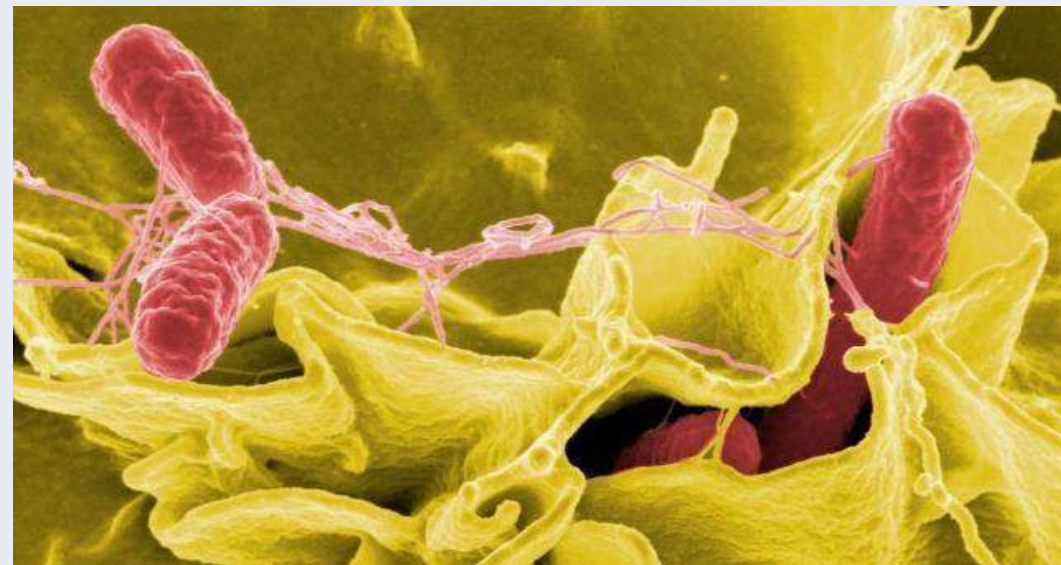
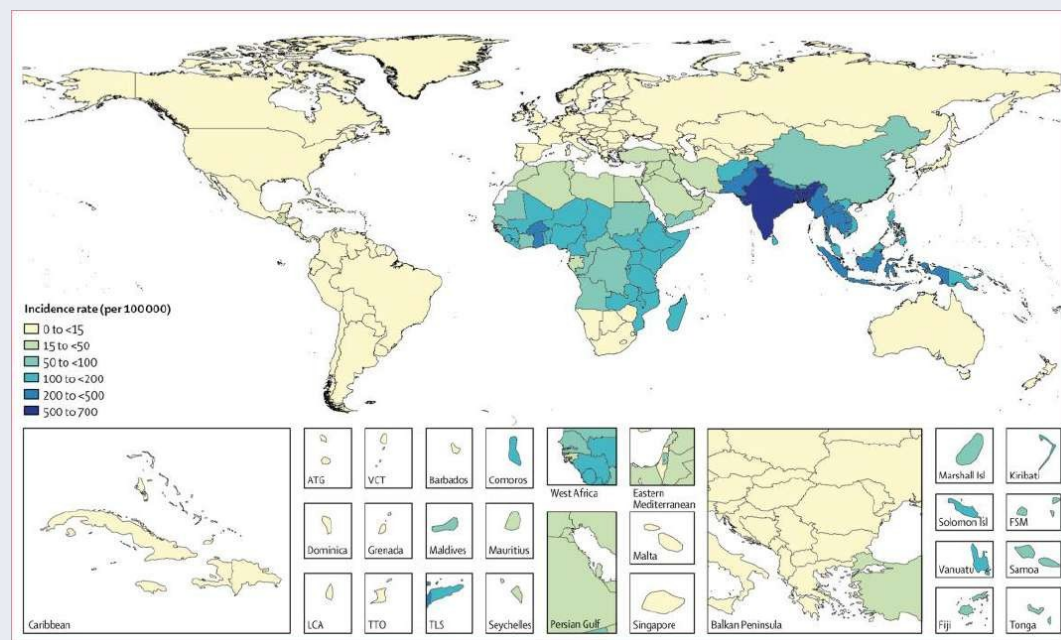


# VACUNA FRENTE A LA FIEBRE TIFOIDEA (TF)

GRUPO DE VACUNAS DE VIAJEROS DE LA ASOCIACIÓN  
ESPAÑOLA DE VACUNOLOGÍA (AEV-VV)



(1)



(2)

1. Tsang J. Salmonella enterica serovar Typhi: In route to a systemic infection. The Microbial Menagerie. Posted on [June 25, 2019](#), ([Salmonella enterica serovar Typhi: In route to a systemic infection – The Microbial Menagerie](#))
2. GBD 2017 Typhoid, Paratyphoid Collaborators. The global burden of typhoid and paratyphoid fevers: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet Infect Dis 2019;19(4):369–81. ([https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(18\)30685-6](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(18)30685-6).)

## VACUNA FRENTE A LA FIEBRE TIFOIDEA (TF)

Grupo de Trabajo Vacunas del Viajero de la Asociación Española de Vacunología: Rosa López Gigosos, Natividad Tolosa Martínez, Guillermo Mena Pinilla, Magda García Rodríguez, Mercedes Melero García, Juan Barriga García, Cristina Hernán García, Esther Redondo Marguello, Blanca O'Donnell Cortés, Inmaculada García Jabalera, Pilar Arrazola Martínez, Mar Faraco Oñorbe, Hilary Piedrahita Valdés, Elsa Morales Cuello, Raisa Margaritta Morales Martínez, Karen Lorena Colmenares Andrade, Mariola Espejo y Francisco Javier Rodríguez Jiménez.

