

# **Agentes infecciosos sexualmente transmisibles**

Dr. Carlos Zala

Catedra II de Microbiologia

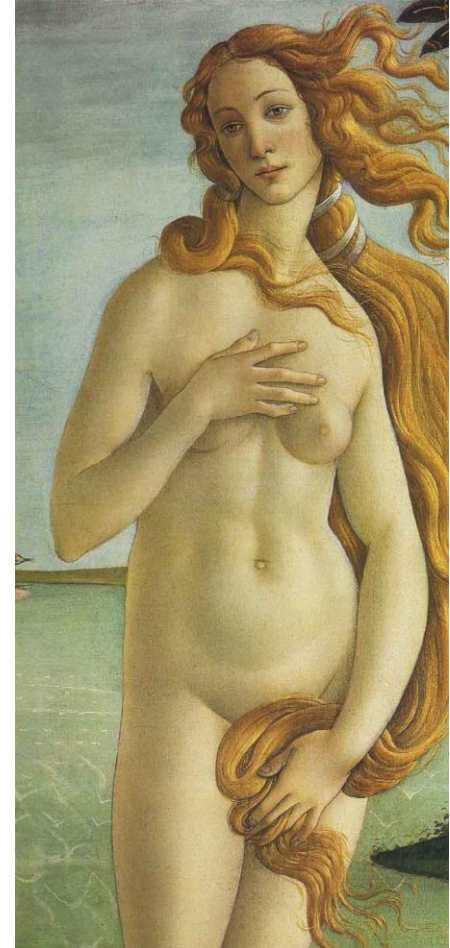
Facultad de Medicina UBA

# Clasificación (clínica)

- Ulcerativas
  - Sífilis
  - Herpes
  - Chancro blando
  - Granuloma inguinal
  - Linfogranuloma venereo
- Exudativas
  - Uretritis/Cervicitis
  - Proctitis
  - Vaginitis/vaginosis
- Proliferativas
  - HPV
- Otras
  - ectoparasitos

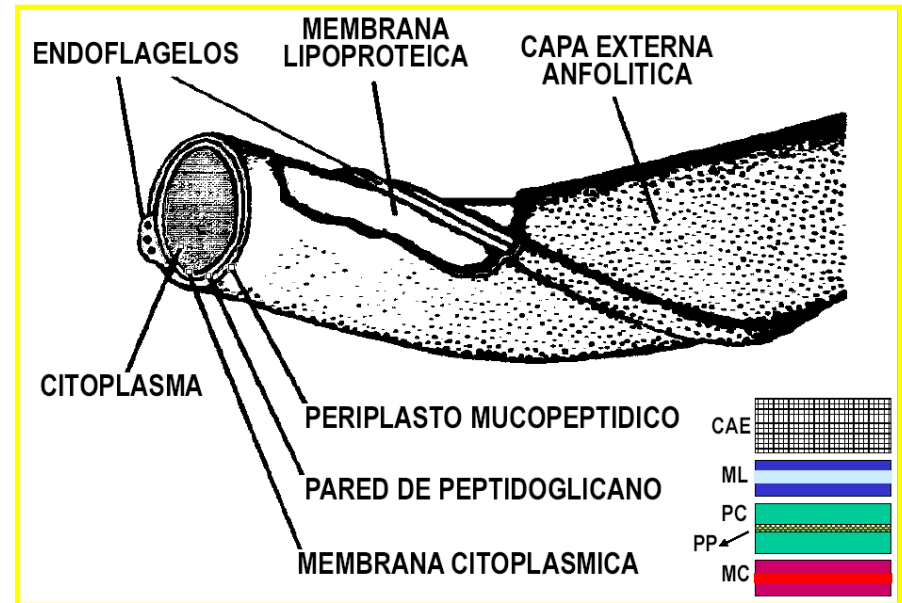
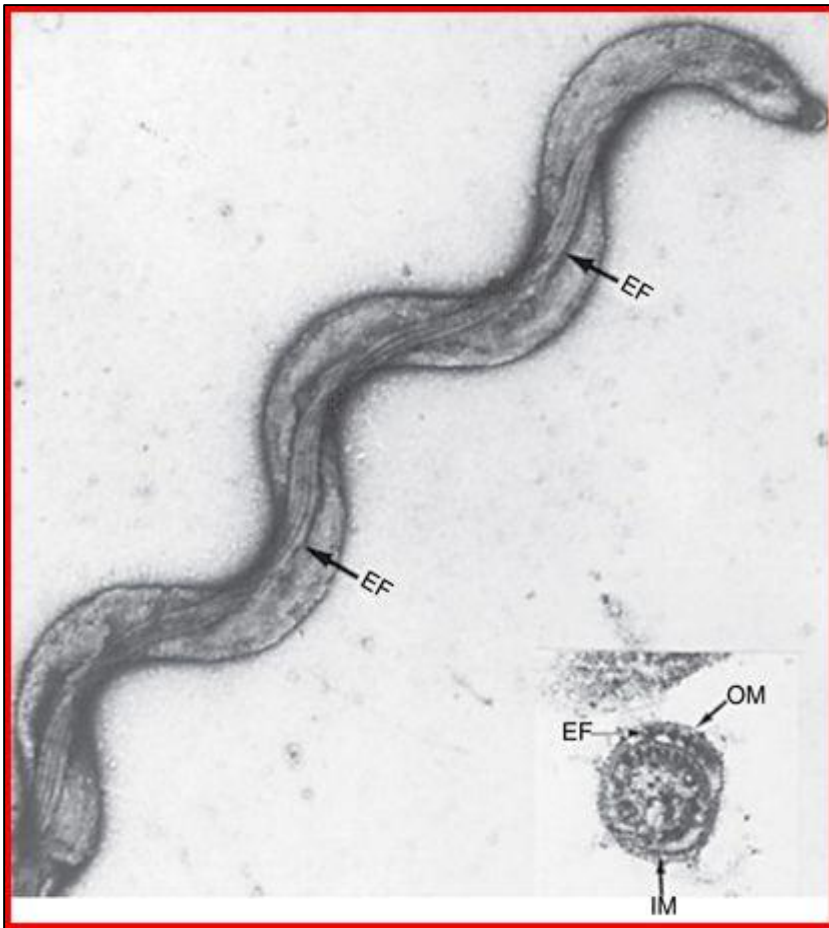
# Sifilis

