima que un 80% de las personas sexualmente activas contraerán una infección por VPH en su vida (12). La infección por VPH está restringida a las células epiteliales, su ciclo sin viremia es uno de sus mecanismos de evasión inmunológica. La respuesta inmune local mediada por células suele ser efectiva para eliminar el virus, pero la producción de anticuerpos suele ser lenta y débil, y en algunos casos puede no ocurrir (13). En caso de infecciones persistentes, pueden generarse lesiones como condilomas benignos, displasias de bajo o alto grado (lesiones premalignas), o incluso carcinomas invasores (13). Se conocen más de 100 genotipos de VPH; siendo los tipos 16 y 18 los de mayor potencial oncogénico, causando un 72% de los cánceres, seguidos por los tipos 31, 33, 35 (14). Por otra parte, los tipos 6 y 11 causan el 90% de los condilomas (15). Se estima que este virus es responsable de 630.000 casos de cáncer anuales a nivel mundial, lo que representa un 5% del total de neoplasias malignas (16). El cáncer más frecuente causado por el VPH es el cáncer de cuello uterino (CCU), el cuarto cáncer más común en las mujeres a nivel mundial (17). En Uruguay, también representa el cuarto lugar en incidencia y el quinto lugar en cuanto a mortalidad por cáncer (18). Ha sido demostrado que la infección por al menos un tipo oncogénico de VPH es necesaria para el desarrollo de todos los tipos de CCU (13). En Uruguay, en pacientes del Hospital de Clínicas entre 2011 y 2012 se observó que el VPH 16 estaba presente en 52% de casos de lesión intraepitelial escamosa de alto grado (HSIL) y un 84% en CCU, seguido por los tipos 31 y 33, y en menor medida por el 18 (19). Otras zonas del organismo propensas a la infección y lesiones por VPH son el ano, pene, vulva, vagina, y orofaringe (16).

El descubrimiento de que la infección persistente por ciertos tipos de VPH aumenta el riesgo de desarrollar cáncer incentivó el desarrollo de vacunas, con el objetivo de reducir la incidencia de estas neoplasias asociadas. Hasta el momento, existen cinco vacunas aprobadas contra el VPH, todas de tipo VLPs, cuyas características se detallan en el Anexo 2. En Uruguay está disponible desde 2013 la vacuna tetravalente Gardasil®, inicialmente administrada mediante indicación médica. En 2015 pasó a ser una vacuna recomendada a todas las niñas a partir de los 12 años, en tres dosis. En 2019 se incorporó al CEV tanto en mujeres como varones desde los 11 hasta los 26 años (20). Actualmente, por recomendación de la Comisión Nacional Asesora de Vacunas, se administran dos dosis separadas por seis meses (21).

La eficacia de las vacunas de tipo VLPs radica principalmente en la inducción de una potente respuesta inmune humoral mediada por anticuerpos neutralizantes IgG, que es varios órdenes de magnitud más potente que la respuesta causada por la infección natural (22). Los anticuerpos alcanzan las superficies epiteliales y mucosas por trasudación o exudación, donde neutralizan al VPH, evitando así su ingreso a las células (13). En la Figura 2 se esquematiza la respuesta inmune adaptativa desencadenada por las vacunas contra el VPH. La gran inmunogenicidad de las VLPs está determinada por su tamaño y estructura altamente organizada y repetitiva, que facilita la interacción de los antígenos redundantes (proteína L1) con los receptores de las células inmunes (23).

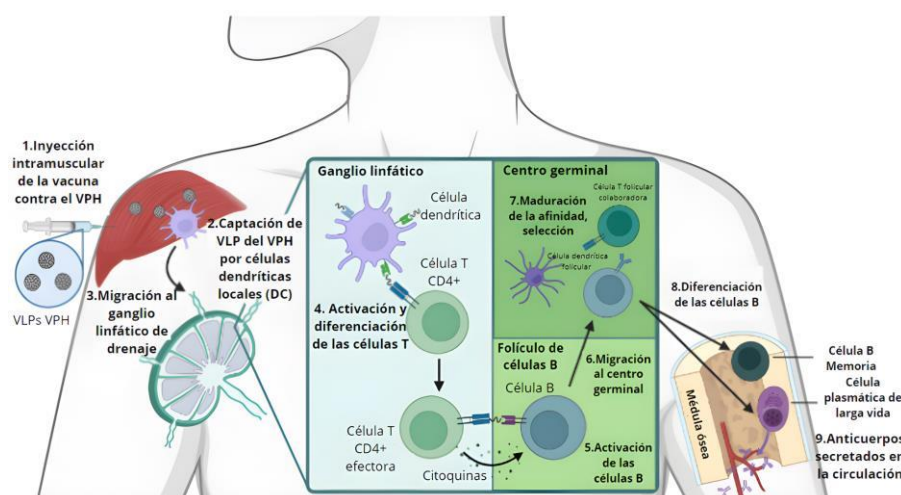


Figura 2. Respuesta inmune adaptativa a la vacunación contra el VPH.

Las VLPs contra el VPH, producen linfocitos B memoria y células plasmáticas de larga vida, que secretan anticuerpos de alta afinidad a largo plazo. Adaptado de Quang C, *et. al.* 2024 (24).

En cuanto a la duración de la respuesta inmune, en los ensayos clínicos FUTURE I y II, previos a la aprobación de Gardasil®, el tiempo necesario para evaluar la eficacia fue de 4 años. Tras su aprobación, se extendió el estudio para evaluar si

la respuesta decaía. Los resultados demostraron un 100% de efectividad de la vacuna administrada en un régimen de tres dosis, por más de 12 años, con una tendencia a continuar ofreciendo excelente protección por 14 años, en base a una respuesta de anticuerpos sostenida y la ausencia de casos de displasias de alto grado (25). Otros estudios comparativos han demostrado que el régimen de dos dosis, separadas por seis meses, no es inferior al de tres dosis para Gardasil® y Cervarix® en términos de tasas de seroconversión y la magnitud de la respuesta de anticuerpos (26). Recientemente se observó que la administración de una dosis de Cervarix® o Gardasil® es altamente efectiva, similar a la aplicación de dos o tres dosis; las tasas de anticuerpos contra el VPH 16 y VPH 18 fueron muy elevadas, persistiendo por al menos una década, y la frecuencia de infecciones a nivel del cuello uterino por dichos tipos de VPH fue muy baja (27). En 2022, la OMS actualizó su recomendación, autorizando la administración de una o dos dosis para niñas y mujeres de 9 a 20 años, especialmente para aumentar la cobertura vacunal en países de bajos recursos, donde los costos y dificultades en el suministro dificultan la administración de múltiples dosis (28). Mediante modelos predictivos se estimó que en un esquema de dos o tres dosis de la vacuna bivalente Cervarix® los anticuerpos se mantendrían en niveles superiores a los generados por la infección natural por más de 20 años (29). Los estudios destinados a analizar la duración de la respuesta protectora tienen como limitación la falta de correlatos de protección bien definidos. El umbral de anticuerpos de referencia para catalogar una respuesta inmune como suficiente frente a un encuentro con el virus aún está en discusión, y se toma en cuenta la cantidad de anticuerpos que resultan de la infección natural, que en general es baja (13).

Es fundamental recordar que el objetivo de la vacunación contra el VPH es la prevención del cáncer, así como de los condilomas genitales. No obstante, la demostración de su efectividad en este sentido puede llevar décadas, ya que la progresión de lesiones premalignas a cáncer invasor puede tomar de 10 a 20 años (17). Existen estudios que abordan la eficacia de las vacunas contra VPH en cuanto a prevención de la infección por VPH y de lesiones intraepiteliales premalignas. Por ejemplo, un estudio observacional en Reino Unido mostró una reducción significativa de la incidencia de CCU con la administración de Cervarix®, particularmente en niñas inmunizadas a los 12-13 años. Aún así, la evidencia directa es limitada y más investigaciones son necesarias para mejorar el entendimiento acerca del efecto real de la vacunación contra el VPH (30).