Referencia para citar este artículo: Colmenares K, Redondo E, Arrazola P, López-Gigosos R, Melero M y Grupo de Trabajo Vacunas del Viajero de la Asociación Española de Vacunología. Vacuna frente a la fiebre tifoidea. [Internet]. Mayo 2025 [Consultado dd/mmm/aaaa]. Disponible en: <https://vacunas.org/vacunas-para-el-viajero>

# VACUNA FRENTE A LA FIEBRE TIFOIDEA (TF)

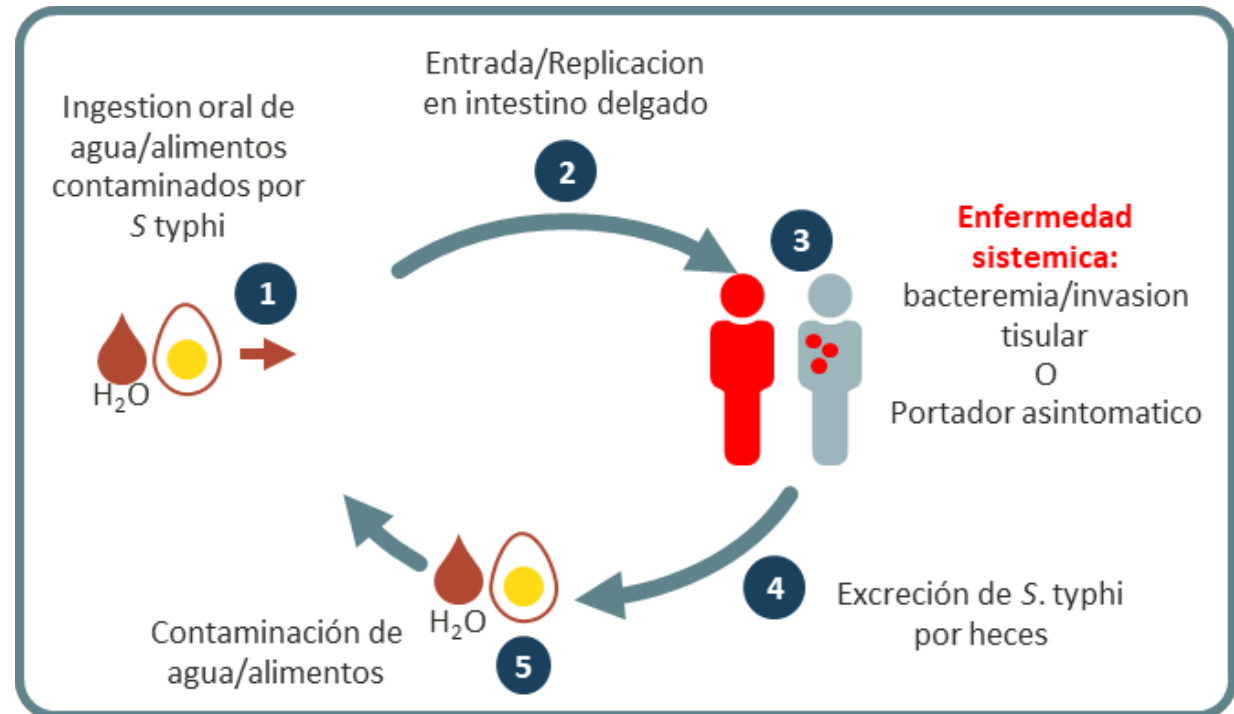
## BREVE SÍNTESIS SOBRE LA ENFERMEDAD DE LA FIEBRE TIFOIDEA (1)

Se estima que anualmente ocasiona entre 11 y 21 Millones de casos, y entre 145.000 y 161.000 muertes. <sup>(1)</sup>  
En 2019 se estimaron globalmente 9,2 millones de casos con unos 110.000 fallecimientos <sup>(2)</sup>

*La Fiebre Tifoidea es también conocida como fiebre entérica (engloba a Fiebre Paratifoidea)*

### Agente causal <sup>(3)</sup> :

*Salmonella* entérica subespecie entérica serotipo typhi (*S. typhi*), también conocida como bacilo de Eberth, responsable del 75% de los casos de fiebre entérica. *S. typhi* es un bacilo flagelado, gram negativo, intracelular, con una capsula polisacarídica y con forma de bastón. *S. typhi* contiene 3 antígenos principales: Somático (O), Flagelar (H) y Polisacarídico capsular (Vi). *S. typhi* es una bacteria intracelular que precisa de una respuesta inmunológica Infocito T-dependiente para su resolución. <sup>(4)</sup>



## VACUNA FRENTE A LA FIEBRE TIFOIDEA (TF)

**Transmisión** <sup>(3)</sup>: *S. typhi* es una bacteria exclusivamente del ser humano, de transmisión fecal-oral, no se conoce reservorio animal.

La transmisión fecal-oral, se produce mediante 2 mecanismos:

- Ciclo corto: contaminación del entorno inmediato, falta de sanitización, por portadores temporales o crónicos de *S. typhi*
  - Ciclo largo: Contaminación ambiental del agua (de conducciones de agua o falta de tratamiento adecuado)
- S. typhi* penetra el epitelio intestinal, se disemina mediante el sistema linfático y torrente sanguíneo, para residir y multiplicarse en ganglio linfáticos, vesícula biliar, hígado y bazo.

De 2% a 5% de los pacientes con fiebre tifoidea se convierten en portadores bacterianos asintomáticos (vesícula biliar).

**Cuadro clínico** <sup>(3)</sup>: Los casos típicos debutan con malestar, anorexia, mialgia y fiebre (que se va aumentando progresivamente de 0,5°C a 1°C diarios, hasta los 39°C to 40°, se mantiene durante 10 a 14 días y disminuye progresivamente en la convalecencia), malestar abdominal y cefalea. La tos bronquítica es común en los estadios iniciales. El 20% manifiesta exantema denominado “rose spots” en tórax, abdomen y espalda. Pueden presentar estreñimiento o diarrea (mas común en niños)

**Complicaciones**: Perforación intestinal y hemorragia (aproximadamente en 0.5% to 1.0% de los casos sin tratamiento antibiotico). El 2% a 5% de los casos se convierten en portadores crónicos asintomáticos (vesícula biliar)

### Diagnostico <sup>(4)</sup>:

- 1.- Aislamiento de *S. typhi* en sangre (Gold Standard, poco sensible).
- 2.- Cultivo bacteriano de aspirado de medula osea (altamente sensible, pero muy invasivo).
- 3.- Test serológico Widal: simple y de bajo coste, pero de baja sensibilidad.
- 4.- Tests de amplificación de ácido nucleico, incluyendo PCR. 5.- Tests comerciales rápidos: Cualitativos (Typhidot<sup>®</sup>) o Semi-cuantitativos colorimétricos (IDL TUBEX<sup>®</sup> TF).