- Etiologia: *Treponema pallidum*
- Familia: *Treponemataceae*
  - Géneros
    - *Treponema*
      - *Pallidum*
        - » *Pallidum* (Sifilis)
        - » *endemicum* (Bejel)
        - » *Pertenue* (Pinta)
      - *Carateum* (Yaws)
    - *Borrelia*
      - *Recurrentis*
      - *Burgdorferi* (Enfermedad de Lyme)
    - *Leptospira*



Venus de Milo,  
Sandro Boticelli (1445-1510)

# Treponema pallidum



Microscopia electronica de T pallidum:  
notese el endoflagelo (EF) en el espacio  
periplasmico entre la membrana interna  
(IM) y la membrana externa (OM)

# T pallidum

- No cultivable
- Viable en plasma a 4 °C
- Inactivado a 42 ° C
- Tiempo de división: 24 hs
- Sensible a penicilina
- Ag. Constitutivos: cardiolipina
- Anticuerpos inmovilizantes y líticos
- Inductores de *reaginas* (anti-cardiolipinas)

# *Treponema pallidum*



Electron photomicrograph, 36,000 x.

# Sifilis

- Transmisión
  - Sexual, transplacentaria, transfusional
- Periodos
  - Primaria, secundaria, latente, tardía o terciaria
- Parénquimas/tejidos afectados
  - Todos incluyendo SNC, cardiovascular
- Evolución sin tratamiento
  - 30 % cura
  - 30 % permanece latente
  - 30 progresa a lesiones orgánicas graves

# Periodos de la Sífilis

- P incubación: 10-90 días
  - chancro duro: infectante, autolimitado
  - Adenopatía regional
- Sífilis secundaria (2-10 semanas):
  - Exantema, enantema, condilomas, meningitis
- Sífilis terciaria (> 5 años)
  - Gomas en piel, hígado, hueso, afección CV y del SNC (meningovascular, demencia, tabes dorsal)