Vacunas contra el SARS-CoV-2

El SARS-CoV-2 es un virus de ARN monocatenario positivo, envuelto, de origen zoonótico, aislado por primera vez en China en 2019. Se transmite a través de pequeñas gotas aerosolizadas y es causante de un síndrome respiratorio agudo conocido como COVID-19. A partir de su ingreso a las vías respiratorias, interacciona con el receptor de angiotensina 2 a través de su glicoproteína superficial, Spike (S). Algunos síntomas de la infección son cefalea, tos, mialgias, fiebre, dolor abdominal, diarrea, ageusia, anosmia, etc. En casos severos, puede desencadenar una desregulación del sistema inmune o “tormenta de citoquinas”, lo que causa daño multiorgánico y muerte (31). El COVID-19 fue declarado emergencia sanitaria de interés internacional a partir del 31 de enero del 2020 por la OMS, luego de los primeros casos reportados en China en diciembre del 2019 (32). Hasta octubre del 2024 se registraron más de siete millones de muertes a nivel mundial, donde América representó el 42,9% de las mismas. En este sentido, Uruguay confirmó un total de 7686 muertes por coronavirus hasta noviembre de 2024 (33). Frente a esta situación, los esfuerzos de la comunidad científica mundial se abocaron al desarrollo de vacunas capaces de controlar la enfermedad y sus formas severas, que redujeran la morbilidad y protegieran a los individuos más vulnerables. Las vacunas más destacadas por su impacto e innovación se muestran en el Anexo 2. Las distintas vacunas desarrolladas han demostrado su eficacia y efectividad, brindando una protección de entre 67-95% para las infecciones sintomáticas (34). Sin embargo, en evaluaciones posteriores a su implementación, se ha cuestionado la durabilidad de la respuesta inmunitaria generada, al observarse una rápida caída de anticuerpos a los 6 meses post vacunación, produciéndose una alarmante situación de desprotección frente a la infección, así como a las nuevas variantes del virus (34). A pesar de la incertidumbre frente a la durabilidad y la eficacia de la protección brindada por las vacunas contra el COVID 19, se ha demostrado que la protección frente a la enfermedad severa perdura en el tiempo, reduciendo la cantidad de ingresos a CTI en relación a las personas infectadas (34). Existen múltiples factores determinantes de la caída inmunitaria, entre los que se encuentran el tipo de vacuna utilizada, el intervalo entre dosis, las características de los individuos y el surgimiento de nuevas variantes del virus. Estas nuevas variantes, denominadas Alfa, Beta, Gamma, Delta y Ómicron, mostraron tener ventajas en cuanto al escape inmunológico. Se estudió la efectividad de las vacunas frente a ellas,

principalmente sobre Ómicron, por su acentuada transmisibilidad, estableciéndose una rápida caída de la efectividad vacunal contra formas sintomáticas de la enfermedad, pero otorgando protección del 92,5% frente a formas severas, sin diferencias significativas a la era pre variantes (35,36). Para comprender mejor la respuesta inmune desencadenada luego de la infección y post vacunación, se han estudiado distintos correlatos inmunes, tanto celulares como humorales. Los anticuerpos neutralizantes se han establecido como correlato de protección, ya que justamente son capaces de neutralizar al virus impidiendo la infección. La respuesta de anticuerpos generados por inmunidad híbrida depende de la carga inicial de la infección primaria, de la vacuna utilizada, la edad del vacunado, las patologías subyacentes del mismo y la aplicación de refuerzos (37). Por otro lado, un objetivo de las vacunas es el desarrollo de células B de memoria y de LLPCs en la médula ósea capaces de proteger a largo plazo. Lograr esto ha sido un gran desafío, y continúa en investigación. La información planteada por algunas investigaciones es que luego del pico inicial de anticuerpos, se genera un decaimiento rápido y una posterior estabilización de los mismos dentro de los primeros meses postvacunación (38), mientras otros estudios concluyen que la proporción de LLPCs en la médula ósea no son las esperadas luego de 33 meses de vacunación (39). La inmunidad celular, brindada por las células TCD4⁺ y TCD8⁺, al igual que la humoral, depende de factores tales como la vacuna empleada y el intervalo entre dosis, junto con otras características del huésped y la infección. Se ha reportado que la duración de la misma es de 8 meses post vacunación (37). Además, se ha observado una adecuada respuesta celular frente a distintas variantes del virus, como Delta y Omicron, contribuyendo a la protección de la enfermedad grave causadas por éstas. La capacidad de los linfocitos T de reconocer las variantes de la proteína S, ha logrado protección pese a la disminución de la capacidad neutralizante de los anticuerpos (40).

Con el propósito de aumentar la duración de la inmunidad otorgada por la vacunación, se han aplicado dosis de refuerzo. En algunos trabajos se demostró que los refuerzos heterólogos, es decir con una vacuna de distinta tecnología que la dosis inicial, son más inmunogénicos, como la combinación de vacunas a virus inactivado y a ARNm (41,42). No obstante, se ha identificado que la implementación de una dosis de refuerzo luego de la vacunación completa contra SARS-CoV-2 disminuiría el riesgo de infección por el virus y sus variantes, los ingresos en CTI y la muerte, sin importar el tipo de refuerzo empleado (43). El

intervalo entre las primeras dosis y la dosis de refuerzo podría variar en función de la vacuna a emplear y la edad de los pacientes. En primera instancia, se recomienda la utilización de dosis de refuerzo 6 meses posterior a la vacunación inicial, aplicándose principalmente en adultos mayores a 60 años (44).

Vacuna contra el virus Influenza

La influenza es una infección respiratoria viral con un alto nivel de contagio. Provoca de 3 a 5 millones de casos de enfermedad severa y 650.000 muertes cada año (45). Esta infección es causada por el virus Influenza, que pertenece a la familia Orthomyxoviridae. Este virus se transmite de persona a persona por pequeñas gotas de secreciones, o por contacto directo con una persona infectada o superficies contaminadas. El virus Influenza ingresa a la vía respiratoria y se replica a nivel de las células epiteliales. Se conocen 3 tipos que infectan humanos: Influenza A, B y C. Este orden alfabético corresponde a su importancia epidemiológica y clínica. Los virus Influenza A son zoonóticos, es decir, afectan a humanos y animales, y se asocian a neumonías e infecciones graves en adultos mayores y niños pequeños. Mientras los virus Influenza B y C infectan principalmente a humanos, y son menos graves. El virus influenza es un virus de ARN segmentado, envuelto, y posee 2 tipos de proteínas en su superficie, denominadas hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA) (Figura 3) (46).

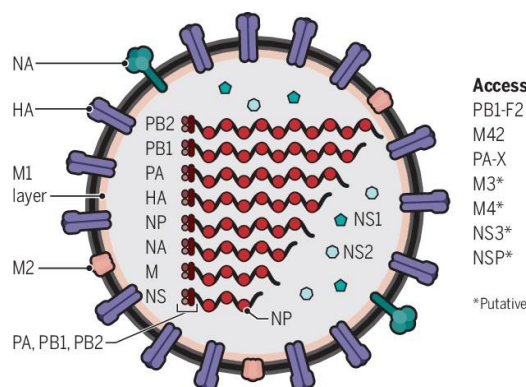


Figura 3. Estructura del virus Influenza A.

El virus influenza A está compuesto por 8 segmentos de ARN, los cuales codifican para varias proteínas, entre ellas, la hemaglutinina (HA) y la neuraminidasa (NA), codificadas por los segmentos 4 y 6 respectivamente. Adaptado de Taubenberger JK, et al., 2019 (47)

El virus Influenza A presenta gran diversidad debido a que existen 16 subtipos de hemaglutininas (H1-16) y 9 de neuraminidasa (N1-9). Dada la naturaleza segmentada del genoma, cuando dos virus del tipo A invaden la misma célula pueden intercambiar segmentos codificantes para cada una de estas proteínas, por ende, su combinación puede potencialmente dar lugar a 144 cepas virales diferentes. En la actualidad, los virus tipo A con capacidad de infectar seres

humanos son H1N1, H2N2 y H3N2 (48). Este mecanismo se denomina salto antigénico o "*shift*" y es responsable de las pandemias. Además, el virus sufre un segundo tipo de variación antigénica denominada deriva antigénica o "*drift*". La deriva antigénica ocurre por mutaciones puntuales en el ARN del virus que lleva a un cambio de aminoácidos en las proteínas HA y NA, y es la responsable de las epidemias estacionales (46).