1. World Health Organization. Background paper to SAGE on typhoid vaccine policy recommendations. WHO position papers on typhoid 2017. Available from [cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/position\\_paper\\_documents/typhoid/1-typhoid-sage-background-paper-final-v3b.pdf?sfvrsn=ddf418c3\\_2](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/position_paper_documents/typhoid/1-typhoid-sage-background-paper-final-v3b.pdf?sfvrsn=ddf418c3_2), .2. HancuhM, WalldorfJ, MintaAA, Tevi-BenissanC, ChristianKA, NedelecY, et al. Typhoid fever surveillance, incidence estimates, and progress toward typhoid conjugate vaccine introduction — worldwide, 2018–2022. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2023;72(7):171-6. [DOI: 10.15585/mmwr.mm7207a2] [PMID: 36795626], 3. Levine M.M. Typhoid Fever Vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, eds. *Plotkin's Vaccines*. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2018. 4.-Masuet-Aumatell C., Atouguia J, Typhoid fever infection – Antibiotic resistance and vaccination strategies: A narrative review, *Travel Medicine and Infectious Disease* 40 (2021) 101946 (<https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101946>)

## BREVE SÍNTESIS SOBRE LA ENFERMEDAD DE LA FIEBRE TIFOIDEA (2)

### Tratamiento<sup>(1)</sup>:

- Antibióticos tanto para casos agudos, como para portadores crónicos asintomáticos
- Primera línea: Ampicilina, Cloramfenicol, Trimetoprim-Sulfametoxazol.
- Cepas multirresistentes (MDR): Fluorquinolonas. En caso de resistencia a Fluorquinolonas (algunas cepas del Sureste Asiático expandiéndose al África subsahariana) se podrá emplear Cefalosporinas (Cefixima oral o ceftriaxone) y Azitromizina.
- A tener en cuenta la aparición de cepas resistentes a cefalosporinas (XDR) en Asia (H58 de Subcontinente Indio extendiéndose al Sureste Asiático) y África (Nigeria y República Democrática del Congo). La infección por estas cepas requiere ingreso hospitalario con estancias prolongadas y la necesidad de opciones terapéuticas más caras.

1.- Typhoid vaccines: WHO position paper, March 2018, Weekly Epidemiological Record, No 13, 30 March 2018,

## BREVE SÍNTESIS SOBRE LA ENFERMEDAD DE LA FIEBRE TIFOIDEA (3)




### Evaluación del riesgo en viajeros:

- En nuestro entorno se observa en viajeros a países endémicos: Turistas, Personal militar o en sujetos cuyo propósito es Visitar a Familiares o Amigos (VFR) y Migrantes<sup>(1)</sup> y localmente, de manera potencial, en Técnicos de Laboratorio.
- Las poblaciones con mayor riesgo son las que manifiestan intención de estancias más largas, pero no se deben de despreciar el riesgo en viajeros de más corta estancia.<sup>(2,3)</sup>
- Se ha observado que hasta el 17% de los casos diagnosticados en Estados Unidos ocurre en sujetos con menos de 4 semanas de estancia, y que hasta el 16% de los casos ocurren en sujetos con menos de 2 semanas de estancia en lugares endémicos.
- Se debería considerar la vacunación incluso en personas que hayan planificado estancias cortas en áreas de alto riesgo, tal como el subcontinente indio.<sup>(4)</sup>
- El ECDC informa que en 2019, 24 países europeos informaron de un total de 1439 casos de fiebre tifoidea/paratifoidea (40 en España), de los que el 92.4% estaba relacionado con viajes, siendo Pakistán e India los destinos principales. De entre ellos, 10 países informaron de casos de *S. typhi* con resistencia extendida a antibióticos (XDR).<sup>(5)</sup>

#### Riesgo de Exposición

-  Ingestión de agua y/o alimentos contaminados<sup>6</sup>
-  Visita a Familiares y Amigos (VFR)<sup>7</sup>
-  Viajar a/o residir en un área endémica por períodos prolongados de tiempo<sup>8</sup>
-  Sanitización e higiene pobres<sup>2</sup>

#### Riesgo de Peores Consecuencias

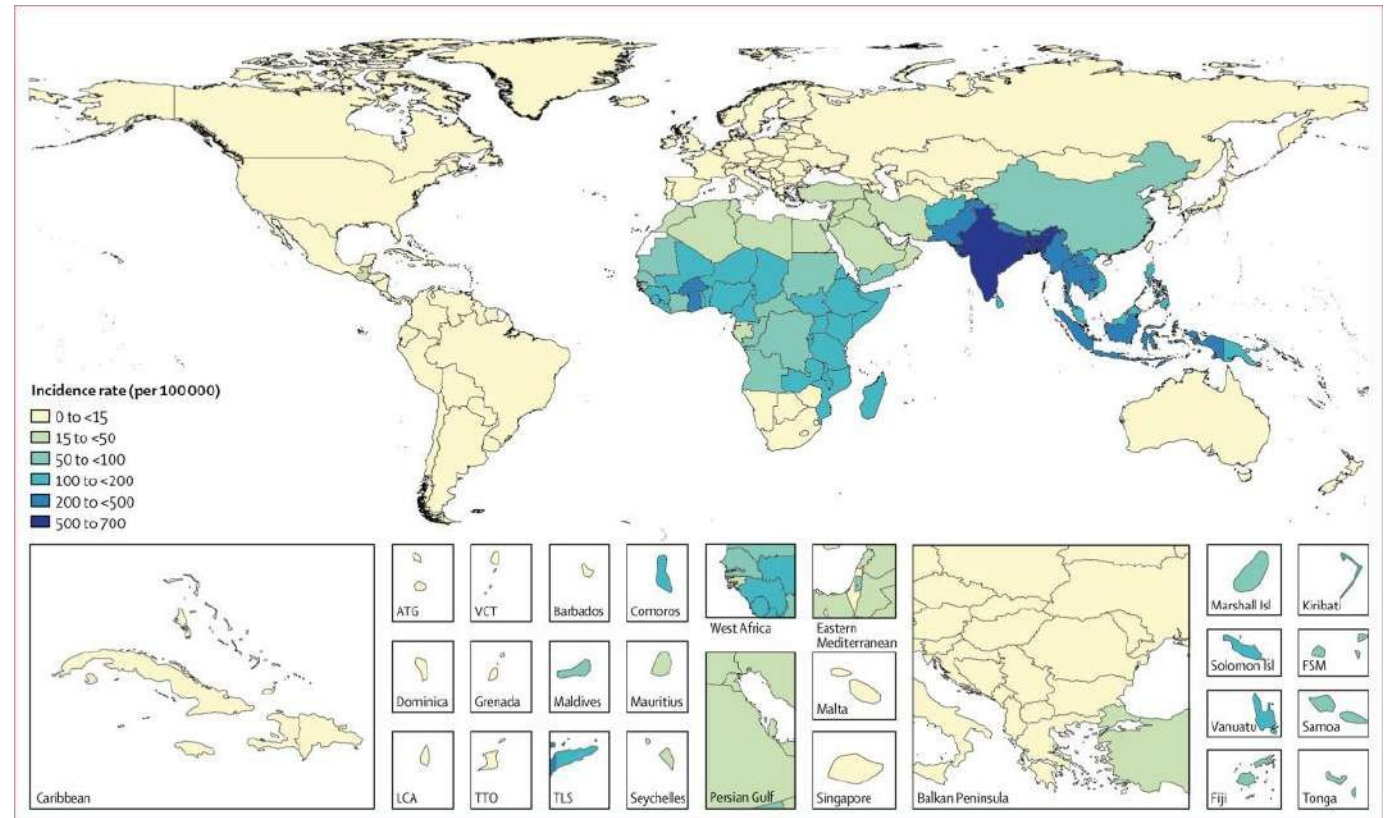
-  Falta de opciones terapéuticas (ej.: antibióticos)<sup>9</sup>
-  Edad más joven<sup>10</sup>
-  Personas inmunocomprometidas (ej.: VIH)<sup>10</sup>