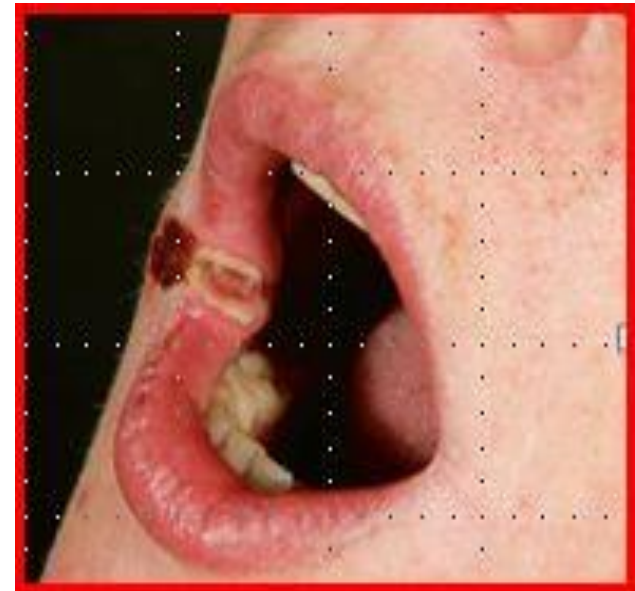


# Sífilis: estadios

Etapa	incubación	Sífilis 1ª	Sífilis 2ª	Latente	Terciaria
Inicio	Luego de la inoculación	2-3 semanas post-contacto (3-90 días)	2-10 semanas después del chancro	Luego del periodo 2º	35 % de los casos sin Tx a partir del 5to año
Duración	2-3 semanas (3-90 días)	4-5 semanas (3-10 semana)	3-6 semanas 25 % recae	Temprana: <2 años Tardía: > 2 años	
Lesiones		Chancro mas adenopatías regionales	Exantema, enantema, adenopatías	Asintomática con recaídas en la fase temprana	Neurosífilis Sífilis vascular, ocular, auditiva, gomas
Patología		No cicatriza	No cicatriza		Cicatriza
VDRL	Positiva 4-8 semanas post contacto	Positiva 8-15 días de aparición del chancro	Positiva	Positiva	Positiva o negativa
sensibilidad		78 %	100 %	95 %	71 %

# Sífilis primaria

- Chancro en el sitio de inoculación:  
Unico o múltiple, pápula indolora que se erosina e indura. Base lisa y bordes sobreelevados y firmes. Apecto limpio sin exudados. Indoloro. Adenopatias satélite.



# Lesiones del secundarismo



Exantema maculopapular



Sifilides en palmas



Sifilides plantar



Sifilides "corymbiformes"



Condilomas



Placas mucosas

# Sifilis Latente

- Precoz: < 2 años
  - Recaidas de manifestaciones secundarias
- Tardia: > 2 años
  - silente