La vacunación es la medida más efectiva para reducir la morbimortalidad causada por este virus, especialmente en individuos de alto riesgo. Se prioriza la vacunación en el personal de la salud y de servicios esenciales, adultos mayores de 65 años, personas con enfermedades crónicas, o inmunocomprometidas, niños desde los 6 meses hasta los 5 años y personas gestantes (49). La vacuna se administra cada año, utilizando una formulación actualizada que incluye las tres o cuatro cepas que aconseja la OMS para cada año y para cada hemisferio.

La vacuna antigripal es una vacuna inactivada fragmentada, o de subunidades que contienen las proteínas de superficie HA y NA. Puede ser tri o cuadrivalente, conteniendo dos tipos de Influenza A (H3N2 y H1N1) y una o dos cepas de Influenza B (50). En Uruguay, desde el año 2004 se realizan campañas de vacunación anual contra la influenza en los meses de abril o mayo (49). De esta manera el individuo tiene tiempo suficiente para generar una respuesta protectora para cuando ocurra el pico de mayor contagio, a su vez evitando que haya disminuido la inmunidad cuando llegue este pico. Para lograr esto es necesario conocer la duración de la inmunidad generada por la vacuna antigripal.

Diversos estudios han demostrado la disminución de la inmunidad en el tiempo desde la vacunación, incluso dentro de una misma temporada estacional, destacándose un aumento de la probabilidad de infectarse 45-69 días post-vacunación (51). Otro estudio determinó que durante los primeros 100 días post-vacunación la efectividad de la vacuna fue del 61%, del 42% entre los días 100 y 119, y prácticamente nula 120 días después (52). También se ha demostrado que la disminución de la inmunidad varía según los distintos tipos y subtipos del virus influenza, siendo, los tipos A(H3) y B los que presentan una caída más pronunciada en comparación con A(H1) (53,54). Además, la edad de las personas altera la duración de la inmunidad de la vacuna, siendo más pronunciado su decaimiento en las personas mayores de 65 años (55).

Vacunas contra Difteria, Tétanos y *Bordetella pertussis*:

La difteria, el tétanos y la tos ferina son enfermedades inmunoprevenibles. Existen vacunas contra tétanos y difteria desde las décadas de 1920-1930 y, a partir de 1940 se empezó a emplear la vacuna triple bacteriana: difteria, tétanos y tos ferina, si bien se mantiene el uso de la vacuna doble bacteriana (difteria/tétanos) en adultos, tal como se discute más adelante. La difteria es una enfermedad infecciosa causada por la bacteria *Corynebacterium diphtheriae*, productora de la exotoxina diftérica. Se transmite de persona a persona por vía respiratoria, a través de gotitas aerosolizadas, o por contacto directo con lesiones cutáneas (56). La enfermedad de tétanos es causada por la bacteria *Clostridium tetani*. Se trata de una bacteria productora de esporas, que penetra el organismo por medio de heridas o lesiones tisulares con objetos contaminados, siendo el parto el momento de mayor transmisibilidad de los casos de tétanos. El haber padecido la enfermedad no confiere inmunidad contra la misma. Por esta razón, la única forma de prevención es mediante la vacunación (57). La tos ferina es una enfermedad producida por la bacteria *Bordetella pertussis*, cuyo principal factor de virulencia es la toxina pertussis. La transmisión se da mediante gotitas y secreciones respiratorias y es causante de una infección respiratoria que afecta principalmente a niños, en especial a los lactantes, donde pueden ocurrir las manifestaciones más graves de la enfermedad, como la insuficiencia respiratoria e incluso la muerte (58).

En el caso de la difteria y el tétanos (DT), la vacuna está compuesta por toxoides y adyuvantes que aumentan el poder inmunogénico (57). La inmunidad conferida por estas vacunas depende, principalmente, de la generación de anticuerpos (IgG) antitoxina. Se ha demostrado que niveles séricos de anticuerpos contra la toxina diftérica y tetánica mayores 0,01 Unidades Internacionales/mL (UI/mL) están asociados con una inmunidad protectora, es decir, se cuenta con un correlato de protección de la vacuna (56). En cuanto a la tos ferina, se utilizan dos tipos de vacunas. Las de primera generación, que están compuestas por células enteras de *Bordetella pertussis* (wP), se utilizan desde 1940 (59). Éstas presentan alta eficacia, pero generan varios efectos secundarios tanto a nivel local (dolor, rubor, calor e inflamación) como sistémico (fiebre, convulsiones, llanto persistente, anorexia, hipotonía e hiperrespuesta a estímulos) (60). Esto tuvo como consecuencia la disminución de la aceptación de esta vacuna, y derivó en el desarrollo de las vacunas acelulares (59). La vacuna acelular contra Pertussis (aP),

formulada a partir de toxinas de *Bordetella pertussis* inactivadas o detoxificadas, surge en la década de 1980, y es menos reactogénica, lo que llevó al reemplazo de wP en varias regiones del mundo, sobre todo en los países desarrollados (59). La mayoría de las vacunas aP aprobadas contienen entre 1 y 5 antígenos purificados (58). La cantidad y concentración final de cada uno de ellos varía entre los distintos fabricantes, lo que puede afectar directamente la inmunogenicidad de la vacuna (61). Las vacunas aP suelen tener menos efectos secundarios que las wP, aunque su costo es más elevado y se ha notificado una menor duración de la inmunidad generada (59). En Uruguay, se administra como vacuna Pentavalente (Difteria, wP, Tétanos, Hepatitis B, *Haemophilus influenzae* tipo b) en los primeros meses de vida, como inmunización primaria. Luego, se administran dosis de refuerzo en la niñez donde se emplea la vacuna DTwP y DTaP. Por último, se administra la vacuna DT a los 45 y 65 años. La vacunación con DTaP también se administra en embarazadas, de carácter obligatorio y gratuito (62). La introducción de la vacuna DTP ha disminuido drásticamente la incidencia de casos de estas tres enfermedades, así como la morbilidad ocasionada. Sin embargo, han resurgido casos de difteria y tos ferina a nivel mundial, incluso en países con alta cobertura vacunal. Por ejemplo, en 2010 se observó un brote de tos ferina en California, con más de 9000 casos. En cuanto a la difteria, el ejemplo más importante ocurrió en 1990 con un resurgimiento de casos en la ex Unión Soviética, con casi 50.000 casos notificados y más de 1500 muertes (63). Esta problemática también se ha observado con los casos de tétanos, pero, en este caso, la alta incidencia o resurgimiento de casos se observa en zonas en conflictos o inestabilidad, ocurrencia de desastres naturales y, sobre todo, en aquellos países con cobertura vacunal por debajo del 80%, es decir, por debajo del mínimo recomendado por la OMS, como es el caso de Indonesia (64). Por lo tanto, podría plantearse la disminución en la cobertura vacunal como el factor determinante en el resurgimiento de casos y no necesariamente atribuir este suceso a la caída de la inmunidad conferida por la vacuna antitetánica. Por el contrario, en el caso de la difteria, el resurgimiento de los casos podría explicarse, en parte, por la caída de la inmunidad conferida por la vacuna. La inmunización primaria en la infancia genera anticuerpos que superan considerablemente el nivel mínimo protector contra la difteria. Sin embargo, esta proporción de anticuerpos disminuye con el tiempo, evidenciando que la duración de la protección después de dicha serie es de aproximadamente 3-5 años (65). En cuanto a la tos ferina, también se plantea