1.-Zuckerman JN, et al. A. Review of current typhoid fever vaccines, cross-protection against paratyphoid fever, and the European guidelines. *Expert Rev Vaccines*. 2017;16(10):1029-1043. 2.- Basnyat B, Maskey AP, Zimmerman MD, Murdoch DR. Enteric (typhoid) fever in travelers. *Clin Infect Dis*. 2005;41(10):1467-1472. 3.- Jackson BR, Iqbal S, Mahon B. Updated recommendations for the use of typhoid vaccine--Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2015. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2015;64(11):305-308. 4.- Steinberg EB, Bishop R, Haber P, et al. Typhoid fever in travelers: who should be targeted for prevention? *Clin Infect Dis*. 2004;39(2):186-191. 5.- European Centre for Disease Prevention and Control. Typhoid and paratyphoid fever. In: ECDC. Annual Epidemiological Report for 2019. Stockholm: ECDC; 2023. 6.- Wain J, et al. Typhoid Fever, *Lancet*. 2015;385:1136-1145. 7. Steinberg EB, et al. Typhoid fever in travelers: who should be targeted for prevention?, *Clin Infect Dis*. 2004;39:186-191. 8. Jackson BR, et al. Updated Recommendations for the Use of Typhoid Vaccine — Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2015 *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2015;64:305-309. 9. Brennenman KE, et al. A Low Gastric pH Mouse Model to Evaluate Live Attenuated Bacterial Vaccines, *PLoS One*. 2014;9:e87411. 5. Bhutta ZA. Current concepts in the diagnosis and treatment of typhoid fever *Arch Dis Child*. 1996;75:214-7. 10. Arvas A. Turk Vaccination in patients with immunosuppression *Ped Assoc*. 2014;49:181-185.

## BREVE SÍNTESIS SOBRE LA ENFERMEDAD DE LA FIEBRE TIFOIDEA (4)

### Mapa de zonas de riesgo para Fiebre Tifoidea<sup>(1)</sup>

- Es importante recordar la emergencia del Clado H58 de *S. typhi* (conocido como genotipo 4,3,1) que incluye plásmidos con genes responsables de su multiresistencia antibiótica y una mutación causante de su resistencia a fluorquinolonas.
- Responsable de la expansión actual de cepas resistentes por el Sureste Asiático y Subcontinente Africano (focos recientes en Nigeria y República Democrática del Congo).
- La Resistencia antibiótica conduce a:
  - Un aumento de pacientes con fallos de tratamiento y complicaciones.
  - Proporción creciente de hospitalización.
  - Prolongación de estancias hospitalarias.
  - Aumento de portadores crónicos. <sup>(2)</sup>



# VACUNA FRENTE A LA FIEBRE TIFOIDEA (TF)

## MEDIDAS PREVENTIVAS FRENTE A LA FIEBRE TIFOIDEA

### Precauciones con el Agua y Alimentos.- (1)

- ✓ Recordar el aforismo “Cuécelo, cocínalo, pélalo o si no, olvidalo”.
- ✓ Practicar hábitos seguros a la hora de comer y beber: (También protege de otras enfermedades)
  - Usar agua embotellada o agua hervida durante 1 minuto antes de beber, o agua tratada con pastillas potabilizadoras de agua. El agua embotellada carbonatada es más segura que el agua no-carbonatada.
  - Tomar bebidas sin hielo, a menos que el hielo este hecho con agua embotellada o adecuadamente hervida.
  - Evitar cualquier tipo de helados que pudieran haber sido elaborados con agua contaminada.
  - Prestar atención a la ingestión del agua durante la ducha o el lavado de dientes.
  - Tomar alimentos que hayan sido adecuadamente cocinados. Comerlos cuando aún estén calientes y humeantes.
  - Evitar vegetales crudos y frutas que no puedan ser peladas. La lechuga puede permanecer contaminada incluso después de lavada.
  - Lavado de manos con jabón y agua antes de comer.
  - Evitar comidas y bebidas de vendedores callejeros a menos que estén calientes humeantes.



## MEDIDAS PREVENTIVAS FRENTE A LA FIEBRE TIFOIDEA

### Vacunas disponibles actualmente en Europa:

- **Vivotif<sup>®</sup> (Bavarian Nordic):** Vacuna Viva Atenuada de administración oral.
- **Typhim Vi<sup>®</sup> (Sanofi):** Vacuna Polisacarídica Inactivada de administración intramuscular.

«Las personas vacunadas también deben adoptar precauciones para evitar el consumo de alimentos y agua potencialmente contaminados»

El problema creciente de la resistencia antibiótica de *S. typhi* es un aspecto clave a la hora de introducir la vacunación en poblaciones en riesgo de infección.

La prevención frente a la fiebre tifoidea mediante la inmunización y otras medidas posee el potencial de disminuir el uso de antibióticos y limitar la emergencia de cepas de *S. typhi* resistentes.<sup>(2)</sup>

## Vivotif<sup>®</sup> (Bavarian Nordic).- (1)

### Tipo de Vacuna y mecanismo de acción<sup>(1, 2, 3)</sup>

Vacuna Viva Atenuada Oral, no expresa el antígeno Vi y mantiene íntegra la síntesis de lipopolisacáridos de membrana. La cepa vacunal permanece en intestino y no se puede detectar ni a nivel sistémico ni en heces tras la ingestión de la dosis habitual.