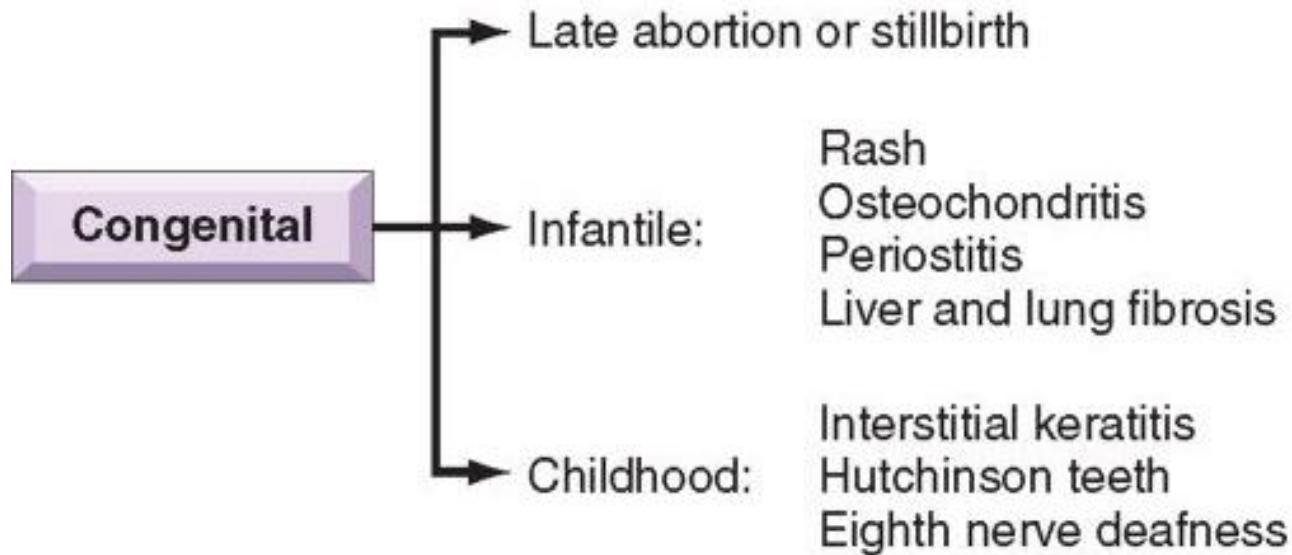
# Sífilis terciaria

- Cardiovascular
  - Aortitis sífilítica
- Neurosífilis
  - Asintomática
  - Sintomática
    - Stroke, Meningovascular (demencia)
    - Tabes dorsal
    - Parálisis general progresiva
- Benigna
  - Gomas diseminados (hueso, piel, mucosas)

# Sífilis congénita

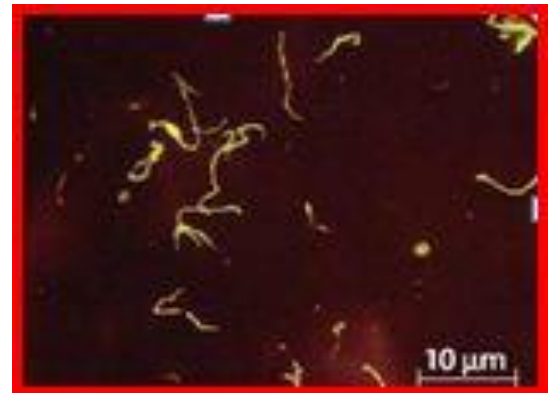
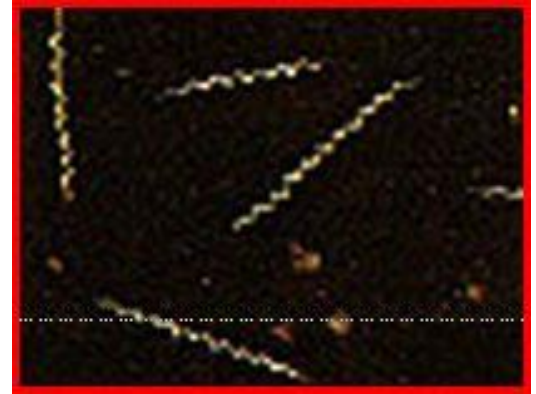
- Pasaje transplacentario
  - 90 % en sífilis primaria o secundaria no tratada
- El feto se infecta durante toda la gestación o madres tratadas antes de las 4 semanas del parto
- Manifestaciones clínicas
  - Tempranas (antes de los 2 años)
    - Prematuros, bajo peso, hepatomegalia, esplenomegalia, rash, osteocondritis y periostitis, rinitis
  - Tardías (después de los 2 años)
    - Dientes de Hutchinson, keratitis intersticial, sordera

# Sífilis congénita



# Sifilis: diagnóstico

- Diagnostico directo
  - Campo oscuro
  - Inmunofluorescencia
  - Tinciones con plata (Warthin Starry)
- Diagnostico indirecto
  - Pruebas treponemicas
    - FTAbs, MHA, ELISA
  - Pruebas no treponemicas
    - VDRL (suero y LCR), RPR
    - Falsos positivos: enf del colageno, LES, embarazo, hipergamma, lepra lepromatosa





# *Treponema pallidum*



# Sifilis: diagnóstico

## **VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) (\*)**

- Floculación cuali-cuantitativa
- Inespecífica
- Alta sensibilidad poca especificidad
- Fenómeno de prozona
- Falsos negativos en embarazo, enf autoinmunes, etc (título !!)
- Respuesta al tratamiento
- Sistema nervioso (LCR)