que el resurgimiento de los casos podría explicarse, en parte, por la caída de la inmunidad conferida por la vacuna, pero la falta de un correlato de protección específico dificulta su estudio (66). Además, otro factor que interfiere en el estudio de la duración de la inmunidad conferida por la vacunación es el refuerzo natural que transcurre de forma asintomática, ocasionando problemas, sobre todo, en países con baja cobertura vacunal y alta circulación de *B. pertussis* (67). Sin embargo, a pesar de esto, se ha destacado la relación entre el aumento de casos y el cambio en el tipo de vacuna empleada para la vacunación de los niños, de la vacuna celular (wP) a la acelular (aP). Se planteó la posibilidad de que el perfil inmunológico orientado hacia los linfocitos Th2, en vez de los Th1, inducido por la vacuna acelular estuviera asociado con menor protección inmunológica (66). Estudios revelan, además, que la inmunidad celular conferida por esta vacuna y el tipo diferente de respuesta T, disminuye a lo largo de los meses, afectando tanto la respuesta inmune celular como humoral (67), destacándose una disminución en los títulos de anticuerpos en los primeros 2 años después de la última dosis recibida (68). Se demostró que la efectividad de la vacuna acelular es 69% en el primer año luego de la vacunación, pero disminuye rápidamente, aproximadamente un 35% por año, dando como resultado una efectividad < 9% a los cuatro años o más posteriores a la última dosis (69). Por lo tanto, se concluye que la vacuna acelular presenta una durabilidad menor de la inmunidad, en comparación con la vacuna celular. Otro punto clave en cuanto a la disminución de la inmunidad conferida contra *B. pertussis* es la presencia de variaciones en la bacteria, conferida por mutaciones a nivel génico y adaptación o evasión a la inmunidad conferida por la vacuna, haciéndola resistente a la misma (70).

En cuanto al tétanos, no se observó una disminución importante de la inmunidad generada por la vacunación; se encontraron niveles de anticuerpos mayores a 0,1 UL/mL incluso a los 10 años luego de recibida la última dosis. Esto confirma una duración más prolongada de la inmunidad contra el tétanos, en comparación con difteria y tos ferina. Por ello, surgen recomendaciones de administrar dosis de refuerzos más espaciadas, abandonando los refuerzos cada 10 años, lo que constituye una estrategia más costo-efectiva (71).

Vacuna Triple viral (Sarampión, Rubéola, Paperas):

El sarampión, la rubéola y las paperas son enfermedades virales inmunoprevenibles altamente contagiosas, que habitualmente ocurren en la niñez, y se transmiten por contacto persona a persona o por expulsión de gotículas de secreciones respiratorias de personas infectadas (72–74).

Tanto el virus del sarampión como el de paperas son envueltos, de ARN monocatenario de sentido negativo, pertenecientes a la familia Paramyxoviridae. El sarampión es una enfermedad eruptiva cutánea, y sus lesiones patognomónicas son las de Köplik. Las paperas afectan principalmente a las glándulas parótidas, en casos graves puede haber afectación del sistema nervioso central, páncreas, testículos y ovarios (72,73). El virus de la rubéola es un virus de ARN monocatenario positivo, envuelto, perteneciente al género *Rubivirus*, familia Togaviridae. Esta enfermedad se caracteriza por síntomas como la linfadenopatía y la erupción cutánea, pudiendo generar defectos congénitos importantes si es adquirida durante el embarazo (74). No existe tratamiento específico para estas enfermedades, por lo que la estrategia fundamental para su prevención es mediante la vacunación.

La vacuna triple viral es una vacuna a virus vivo atenuado, por lo que mantienen cierta capacidad de replicación en el organismo e inducen una respuesta inmunitaria similar a la infección natural, pero sin producir enfermedad. Generan una inmunidad duradera con solo una o dos dosis, con pocos efectos adversos, por estas razones las vacunas vivas atenuadas son consideradas teóricamente las ideales (75). En Uruguay, la vacuna triple viral (SRP) se introdujo al CEV en 1982, inicialmente administrada en el primer año de vida. En el año 1992 se agregó una segunda dosis, administrada a los 5 años de edad. Actualmente, la segunda dosis se administra a los 15 meses de edad. Previo a la introducción de la vacuna en el CEV, la inmunidad era inducida por la infección natural. El sarampión, la rubéola y las paperas se presentaban en forma endemo-epidémica con epidemias regulares, alcanzando una elevada tasa de morbilidad en los menores de 1 año, siendo éste el grupo más susceptible. En los lactantes, se describe una inmunidad pasiva adquirida por la madre, con una persistencia de anticuerpos maternos hasta 6-9 meses aproximadamente, que comienzan a perderse a partir del séptimo mes de vida, lo que explica por qué la primera dosis es al año de vida. La vacunación con SRP iniciada en 1982 mostró un fuerte impacto, evidenciado por una disminución significativa en la aparición de nuevos casos. Sin embargo, entre 1987 y 1991 se

produjeron dos picos epidémicos, con un desplazamiento progresivo hacia grupos de mayor edad, justificando así la administración de una dosis de refuerzo a los 5 años de edad (76). Actualmente, las tres enfermedades han resurgido en países con una elevada y sostenida cobertura vacunal y donde se había logrado detener su transmisión. Los nuevos casos han sido en individuos no vacunados, casos importados, o por estrecho contacto con individuos infectados. Se ha descrito que la edad de ocurrencia de los nuevos casos se explica por una disminución de la inmunidad otorgada por la vacuna (73,76,77). Uruguay estuvo libre de sarampión por 20 años (1999 a 2020) sin detección de ningún caso. En 2020 se reportaron dos casos, un lactante de 11 meses, al que no se le había administrado ninguna vacuna contra SRP aún, y un adulto, ambos relacionados con un caso importado de Argentina. Actualmente, nuestro país se encuentra en alerta tras la notificación de un brote en Argentina (76,78).

En el caso de la rubéola, se ha estudiado que una única dosis de la vacuna administrada luego de los 12 meses de edad otorga una elevada tasa de respuesta y su protección persiste a largo plazo, que, si bien disminuye con el tiempo, no lo hace de una forma pronunciada. Sin embargo, la vacuna también incluye los componentes contra sarampión y paperas, que requieren de la administración de dos dosis. Este refuerzo ha aumentado los niveles de anticuerpos contra la rubéola, logrando que su protección sea más duradera (74,79). Los casos confirmados de rubéola en diferentes partes del mundo han sido por baja cobertura vacunal o por casos importados. En nuestro país no se han registrado casos desde el 2001 (76). Por otro lado, los nuevos casos de paperas a nivel mundial se han dado por el decaimiento de la inmunidad generada por la vacuna así como por estrecho contacto con individuos infectados durante períodos prolongados, como por ejemplo campamentos de verano, escuelas y campus universitarios (73,76,77). Un ejemplo es el evento ocurrido en 2006 en campus universitarios estadounidenses donde jóvenes de entre 18 y 29 años reportaron nuevos casos de paperas a pesar de haber sido vacunados en la infancia (80). Estos brotes promovieron estudios de la eficacia de la vacuna, reportando que si bien la cepa circulante era diferente a la cepa vacunal, esto no explicaba el desplazamiento a grupos de mayor edad. Estos brotes se vincularon al decaimiento de la inmunidad y la falta de un refuerzo luego de la segunda dosis (77). Se observó una diversidad interindividual de la respuesta generada frente a estos tres componentes antigénicos. Sin embargo, en general, se estima una duración de la respuesta

inmunitaria global de 10 a 20 años post-vacunación, destacándose la tasa más rápida de caída de los anticuerpos generados frente al componente paperas (81). Se observaron comportamientos similares en la epidemiología de otros países con una alta cobertura sostenida de la vacuna, por lo que sería necesario plantear refuerzos en la edad adulta (77). En estudios en los que se administró una tercera dosis a sujetos de entre 18 y 28 años, se comprobó un aumento significativo de los anticuerpos contra las paperas un mes post-vacunación. Sin embargo, al año, los títulos de anticuerpos volvieron a niveles cercanos a los iniciales. A pesar de ello, el aumento de los niveles de anticuerpos a tiempos tempranos post-vacunación podría facilitar el control de brotes de paperas, en particular para aquellos que están al borde de la protección (82,83). También se evaluaron niveles de anticuerpos neutralizantes contra sarampión y rubéola en sujetos de la misma edad, hasta 11 años después de recibir una tercera dosis de SRP, donde se observó una persistencia de los mismos. En el caso de la rubéola, se mantuvieron altos y estables por encima de los valores previos a la vacunación con la tercera dosis de SRP. En el caso del sarampión, disminuyeron con el tiempo, dejando un 10% de los individuos susceptibles a contraer la enfermedad (84).