La vacunación con la cepa Ty21a activa una amplia respuesta inmune amplia, tanto a nivel humoral como sistémica:

- Incremento de anticuerpos IgG (prevención de la replicación bacteriana en torrente sanguíneo).<sup>(5)</sup>
- Incremento de IgA fecal (reducción del transporte intestinal de *S. typhi*).<sup>(4)</sup>
- Aparición de ASC, IgA específicos frente a lipopolisacárido O de *S. typhi* (capacidad fenotípica para migrar a mucosa intestinal).<sup>(2, 4)</sup>
- Inducción de respuestas de linfocitos T helper CD4+ y citotóxicos CD8+ (disminución del transporte intestinal de *S. typhi*).<sup>(4)</sup>

### Formulación y composición<sup>(2)</sup>

- Cápsulas duras gastroresistentes
- Cada capsula contiene como mínimo  $2 \times 10^9$  células viables de *Salmonella enterica* serotipo Typhi (*S. Typhi*) Ty21a.
- Excipientes con efecto conocido: Lactosa, sacarosa

### Indicaciones<sup>(2)</sup>

Vivotif<sup>®</sup> está indicado para la inmunización oral activa contra la fiebre tifoidea, provocada por *Salmonella enterica* serotipo Typhi (*S. Typhi*), en adultos y niños a partir de los cinco años de edad.

# VACUNA FRENTE A LA FIEBRE TIFOIDEA (TF)

## Vivotif® (Bavarian Nordic).- (2)

### Posología (Adultos y Niños mayores de 5 años)<sup>(1, 2)</sup>

- Se toma una cápsula de Vivotif en días alternos (día 1, día 3 y día 5)
- Se debe de iniciar la vacunación completa con las tres cápsulas al menos dos semanas antes de un viaje a un área endémica. Puede que no se alcance la respuesta inmunológica óptima si no se completa el calendario de vacunación en su totalidad.
- La protección contra la fiebre tifoidea comienza aproximadamente entre 7 y 10 días tras la toma de la tercera capsula de la vacuna.
- Se debe de completar el calendario de administración completo al menos una semana antes del viaje a área endémica.
- *Revacunación:* Se recomienda la revacunación a los tres años de la vacunación más reciente para todos los individuos (misma pauta que para la vacunación original).

**Via de Administración:** Oral <sup>(2)</sup>

### Forma de Administración <sup>(2)</sup>

- Se toma una cápsula de Vivotif con agua fría o tibia (la temperatura no debe exceder los 37°C), con el estómago vacío y como mínimo una hora antes de la próxima comida.
- La cápsula de la vacuna no debe masticarse, y se la debe tragar inmediatamente después de colocarla en la boca



**Vivotif®**

Tomar con agua fría o templada

>1 hora antes de siguiente comida

1 hr

## Vivotif<sup>®</sup> (Bavarian Nordic).- (3)

### Eficacia (1, 2, 3)

- **Estudio de provocación no controlado con placebo (EEUU)** (Eficacia de cepa S. Ty21a mutante galE, N=155 Voluntarios)
  - 87% protección contra administración de S. typhi virulenta tras vacunación.
- **Estudio aleatorizado de campo, doble-ciego, controlado con placebo** (Eficacia de tres cápsulas, días alternos, Vivotif N=22,170, Edad 5/6-21 años, seguimiento de hasta 7 años)
  - Año 1: 71% (95% CI 35–87)
  - Año 2: 61% (95% CI 12–82)
  - Año 3: 67% (95% CI 47–79)
  - *Total años 1–3:* 67% (95% CI 47–79)
  - *Seguimiento adicional:*
    - Años 1–7: 62% (95% CI 48–73)
    - Years Años 4–7: 61% (95% CI 34–73)
- **Estudio aleatorizado de campo, doble-ciego, controlado con placebo** (Eficacia de Vivotif 1 cápsula (N=27,618) ó 2 cápsulas (N=27,620), Edad 5/6-21 años, seguimiento de 2 años)
  - Una cápsula, Año 2: 29% (95% CI 4-47)
  - Dos cápsulas, Año 2: 59% (95% CI 41-71)

### Protección indirecta (de grupo): Si (2)

1.- Masuet-Aumatell C., Atouguia J, Typhoid fever infection – Antibiotic resistance and vaccination strategies: A narrative review, Travel Medicine and Infectious Disease 40 (2021) 101946 (<https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101946>) 2.- Vivotif, Ficha Técnica, CIMA-AEMPS ([https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/83589/FT\\_83589.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/83589/FT_83589.html)). 3.- Black RE, et al. Efficacy of one or two doses of Ty21a Salmonella typhi vaccine in enteric-coated capsules in a controlled field trial. Chilean Typhoid Committee. Vaccine. 1990;8 (1):81–4.( [https://doi.org/10.1016/0264-410x\(90\)90183-m](https://doi.org/10.1016/0264-410x(90)90183-m))

### Vivotif<sup>®</sup> (Bavarian Nordic).- (4)

#### Contraindicaciones<sup>(1)</sup>

- Hipersensibilidad al principio activo o alguno de sus excipientes
  - Reacción alérgica a una ingesta anterior de la vacuna
  - Deficiencia inmune congénita o adquirida (incluidos aquellos pacientes en tratamiento antimicrobiano o inmunosupresor).
  - En caso de patología febril o gastrointestinal aguda se debe de postponer la administración de la vacuna hasta su resolución.
- 
- Vivotif no proporciona una protección 100% contra la fiebre tifoidea. Los vacunados deberán de seguir los consejos sobre higiene y tener cuidado con los alimentos y el agua que se consumen en áreas afectadas por la fiebre tifoidea



1.- Vivotif, Ficha Técnica, CIMA-AEMPS ([https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/83589/FT\\_83589.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/83589/FT_83589.html)).

## Vivotif<sup>®</sup> (Bavarian Nordic).- (5)

### Interacciones medicamentosas<sup>(1)</sup>

- **Antimaláricos:**
  - En caso de necesidad de una profilaxis antimalárica, se recomienda completar la vacunación con Vivotif<sup>®</sup> antes de la profilaxis antimalárica. En este caso, se debe de mantener un intervalo de al menos 3 días entre la última dosis de Vivotif y el inicio del antimalárico.
- **Antibióticos:**
  - Se debe de postponer la administración de Vivotif<sup>®</sup> durante o al menos 3 días antes y después de un tratamiento antibiótico o antibacteriano.
  - Se debe de considerar un intervalo mayor con antibióticos de mayor tiempo de acción (ej.: azitromicina)
- **Vacunas:**
  - Se puede administrar Vivotif<sup>®</sup> junto con vacuna contra la Fiebre Amarilla, vacuna contra el cólera CVD 103 HgR (Vaxchora<sup>®</sup>) y vacuna oral de polio.
  - No existen datos en relación con la interacción entre Vivotif y otras vacunas viva atenuadas.
  - Agentes Inmunosupresores: Se contraindica la administración de Vivotif<sup>®</sup> en caso de deficit inmunologico congenito o adquirido.

## Vivotif<sup>®</sup> (Bavarian Nordic).- (6)



### Embarazo<sup>(1)</sup>

- No se han llevado a cabo estudios de reproducción en animales con Vivotif<sup>®</sup>.
- Se desconoce si Vivotif<sup>®</sup> puede provocar daño fetal en caso de administrarse a mujeres embarazadas o si puede afectar la capacidad reproductiva.
- No debe de administrarse Vivotif<sup>®</sup> durante el embarazo excepto cuando sea absolutamente necesario, como en aquellos casos en los que exista un gran riesgo de infección.



### Fertilidad<sup>(1)</sup>

- Se desconoce si Vivotif<sup>®</sup> puede afectar la capacidad reproductiva.



### Lactancia<sup>(1)</sup>

- No hay datos relativos a la administración de Vivotif<sup>®</sup> a madres en periodo de lactancia.
- La cepa *S. typhi* Ty21a de Vivotif<sup>®</sup> no se absorbe a nivel sistémico, en consecuencia no se espera que sea excretada en la leche materna.
- No se debe de administrar Vivotif<sup>®</sup> durante la lactancia excepto cuando sea absolutamente necesario, como en casos de gran riesgo de infección.



### Sujetos HIV<sup>(1)</sup>

- Se puede administrar Vivotif<sup>®</sup> a sujetos HIV-positivos asintomáticos con recuento de linfocitos T (CD4) >200/mm<sup>3</sup>

En estos casos se valorará siempre el cociente riesgo/beneficio a la hora de su prescripción/administración.

## Vivotif<sup>®</sup> (Bavarian Nordic).- (7)

### Seguridad

#### Estudios Clínicos <sup>(1)</sup>

- Se administraron mas de 1,4 Millones de cápsulas.
- Las reacciones adversas más frecuentes fueron:
  - Dolor abdominal, náuseas, diarrea, vómitos
  - Cefalea
  - Fiebre
  - Erupcion Cutánea
  - Un caso de shock anafilactico aislado y no mortal (considerado reacción alérgica a la vacuna)

#### Vigilancia Post-comercialización<sup>(1,2)</sup>

- Entre 1991 y 2004, se han prescrito mas de 122 millones de cápsulas (alrededor de 40 millones de inmunizaciones), habiendose observado tan solo 3,6 casos de reacciones adversas por 100,000 inmunizaciones.
- Las reacciones adversas han sidomas frecuentes han sido: (la mayoría de caracter moderado)
  - Más frecuentes: dolor abdominal, nausea, cefalea, fiebre, diarrea, vómito y erupcion cutánea
  - Raras: Dermatitis, exantema, prurito, urticaria, astenia, cansancio, fatiga, escalofrios, parestesia, mareo, artralgia, mialgia
  - Extremadamente raras: Reacciones alérgicas o anafilácticas

“Vivotif<sup>®</sup> es una vacuna notablemente bien tolerada, y posee bajas tasas de efectos adversos <sup>(3)</sup>

# VACUNA FRENTE A LA FIEBRE TIFOIDEA (TF)

## Vivotif<sup>®</sup> (Bavarian Nordic).- (8)

### Presentación<sup>(1)</sup>

- Caja de cartón con un blíster. Cada blíster contiene tres cápsulas.
- Tamaño del envase: 3 dosis.
- El blíster está compuesto por película plástica (PVC/PE/PVDC) y lámina de aluminio.

### Periodo de validez<sup>(1)</sup>

- 18 meses.

### Conservación<sup>(1)</sup>

- Conservar en el embalaje original para proteger de la luz, en nevera (entre 2 y 8°C)

# VACUNA FRENTE A LA FIEBRE TIFOIDEA (TF)

## Typhim Vi®(Sanofi Pasteur).- (1)

### Tipo de Vacuna y mecanismo de acción (1, 2, 3)

- Está compuesta por el Polisacárido capsular Vi purificado de la cepa *Salmonella typhi* Ty2. El antígeno Vi de *S. typhi* es el factor de virulencia de la bacteria salvaje, y como antígeno, confiere inmunidad contra la fiebre tifoidea.
- Respuesta inmunológica:
  - Humoral: El polisacárido capsular Vi induce una respuesta inmunológica IgG independiente de linfocitos T, dando como resultado una falta de protección prolongada que no aumenta con dosis adicionales. Tras la administración parenteral de la vacuna con polisacárido Vi, no se observa la presencia de IgA secretora anti-Vi ni en fluidos intestinales ni en heces.
  - Celular: No existen información acerca de la respuesta celular tras la inmunización con el polisacárido Vi independiente de linfocitos T.



### Formulación y composición(2)

- Solución inyectable transparente e incolora.
- Cada dosis de 0,5 ml contiene 25 µgr de polisacárido capsular Vi purificado de *Salmonella typhi* (cepa Ty2).
- Typhim Vi® contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, es esencialmente “exento de sodio”.

### Indicaciones<sup>(2)</sup>

- Typhim Vi® está indicado para la inmunización activa contra la fiebre tifoidea, provocada por *Salmonella enterica serovar Typhi* (*S. Typhi*), en adultos y niños a partir de 2 años de edad. La vacunación está recomendada en los siguientes casos:
  - Viajeros a zonas endémicas. No debe sustituir a la prevención higiénico sanitaria de alimentos y bebidas.
  - Personas en contacto con portadores documentados de fiebre tifoidea.
  - Personal de laboratorio de microbiología que trabajen con *Salmonella typhi*.