En adolescentes y adultos jóvenes también se observó que las tasas de seronegatividad de anticuerpos contra paperas es más alta que en ancianos (82). Se ha reportado que la seroprevalencia es más alta en personas mayores nacidas previo a la vacunación, suponiendo una mayor probabilidad de haber contraído sarampión durante la infancia y haber desarrollado inmunidad por la infección natural, en contraposición a los vacunados, que recibieron una o dos dosis de la vacuna, donde se mostró una seronegatividad mayor. Estos datos sugieren que la inmunidad natural desarrollada por personas convalecientes de sarampión o paperas previo a la introducción de la vacuna SRP es más efectiva y duradera que la inmunidad generada por la vacunación (77,82,85). En el caso de la rubéola, la inmunidad generada por la vacuna es muy similar a la natural (74).

Conclusiones y Perspectivas:

En conclusión, del análisis de la evidencia disponible acerca de las vacunas seleccionadas se destaca la complejidad y variabilidad de la respuesta inmune que promueven. La misma está influenciada por factores tanto relacionados con la propia vacuna (formulación, naturaleza del antígeno, adyuvantes, número e intervalo de dosis, etc), como con atributos individuales de la población (edad,

genética, comorbilidades, etc). Además, las características propias de cada patógeno, su inmunogenicidad, capacidad de evasión inmune, y mutaciones, han dificultado, en algunos casos, el desarrollo de vacunas eficaces y duraderas.

Por un lado, la información disponible hasta el momento indica que la vacunación contra el VPH es altamente inmunogénica y su efectividad es notable en cuanto a la prevención de la infección y generación de lesiones. Estas vacunas muestran un potencial prometedor para brindar una protección duradera en el tiempo. No obstante, es esencial continuar el seguimiento de las personas inmunizadas para evaluar los resultados a más largo plazo y el impacto de las recomendaciones acerca del esquema de una dosis, así como de las vacunas recientemente desarrolladas. Además, sería adecuado promover la investigación en otras poblaciones menos consideradas, por ejemplo, varones, mujeres de mayor edad, personas con comorbilidades específicas. También es importante tomar en cuenta que existen otros tipos de VPH de alto riesgo que actualmente no están cubiertos por las vacunas disponibles, por lo que el desarrollo de nuevas vacunas que apunten a éstos podría significar una mayor protección para la población.

En contraste, las vacunas contra SARS-CoV-2 e Influenza promueven una respuesta inmune más transitoria. En el caso del SARS-CoV-2, los avances obtenidos durante la pandemia en el desarrollo de distintas plataformas vacunales han otorgado protección eficaz contra formas severas de la enfermedad, pero la respuesta inmune mediada por los anticuerpos circulantes es limitada, con una duración promedio de 6 meses. Se han explorado múltiples enfoques para prolongar la inmunidad, destacando la implementación de dosis de refuerzo, tanto homólogas como heterólogas, siendo estas últimas reconocidas por su eficacia en varios estudios. Se recomienda la administración de refuerzos cada seis meses a la población más vulnerable, especialmente a aquellos mayores de 60 años. Las dificultades en el desarrollo de vacunas de efectividad duradera están relacionadas a la persistente falta de conocimiento sobre la sinergia entre la inmunidad celular y humoral, además del surgimiento de nuevas variantes del virus. Las vacunas contra SARS-CoV-2 continúan siendo relativamente nuevas, con una corta trayectoria desde su implementación. Por ello, es crucial continuar los esfuerzos para mejorar su tecnología y adaptar los planes de vacunación, haciendo frente a los desafíos actuales y futuros. En cuanto a la vacuna contra la influenza, la disminución de la inmunidad otorgada por la misma explica en parte la necesidad de la vacunación anual. Sin embargo, incluso si se demostrara que la inmunidad

podiera prolongarse en el tiempo, la revacunación sería necesaria debido a la variación antigénica anual que sufre el virus Influenza. Para resolver este desafío lo ideal sería el desarrollo de una vacuna universal, dirigida a regiones de proteínas virales que no sufran cambios entre cepas, siendo así eficaces para todas las cepas emergentes, y cuya respuesta protectora se mantenga en el tiempo.

Respecto a la vacuna triple bacteriana, hay variabilidad en el tipo y durabilidad de la respuesta inmune generada frente a los distintos componentes de la vacuna. El toxoide tetánico promueve una respuesta más potente y duradera. Por el contrario, las vacunas contra Difteria y *B. pertussis* producen una respuesta menos sostenida en el tiempo, siendo más notable para el caso de esta última. En cuanto a la disminución de la inmunidad contra la tos ferina, el hecho que mayormente se relaciona con el resurgimiento de casos es la introducción y utilización de la vacuna acelular, demostrando una menor duración de la inmunidad que la vacuna celular. Esto ha motivado el desarrollo de nuevas formulaciones de vacunas contra esta enfermedad, que puedan inducir una respuesta inmune más duradera y eficaz. A la espera del desarrollo de estas vacunas, se deben considerar estrategias alternativas de inmunización con la vacuna TDaP para adolescentes, buscando estrategias más eficaces que disminuyan el resurgimiento de nuevos casos.

Para la vacuna triple viral se estima una duración de la respuesta inmunitaria global de 10 a 20 años post-vacunación. El resurgimiento de las tres enfermedades, sobre todo de sarampión y paperas en países con una elevada y sostenida cobertura vacunal, con un desplazamiento a grupos de mayor edad, ha generado preocupación sobre la eficacia continua de la vacuna y necesidad de un refuerzo en la edad adulta, promoviendo nuevas investigaciones. En países donde se administró una tercera dosis se demostró el beneficio en el control de brotes y protección en población de riesgo a contagio.

Una dificultad importante en el estudio de la duración de la inmunidad conferida por las vacunas es la falta de correlatos de protección bien definidos para todas las vacunas. Otra problemática es el largo periodo de tiempo y los recursos necesarios para poder evaluar este aspecto. Existen mayoritariamente estudios transversales, que dificultan la determinación de la variación exacta de la caída de la inmunidad entre los diferentes individuos. Los estudios longitudinales, con un seguimiento de la inmunidad a lo largo del tiempo, son los recomendados y más eficaces. Se necesitan más de éstos últimos para comprender mejor las características y factores que influyen en la caída de la inmunidad.

Consideramos oportuno promover la generación de información propia por parte del Ministerio de Salud Pública de Uruguay e instituciones del Sistema Nacional Integrado de Salud en esta materia, que pueda ser comparada con los datos internacionales disponibles.

A pesar de las consideraciones anteriormente mencionadas, está ampliamente demostrado que todas las vacunas son una herramienta clave en la prevención de enfermedades infecciosas, y que su impacto en la Salud Pública ha sido de gran magnitud. De esto se desprende, a su vez, la importancia de continuar con el estudio y desarrollo en este ámbito, para optimizar los resultados y asegurar una protección universal y duradera al menor costo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pérez C, Peluffo G, Barrios P, Pujadas M. Inmunizaciones como estrategia de salud pública. Arch Pediatría Urug [Internet]. 2021. [citado el 24 de Oct 2024];92(NSPE1).
2. Montero DA, Vidal RM, Velasco J, Carreño LJ, Torres JP, Benachi O MA, et al. Two centuries of vaccination: historical and conceptual approach and future perspectives. Front Public Health. 2024 Jan 9;11:1326154.
3. Murphy K, Janeway C, Travers P, Walport M. Inmunobiología de Janeway. 7th ed. España: McGraw-Hill; 2014.
4. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Inmunología celular y molecular. 10th ed. España: Elsevier; 2022.
5. Siegrist CA. Vaccine Immunology. In 2018. p. 16-34.e7.
6. Nguipdop-Djomo P, Thomas SL, Fine P. Correlates of vaccine-induced protection: methods and implications. 2013 [citado el 24 de Oct de 2024]; Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-IVB-13.01>
7. Woodman S. Immune correlates of protection: A vaccine's biological benchmark [Internet]. Charles River. Eureka; 2021 [citado el 24 de Oct de 2024]. Disponible en: <https://www.criver.com/eureka/immune-correlates-protection-vaccines-biological-benchmark>
8. Plotkin SA. Correlates of Protection Induced by Vaccination. Clin Vaccine Immunol CVI. 2010 May 12;17(7):1055.
9. Varela MC. Programas de vacunación. Rev Esp Salud Pública. 2009 Oct;83(5):639–43.
10. Andre FE, Booy R, Bock HL, Clemens J, Datta SK, John TJ, et al. Vaccination greatly reduces disease, disability, death and inequity worldwide. Bull World Health Organ. 2007 Nov 27;86(2):140.
11. Unidad de Inmunizaciones [Internet]. Ministerio de Salud Pública. [citado el 24 de Oct de 2024]. Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/publicaciones/vacunas>
12. Sendagorta-Cudós E, Burgos-Cibrián J, Rodríguez-Iglesias M. Infecciones genitales por el virus del papiloma humano. Enfermedades Infecc Microbiol Clínica. 2019 May;37(5):324–34.
13. World Health Organization. The immunological basis for immunization series: module 19: human papillomavirus infection. 2011 [citado el 23 Oct de 2024]; Disponible en: <https://iris.who.int/handle/10665/44604>
14. de Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. Int J Cancer. 2017;141(4):664–70.
15. Garland SM, Steben M, Sings HL, James M, Lu S, Railkar R, et al. Natural History of Genital Warts: Analysis of the Placebo Arm of 2 Randomized Phase III Trials of a Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, and 18) Vaccine. J Infect Dis.

- 2009 Mar 15;199(6):805–14.
16. El virus del papiloma humano (VPH) y el cáncer [Internet]. 2019 [citado el 14 Jul de 2024]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/riesgo/germenes-infecciosos/vph-y-cancer>
 17. Cáncer de cuello uterino [Internet]. [citado el 14 de Jul de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>
 18. Cánceres más frecuentes en el Uruguay. [Internet]. Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer. [citado el 14 de Jul de 2024]. Disponible en: <https://www.comisioncancer.org.uy/Ocultas/Canceres-mas-frecuentes-en-el-Uruguay-uc65>
 19. Pérez Pérez N, Tedesco S, González F, Jordi JML, Rey G. Prevalencia de los genotipos de HPV en lesiones pre invasoras de alto grado de malignidad y cáncer de cuello uterino en la población del Hospital de Clínicas. Montevideo-Uruguay. An Fac Med [Internet]. 2020 [citado el 9 Oct de 2024];7(2).
 20. González V, Holcberg M, Díaz A, Duarte B, Deragón J, Duarte J, et al. Vacuna HPV: ¿la recomiendan los pediatras de diferentes prestadores de salud en Montevideo? Arch Pediatría Urug [Internet]. 2021 Jun [citado el 14 Jul de 2024];92(1).
 21. Rodríguez A. Recomendaciones para la vacunación contra el Virus del Papiloma Humano (VPH). [Internet]. CHLAEP. 2022 [citado el 14 de Jul de 2024]. Disponible en: <https://chlaep.org.uy/recomendaciones-para-la-vacunacion-contra-el-virus-del-papiloma-humano-vph/>
 22. Yousefi Z, Aria H, Ghaedrahmati F, Bakhtiari T, Azizi M, Bastan R, et al. An Update on Human Papilloma Virus Vaccines: History, Types, Protection, and Efficacy. Front Immunol. 2021;12:805695.
 23. Wang JW, Roden RB. Virus-like particles for the prevention of human papillomavirus-associated malignancies. Expert Rev Vaccines. 2013 Feb;12(2):10.1586/erv.12.151.
 24. Quang C, Chung AW, Frazer IH, Toh ZQ, Licciardi PV. Single-dose HPV vaccine immunity: is there a role for non-neutralizing antibodies? Trends Immunol. 2022 Oct;43(10):815–25.
 25. Kjaer SK, Nygård M, Sundström K, Dillner J, Tryggvadottir L, Munk C, et al. Final analysis of a 14-year long-term follow-up study of the effectiveness and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in women from four nordic countries. EClinicalMedicine. 2020 Jun;23:100401.
 26. Kamolratanakul S, Pitisuttithum P. Human Papillomavirus vaccine efficacy and effectiveness against cancer. Vaccines (Basel) [Internet]. 2021;9(12). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/vaccines9121413>
 27. Whitworth HS, Mounier-Jack S, Choi EM, Gallagher KE, Howard N, Kelly H, et al. Efficacy and immunogenicity of a single dose of human papillomavirus vaccine compared to multidose vaccination regimens or no vaccination: An updated systematic review of evidence from clinical trials. Vaccine X. 2024 Aug 1;19:100486.
 28. One-dose Human Papillomavirus (HPV) vaccine offers solid protection against cervical cancer [Internet]. 2022 [citado el 24 de Oct de 2024]. Disponible en: [https://www.who.int/news/item/11-04-2022-one-dose-human-papillomavirus-\(hpv\)-vaccine-offers-solid-protection-against-cervical-cancer](https://www.who.int/news/item/11-04-2022-one-dose-human-papillomavirus-(hpv)-vaccine-offers-solid-protection-against-cervical-cancer)
 29. Romanowski B, Schwarz TF, Ferguson L, Peters K, Dionne M, Behre U, et al. Sustained immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a two-dose schedule in adolescent girls: Five-year clinical data and modeling predictions from a randomized study. Hum Vaccines Immunother. 2016;12(1):20–9.
 30. Falcato M, Castañón A, Ndlela B, Checchi M, Soldan K, Lopez-Bernal J, et al. The effects of the national HPV vaccination programme in England, UK, on cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia incidence: a register-based observational study. The Lancet. 2021 Dec 4;398(10316):2084–92.
 31. Dabanch J. EMERGENCIA DE SARS-COV-2. ASPECTOS BÁSICOS SOBRE SU ORIGEN, EPIDEMIOLOGÍA, ESTRUCTURA Y PATOGENIA PARA CLÍNICOS. Rev Médica Clínica Las Condes. 2021 Feb 1;32(1):14.
 32. Salazar D, Uzquiano M, Rivera G, Velasco E. Mecanismos de transmisión del SARS-CoV-2. Acta Nova. 2020 Nov;9(5–6):773–92.