# VACUNA FRENTE A LA FIEBRE TIFOIDEA (TF)

## Typhim VI®(Sanofi Pasteur).- (2)

### Posología<sup>(1, 2)</sup>

- La dosis recomendada para adultos y niños es una única inyección de 0,5 ml.
- La vacunación debe ocurrir al menos 2 semanas antes de la potencial exposición a la infección con *Salmonella typhi*.
- *Población pediátrica*: misma pauta que en adultos (niños mayores de 2 años). Como con otras vacunas de polisacáridos, la respuesta de anticuerpos podría ser inadecuada en niños menores de 2 años.
- *Revacunación*: Si el individuo continúa en riesgo de exposición, la revacunación debe realizarse con un intervalo de no más de 3 años.

### Forma de Administración <sup>(2)</sup>

La vía de administración preferida para esta vacuna es la vía intramuscular, aunque podría administrarse también por vía subcutánea (no administrar por inyección intravascular).

### Precauciones:

- Las vacunas deben ser administradas por personal debidamente entrenado y con conocimiento del manejo de la anafilaxia, y disponer de un acceso inmediato al equipamiento adecuado. La Adrenalina deberá de estar disponible de manera inmediata.
- Agitar bien inmediatamente antes de usar.
- La vacuna debe ponerse a temperatura ambiente unos pocos minutos antes de la inyección.



## Typhim VI®(Sanofi Pasteur).- (3)

### Eficacia <sup>(1, 2, 3)</sup>

- Población Adulta y Pediátrica:
  - Estudio en Nepal: aleatorizado, doble-ciego, Individuos (N= 3.457 recibieron Typhim Vi) 5–44 años de edad, 20 meses de seguimiento, eficacia total 75% a los 17 meses de la vacunación (casos confirmados por hemocultivo).
- Poblacion Pediátrica:
  - Estudio en Sudafrica: Aleatorizado, doble-ciego, sujetos (N=5.692 recibieron Typhim Vi) 5-15 años de edad, 3 años de seguimiento, eficacia de 64% a los 20 meses y del 55% al tercer año (casos confirmados por hemocultivo). El 55% de estos niños presentaban niveles protectores de anticuerpos (al menos 1µg/mL) diez años tras la vacunación.
- Seroconversión en población pediátrica (N=733, 2-17 años, medida 4 semanas tras la vacunación) tanto en áreas endémicas como no-endémicas: varió entre un 67% y un 100%, valores similares a los de los adultos.
- En áreas no-endémicas, los anticuerpos anti-Vi persisten durante 2 a 3 años. La vacunación debe llevarse a cabo con un intervalo de no más de 3 años si el sujeto está aún expuesto al riesgo.

**Protección indirecta (de grupo):** No está clara <sup>(1)</sup>

## Typhim VI®(Sanofi Pasteur).- (4)

### Contraindicaciones<sup>(1)</sup>

- Reacción de hipersensibilidad sistémica conocida a algún componente de Typhim Vi
- Reacción con peligro para la vida después de la administración previa de la vacuna o de una vacuna que contuviera las mismas sustancias.
- La vacunación debe posponerse en caso de fiebre o enfermedad aguda.

### Advertencias y precauciones especiales de empleo<sup>(1)</sup>

- Se debe tener precaución cuando se administre a individuos con hipersensibilidad a formaldehído y caseína (usados durante la producción de la vacuna)
- La vacuna no confiere protección frente a *Salmonella paratyphi A ni B* o frente a *Salmonella* no tifoidea.
- Como cualquier vacuna, la vacunación con Typhim Vi podría no proteger al 100% de los individuos susceptibles.
- Las mismas que para cualquier vacuna de administración parenteral.



### Typhim VI®(Sanofi Pasteur).- (5)

#### Interacciones medicamentosas<sup>(1)</sup>

- **Vacunas:**

- Typhim Vi puede administrarse junto con otras vacunas comunes durante la misma sesión de vacunación (fiebre amarilla, difteria, tétanos, poliomielitis, rabia preparada en células Vero –no comercializada en España-, meningitis A+C, hepatitis A y hepatitis B).
- En caso de administración concomitante deben utilizarse diferentes lugares de inyección.

- **Pruebas diagnósticas:**

- No se ha estudiado la interferencia de Typhim Vi con pruebas de laboratorio o pruebas diagnósticas

## Typhim VI®(Sanofi Pasteur).- (6)



### Embarazo<sup>(1)</sup>

- No se han realizado estudios de reproducción animal con Typhim Vi. Los datos sobre el uso de esta vacuna en mujeres embarazadas son limitados. Por lo tanto, no está recomendada la administración de la vacuna durante el embarazo.
- Typhim Vi debe administrarse a mujeres embarazadas si es realmente necesario y tras una evaluación de los riesgos y beneficios.



### Lactancia<sup>(1)</sup>

- Se desconoce si esta vacuna se excreta en la leche materna. Se debe tener precaución cuando se administra Typhim Vi a mujeres en periodo de lactancia.



### Sujetos Inmunodeprimidos y HIV<sup>(1)</sup>

- La inmunogenicidad de Typhim Vi podría reducirse por un tratamiento inmunosupresor o inmunodeficiencia. En estos casos se recomienda posponer la vacunación hasta el final de la enfermedad o el tratamiento.
- No obstante, la vacunación de los individuos con inmunodeficiencia crónica tal como infección por VIH se recomienda incluso si la respuesta de anticuerpos es limitada

En estos casos se valorará siempre el cociente riesgo/beneficio a la hora de su prescripción/administración.

## Typhim VI®(Sanofi Pasteur).- (7)

### Seguridad

#### Resumen Tabulado, Estudios Clínicos<sup>(1)</sup>

- Se administraron mas de 15.000 inyecciones (primera o segunda dosis).
- Las reacciones adversas más frecuentes fueron:
  - Adultos (>18 años):
    - Dolor en el lugar de la inyección (75,6%)
    - Mialgia (14,6%)
    - Fatiga/Astenia (25,0%)
  - Niños y Adolescentes (2 a 17 años):
    - Reacciones en el lugar de inyección:
      - Dolor (52,6%)
      - Hinchazon/edema/induración (16,55)
      - Eritema: (14,4%)
    - Sistémicas:
      - Mialgia (14,6%)
      - Cefalea (13,5%)
- Aparecieron dentro de los 3 días siguientes a la vacunacion y se resolvieron de 1 a 3 días tras su inicio.