33. COVID-19 deaths| WHO COVID-19 dashboard. [Internet]. datadot. [citado el 10 de Nov de 2024]. Disponible en: <https://data.who.int/dashboards/covid19/deaths?n=o>
34. Mahrokhian SH, Tostanoski LH, Vidal SJ, Barouch DH. COVID-19 vaccines: Immune correlates and clinical outcomes. *Hum Vaccines Immunother*. 2024 Dec 31;20(1):2324549.
35. Altarawneh HN, Chemaitelly H, Ayoub HH, Tang P, Hasan MR, Yassine HM, et al. Effects of Previous Infection and Vaccination on Symptomatic Omicron Infections. *N Engl J Med*. 2022 Jul 7;387(1):21–34.
36. Rodriguez Velásquez S, Biru LE, Hakiza SM, Al-Gobari M, Triulzi I, Dalal J, et al. Long-term levels of protection of different types of immunity against the Omicron variant: a rapid literature review. *Swiss Med Wkly*. 2024 May 6;154:3732.
37. Pooley N, Abdool Karim SS, Combadière B, Ooi EE, Harris RC, El Guerche Seblain C, et al. Durability of Vaccine-Induced and Natural Immunity Against COVID-19: A Narrative Review. *Infect Dis Ther*. 2023 Feb;12(2):367–87.
38. Srivastava K, Carreño JM, Gleason C, Monahan B, Singh G, Abbad A, et al. SARS-CoV-2-infection- and vaccine-induced antibody responses are long lasting with an initial waning phase followed by a stabilization phase. *Immunity*. 2024 Mar 12;57(3):587-599.e4.
39. Nguyen DC, Hentenaar IT, Morrison-Porter A, Solano D, Haddad NS, Castrillon C, et al. SARS-CoV-2-specific plasma cells are not durably established in the bone marrow long-lived compartment after mRNA vaccination. *Nat Med*. 2024 Sep 27;
40. Juhl AK, Loksø Dietz L, Schmeltz Søgaard O, Reekie J, Nielsen H, Somuncu Johansen I, et al. Longitudinal evaluation of SARS-CoV-2 T cell immunity over 2 years following vaccination and infection. *J Infect Dis*. 2024.
41. Andrews N, Stowe J, Kirsebom F, Toffa S, Rickeard T, Gallagher E, et al. Covid-19 Vaccine Effectiveness against the Omicron (B.1.1.529) Variant. *N Engl J Med*. 2022 Mar 2;NEJMoa2119451.
42. Cheng H, Peng Z, Si S, Alifu X, Zhou H, Chi P, et al. Immunogenicity and safety of homologous and heterologous prime–boost immunization with COVID-19 vaccine: Systematic review and meta-analysis. *Vaccines (Basel)*. 2022. 10(5):798.
43. Xu J, Lan X, Zhang L, Zhang X, Zhang J, Song M, et al. The effectiveness of the first dose COVID-19 booster vs. full vaccination to prevent SARS-CoV-2 infection and severe COVID-19 clinical event: a meta-analysis and systematic review of longitudinal studies. *Front Public Health* [Internet]. 2023. [citado el 5 de Nov 2024];11.
44. Black B, Thaw DB. Vaccinating against a Novel Pathogen: A Critical Review of COVID-19 Vaccine Effectiveness Evidence. *Microorganisms*. 2023 Dec 31;12(1):89.
45. Gripe (estacional) [Internet]. [citado el 30 de Oct de 2024 Oct 30]. Disponible en: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal))
46. Temas de Bacteriología y Virología Médica. 3ra edición. Facultad de Medicina, Montevideo: Oficina del Libro FEFMUR; 2008.
47. Taubenberger JK, Kash JC, Morens DM. The 1918 influenza pandemic: 100 years of questions answered and unanswered. *Sci Transl Med*. 2019 Jul 24;11(502):eaau5485.
48. Hun Opfer L. El virus influenza. *Acta Pediátrica Costarric*. 2009 Jan;21(1):05–7.
49. Campaña de vacunación antigripal 2024 [Internet]. Ministerio de Salud Pública. [citado el 10 de Nov de 2024]. Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/publicaciones/campana-vacunacion-antigripal-2024-lineamientos-tecnicos>
50. COMISIÓN HONORARIA PARA LA LUCHA ANTITUBERCULOSA Y ENFERMEDADES PREVALENTES: INFLUENZA ESTACIONAL (GRIPE) [Internet]. [citado el 22 de Jul de 2024]. Disponible en: <https://chlaep.org.uy/wp-content/uploads/2020/02/19-Influenza-estacional.pdf>
51. Ray GT, Lewis N, Klein NP, Daley MF, Wang SV, Kulldorff M, et al. Intraseason Waning of Influenza Vaccine Effectiveness. *Clin Infect Dis*. 2019 May 2;68(10):1623–30.
52. Castilla J, Martínez-Baz I, Martínez-Artola V, Reina G, Pozo F, García Cenoz M, et al. Decline in influenza vaccine effectiveness with time after vaccination, Navarre, Spain,

- season 2011/12. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* 2013 Jan 31;18(5):20388.
53. Young B, Sadarangani S, Jiang L, Wilder-Smith A, Chen MIC. Duration of Influenza Vaccine Effectiveness: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression of Test-Negative Design Case-Control Studies. *J Infect Dis.* 2018 Feb 14;217(5):731–41.
 54. Ferdinands JM, Fry AM, Reynolds S, Petrie J, Flannery B, Jackson ML, et al. Intraseason waning of influenza vaccine protection: Evidence from the US Influenza Vaccine Effectiveness Network, 2011-12 through 2014-15. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2017 Mar 1;64(5):544–50.
 55. Reber AJ, Chirkova T, Kim JH, Cao W, Biber R, Shay DK, et al. Immunosenescence and Challenges of Vaccination against Influenza in the Aging Population. *Aging Dis.* 2011 Sep 30;3(1):68.
 56. Diphtheria vaccines: WHO position paper – August 2017 [Internet]. [citado el 5 de Nov de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/who-wer9231>
 57. Lamberto Y, Vargas C, Cunto MS, Saúl P, Chediack V, Cunto E. TÉTANOS: UNA ENFERMEDAD INMUNOPREVENIBLE. [Internet]. [citado el 10 de Nov de 2024].
 58. Decker MD, Edwards KM, Steinhoff MC, Rennels MB, Pichichero ME, Englund JA, et al. Comparison of 13 acellular pertussis vaccines: adverse reactions. *Pediatrics.* 1995 Sep;96(3 Pt 2):557–66.
 59. Poolman JT. Shortcomings of pertussis vaccines: why we need a third generation vaccine. *Expert Rev Vaccines.* 2014 Oct 1;13(10):1159–62.
 60. Patterson J, Kagina BM, Gold M, Hussey GD, Muloiwa R. Adverse events following primary and secondary immunisation with whole-cell pertussis: a systematic review protocol. *BMJ Open.* 2017 Jan 25;7(1):e012945.
 61. Cherry JD. Comparative efficacy of acellular pertussis vaccines: an analysis of recent trials. *Pediatr Infect Dis J.* 1997 Apr;16(4):S90.
 62. Quian J. Actualizaciones del Certificado Esquema de Vacunación. Perspectivas a futuro en vacunación en la niñez. *Arch Pediatría Urug.* [Internet]. 2010 [citado el 10 de Nov de 2024];81(1):34–45. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-12492010000100006
 63. Sadoh AE, Oladokun RE. Re-emergence of diphtheria and pertussis: Implications for Nigeria. *Vaccine.* 2012 Nov 26;30(50):7221–8.
 64. Gao H, Lau EHY, Cowling BJ. Waning Immunity After Receipt of Pertussis, Diphtheria, Tetanus, and Polio-Related Vaccines: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Infect Dis.* 2022 Feb 15;225(4):557–66.
 65. Kitamura N, Bahkali K, Chem ED, Quilty BJ, Edwards T, Toizumi M, et al. Waning rate of immunity and duration of protective immunity against diphtheria toxoid as a function of age and number of doses: Systematic review and quantitative data analysis. *Hum Vaccines Immunother.* 18(6):2099700.
 66. Twillert I van, Han WGH, Els CACM van. Waning and aging of cellular immunity to Bordetella pertussis. *Pathog Dis.* 2015 Sep 14;73(8):ftv071.
 67. Fedele G, Cassone A, Ausiello CM. T-cell immune responses to Bordetella pertussis infection and vaccination. *Pathog Dis.* 2015 Oct 1;73(7):ftv051.
 68. Bottero D, Gabrielli M, Aispuro PM, Regidor V, Hozbor D. Pertussis, historia, hechos y situación actual. *Acta Bioquímica Clínica Latinoam.* 2019;53(3):343–52.
 69. Klein NP, Bartlett J, Fireman B, Baxter R. Waning Tdap Effectiveness in Adolescents. *Pediatrics.* 2016 Mar 1;137(3):e20153326.
 70. Klein NP, Bartlett J, Rowhani-Rahbar A, Fireman B, Baxter R. Waning Protection after Fifth Dose of Acellular Pertussis Vaccine in Children. *N Engl J Med.* 2012 Sep 13;367(11):1012–9.
 71. Ang LW, James L, Goh KT. Prevalence of diphtheria and tetanus antibodies among adults in Singapore: a national serological study to identify most susceptible population groups. *J Public Health Oxf Engl.* 2016 Mar;38(1):99–105.
 72. Lüthy IA, Kantor IN. Sarampión. *Med B Aires.* 2020 Apr;80(2):162–8.
 73. Lau RK, Turner MD. Viral mumps: Increasing occurrences in the vaccinated population. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2019 Oct 1;128(4):386–92.