#### Vigilancia Post-comercialización<sup>(2)</sup>

- Efectos adversos mas descritos en VAERS (EEUU) entre julio 1990 y junio 2002: (Tasa 4,5/100.000)
  - Fiebre (N=11)
  - Cefalea (N=11)
  - Mareo (N=9)
  - Exantema (N=9)
  - Mialgia (N=6)
  - Dolor (N=6)
  - Dolor abdominal (N=6)
  - Prurito (N=6)
  - Dolor en el lugar de inyección (N=5)

“No se han observado efectos adversos graves ni inusuales tras la administracion de Typhim Vi® ni en adultos ni en niños<sup>(2)</sup>”

## Typhim VI®(Sanofi Pasteur).- (8)

### Presentación<sup>(1)</sup>

- Jeringa precargada de dosis única de 0,5 ml (vidrio tipo I) con tapón del émbolo (elastómero de clorobutilo) y tapón en el extremo (elastómero de isopreno-bromobutilo sintético).
- La vacuna debe inspeccionarse visualmente antes de la administración para la observación de decoloración o cualquier pequeña partícula.

### Periodo de validez<sup>(1)</sup>

- 3 años.

### Conservación<sup>(1)</sup>

- Conservar en nevera (entre 2 y 8°C).
- No congelar
- Conservar la jeringa en su embalaje exterior para protegerlo de la luz.

### OTRAS VACUNAS COMERCIALIZADAS NO DISPONIBLES EN PAÍSES OCCIDENTALES: VACUNAS CONJUGADAS DE POLISACÁRIDOS VI.- (1)

#### Vacunas Conjugadas (TCV) <sup>(1,2)</sup>

- Las TCV combinan el polisacárido capsular Vi con una proteína transportadora de manera covalente, lo que vence la limitación de las vacunas de polisacárido capsular Vi purificado, cambiando la respuesta inmune de independiente de linfocitos T a dependiente de linfocitos T, permitiendo la inmunización incluso en niños de menor edad. En el momento actual, no se cree que provoque hiporrespuesta con administraciones repetidas con las vacunas conjugadas de Vi. Los datos con estas vacunas son comparativamente limitados.
- Actualmente disponibles para programas de vacunación en niños en edad escolar y pre-escolares de países altamente endémicos (Fiebre tifoidea como problema de salud pública) y particularmente donde *S. typhi* multirresistente es prevalente:
  - PedaTyph.
  - Typbar-TCV.

### OTRAS VACUNAS COMERCIALIZADAS NO DISPONIBLES EN PAÍSES OCCIDENTALES: VACUNAS CONJUGADAS DE POLISACÁRIDOS VI.- (2)

- **PedaTyph:** <sup>(1,2)</sup> contiene 5 µg of de polisacárido Vi de *S. typhi* conjugado con 5 µg de toxoide tetánico recombinante a partir de *Clostridium tetani* . Se presenta en vial de 0,5 ml en solución salina isotónica.
  - Se ha evaluado su eficacia (estudio aleatorizado controlado, abierto de grupo unico) en 950 niños (6 meses a 12 años). Al cabo del primer año se inform de una eficacia del 100% (95% CI 97,6-100)
  - La seguridad e inmunogenicidad evaluada en 400 niños mostró la aparición de efectos adversos no-graves en el 17% de los niños (una dosis) que se recuperaron a las 48 horas.
  - Se desconoce su interferencia con otras vacunas (p.ej.: Triple Vírica)
  - No parece plausible que pueda ofrecer proteccion cruzada frente a *S. paratyphoid* A and B.
- **Typbar-TCV:** <sup>(1,2)</sup> cada dosis de 0,5 ml contiene 25 µg de polisacárido Vi purificado conjugado con toxoide tetánico en suspension con suero salino isotónico. Se presenta en vial multidosis (5 dosis) con 5 mg de 2-fenoxietanol como conservante.
  - En un estudio de Fase 2b randomizado y controlado con placebo, mostró una eficacia de 54,6% (87,1% corregida) en un modelo de infección de fiebre tifoidea humana controlado, en adultos de 16 a 60 años.
  - Un informe de dos estudios (randomizado controlado y abierto), indican que los efectos adversos fueron poco comunes (la mas común, fiebre (43%, 14/30))
  - En informes de post-comercialización se han identificado fiebre, dolor e hinchazón en hasta el 10% de sujetos de cualquier edad.
  - Se desconoce si es capaz de inducir inmunidad de grupo.

## OTRAS VACUNAS EN DESARROLLO.-

Existen algunas vacunas en desarrollo, que utilizan diferentes proteínas transportadoras:<sup>(1,2)</sup>

- Vacuna Vi-rEPA:
  - El polisacárido Vi va unido a una exoproteína recombinante de *Pseudomonas aeruginosa*.
  - Ha mostrado una eficacia de más del 90% en estudios en Fase III en niños vietnamitas de entre 2 y 5 años.
  - Pronto estará disponible en China.
- Vacuna Vi-CRM197:
  - Polisacárido Vi conjugado con CRM197 (un mutante no-toxico de toxina diftérica).
  - Ha completado su Fase II en niños y adultos y se halla en desarrollo clínico.
- Vacuna Vi-DT:
  - Polisacárido Vi conjugado con toxoide diftérico.
  - Se está evaluando el desarrollo de la Fase II en niños de 3 a 23 meses de edad.
  - Se ha completado en 2020 un estudio en Fase III en niños y adultos. (No se dispone aún de resultados en ClinicalTrials.gov)
  - En sus estudios de Fase I en adultos de 18-40 años y en niños de 2 a 5 años, y en estudios Fase II en niños de 6 a 24 meses, esta vacuna ha mostrado ser bien tolerada e inmumogénica.

## ENLACES DE INTERÉS:

### WHO fiebre tifoidea

- <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/typhoid>

### Green Book. Capítulo 33: Fiebre Tifoidea

- <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/typhoid>

### ECDC: Typhoid and Paratyphoid Fever

- <https://www.ecdc.europa.eu/en/typhoid-and-paratyphoid-fever>

### CDC Yellow Book 2024. Travel-Associated Infections&Diseases: Typhoid & Paratyphoid Fever

- <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2024/infections-diseases/typhoid-and-paratyphoid-fever>

### Vivotif® Ficha Técnica (AEMPS)

- Vivotif, Ficha Técnica, CIMA-AEMPS ([https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/83589/FT\\_83589.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/83589/FT_83589.html))

### Typhim Vi® Ficha Técnica (AEMPS)

- Typhim Vi, Ficha Técnica, CIMA-AEMPS ([https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/61509/Prospecto\\_61509.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/61509/Prospecto_61509.html))