74. World Health Organization. Immunological basis for immunization : rubella. 2008 [citado el 7 de Nov de 2024]; Disponible en: <https://iris.who.int/handle/10665/43922>
75. García F. Métodos moleculares para el desarrollo de vacunas. Acta Pediátrica Costarric. 1999 Apr;13(2):55–9.
76. Picón T, Speranza N, Varela A. Eliminación del sarampión, la rubéola y del síndrome de rubéola congénita: un desafío para Uruguay. Arch Pediatr Urug. 2013 Dec;84(4):291–6.
77. Yang L, Grenfell BT, Mina MJ. Waning immunity and re-emergence of measles and mumps in the vaccine era. Curr Opin Virol. 2020 Feb 1;40:48–54.
78. Recomendaciones de prevención ante casos de sarampión en Argentina [Internet]. Ministerio de Salud Pública. [citado el 16 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/comunicados/recomendaciones-prevencion-ante-casos-sarampion-argentina>
79. Lambert N, Strebel P, Orenstein W, Icenogle J, Poland GA. Rubella. The Lancet. 2015 Jun 6;385(9984):2297–307.
80. Lewnard JA, Grad YH. Vaccine waning and mumps re-emergence in the United States. Sci Transl Med. 2018 Mar 21;10(433):eaao5945.
81. Seagle EE, Bednarczyk RA, Hill T, Fiebelkorn AP, Hickman CJ, Icenogle JP, et al. Measles, mumps, and rubella antibody patterns of persistence and rate of decline following the second dose of the MMR vaccine. Vaccine. 2018 Feb 1;36(6):818–26.
82. Pang H, Zhou Y, Zhao W, Jiang Q. Seroprevalence and Determinants Associated with Mumps Antibodies after 20 Years of MMR Vaccination in Urban Area of Shanghai, China. Int J Environ Res Public Health. 2018 Oct;15(10):2089.
83. Fiebelkorn AP, Coleman LA, Belongia EA, Freeman SK, York D, Bi D, et al. Mumps Antibody Response in Young Adults After a Third Dose of Measles-Mumps-Rubella Vaccine. Open Forum Infect Dis. 2014 Dec 1;1(3):ofu094.
84. Alonge OD, Marin M, Hickman CJ, Sowers SB, Chen M hsin, Hao L, et al. Long-term Neutralizing Antibody Levels Against Measles and Rubella Viruses Among Adults With 3 Doses of Measles-Mumps-Rubella Vaccine. Open Forum Infect Dis. 2024 Jan 1;11(1):ofad700.
85. Mahallawi WH, Ibrahim NA. Seroprevalence against the measles virus after vaccination or natural infection in an adult population in Madinah, Saudi Arabia. Hum Vaccines Immunother. 2021.
86. Asociación Española de Vacunología. La vacuna frente a papilomavirus Cecolin 9 como alternativa en países de renta económica media-baja [Internet]. 2024. [citado el 23 de Oct de 2024]. Disponible en: <https://vacunas.org/la-vacuna-frente-a-papilomavirus-cecolin-9-como-alternativa-en-paises-de-renta-economica-media-baja/>
87. La OMS añade una vacuna contra el VPH al esquema de dosis única [Internet]. [citado el 23 de Oct de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/04-10-2024-who-adds-an-hpv-vaccine-for-single-dose-use>
88. Ministerio de Sanidad [Internet]. [citado el 10 de Nov de 2024]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Informe_GIV_comunicacion_20210709.pdf
89. Marco JJG, Pasquín MJÁ, Martín SM. Efectividad y seguridad de las vacunas para el SARS-CoV-2 actualmente disponibles. FMC - Form Médica Contin En Aten Primaria. 2021 Oct 1;28(8):442–51.
90. Sara Ochoa JE, Sara Cueto MC, Cueto Padilla A. Mecanismo y diseño de vacunas para el sars-cov-2, revisión narrativa. Med UPB [Internet]. 2024 [citado el 5 de Nov de 2024] ;43(1). Disponible en: <https://revistas.upb.edu.co/index.php/medicina/article/view/8116>
91. La FDA autoriza la vacuna contra el COVID-19 de Novavax actualizada para brindar una mejor protección contra las variantes que circulan actualmente. [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. FDA; 2024 [citado el 5 de Nov de 2024] Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/la-fda-autoriza-la-vacuna-contra-el-covid-19-de-novavax-actualizada-para-brindar-una-mejor>

ANEXOS

Anexo 1

	Indicada							Recomendada				Contraindicada			
	Edad en meses							Edad en años							 La población inmigrante que llega al país debe adecuar sus vacunas al Certificado Esquema de Vacunación (CEV) vigente.
	0	2	4	6	12	15	21	5	11	45	65				
BCG															
Pentavalente*															
Polio															
Sarampión-Rubeola-Paperas**															
Varicela															
Neumococo 13V															
Hepatitis A															
Triple bacteriana (DPT)															
Doble bacteriana (dT)***															
Triple bacteriana acelular (dpaT)															
Virus del papiloma humano (VPH)****															
Anti-influenza*****															

Se administra a partir de los 6 meses, cada año al inicio de temporada invernal

* La vacuna pentavalente contiene los componentes DPT: Difteria, Pertussis (tos convulsa), Tétanos; HB: hepatitis B; (HB: *Haemophilus influenzae* tipo b).

** Los nacidos después del año 1967 que no puedan certificar 2 dosis de vacunas SRP deben iniciar o completar el esquema de vacunación.

*** A partir del año 2020, la vacunación de adultos con dT se modificó para aquellos que puedan certificar 5 o más dosis de vacuna antitetánica, requiriendo la administración de una dosis refuerzo a los 45 y 65 años.

**** La vacuna contra el VPH se administra a partir de los 11 años, en un esquema de 2 dosis con un intervalo de 6 meses. Quien no recibió o no completo el esquema a partir de los 11 años, puede hacerlo hasta los 26 años inclusive.

***** La vacuna anti-influenza se recomienda especialmente en aquellos grupos considerados de riesgo por grupo etario, exposición laboral o comorbilidad.

Certificado Esquema de Vacunación de Uruguay vigente en 2024. Esquema de vacunas obligatorias y gratuitas en Uruguay al 2024 indicadas por edad, que previenen 15 enfermedades infecto contagiosas. Extraído de MSP (www.msp.gub.uy).

Anexo 2

Vacunas contra el VPH. Se detallan las cinco vacunas existentes contra el VPH, el tipo de vacuna, los tipos de VPH contra los que protegen, y el año de aprobación (20,86,87).

Vacuna	Tipo de vacuna	Tipos de VPH contra los que protege	Aprobación
Gardasil®	VLPs	6, 11, 16, 18	Aprobada en 2006 por la FDA
Cervarix®	VLPs	16, 18	Aprobada en 2009 por la FDA
Gardasil 9®	VLPs	6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58	Aprobada en 2015 por la FDA
Cecolin®	Recombinante, VLPs	16, 18	Precalificada en 2021 por la OMS
Walrinvax®	Recombinante, VLPs	16,18	Precalificada en 2024 por la OMS

Vacunas desarrolladas contra SARS-CoV-2. Se indican las vacunas desarrolladas por las distintas farmacéuticas, nombre comercial, tecnología que utilizan y esquema de dosis con el intervalo a ser administradas (88-91).

Farmacéuticas	Vacunas	Plataforma	Esquema de vacunación
BioN-Tech/Pfizer	Comirnaty/BNT 162b2	ARNm	2 dosis (intervalo de 28 días)
Moderna	mRNA 1273	ARNm	2 dosis (intervalo 28 días)
Oxford/Astrazeneca	Vaxzevria AZD-1222 o ChAdOx1-nCoV-19	Vector viral (adenovirus de chimpancé)	2 dosis (intervalo de 24-84 días)
Johnson & Johnson	JNJ78436735 o Ad26.COVS.2	Vector viral (adenovirus humano)	1 dosis
Gamaleya Research Institute	Sputnik o Gam-COVID-Vac	Vector viral (adenovirus humano)	2 dosis (intervalo 21 días)
Novavax	NVX-CoV2373	subunidades proteicas (recombinante)	2 dosis (intervalo 56 días)
INOVIO farmacéutica	INO-4800	ADN	no aprobada aún
Sinovac, CoronoVac	CoronaVac	Inactivados	2 dosis (intervalo de 14-28 días)