## **FTA-Abs (Fluorescent Treponemal Antibody Absorption) (\*\*)**

- IgG/IgM anti-membrana
- Específica
- Positiva por vida
- Cualitativa

(\*) Igual interpretación que el RPR (rapid plasma reagin) y el (\*\*) MHA-TP (microhemoaglutinación) respectivamente

# Sífilis congénita

- Detección de *T pallidum* x campo oscuro, IFD o histología en lesiones y secreción nasal
- Patología de la placenta y cordón
- Serología positiva en la madre (VDRL o ELISA)
- VDRL positiva en el neonato (IgG materna)
  - Título > que la madre al parto (x4)
  - Título < que la madre
- FTAbs tiene poca sensibilidad y especificidad
- Manifestaciones clínicas en el neonato
  - Asintomáticos: PL + VDRL en LCR

# Congenital Syphilis—Mucous Patches



# Congenital Syphilis— Hutchinson's Teeth





# Sífilis: histopatología

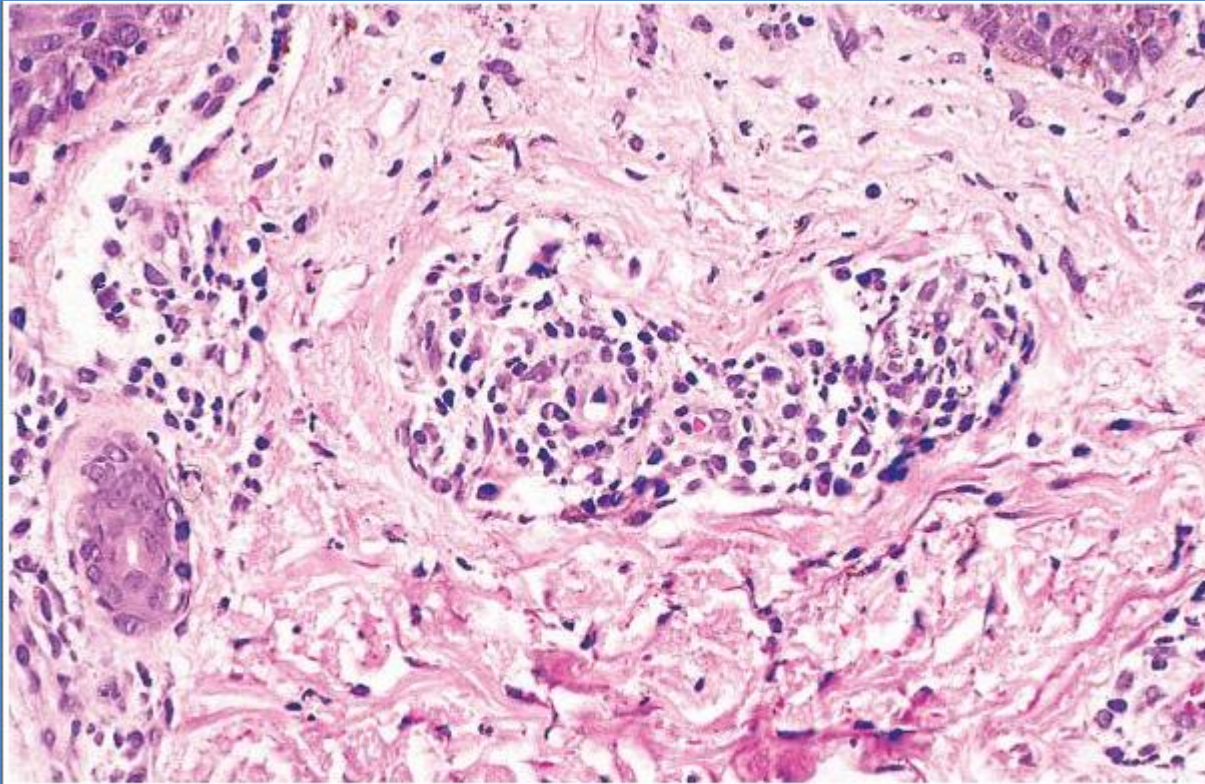


FIGURE 8-8 Secondary syphilis in the dermis with perivascular lymphoplasmacytic infiltrate and endothelial proliferation.

# Herpes simplex

- HSV tipo 2 > HSV tipo 1
- Contacto mucoso entre pareja serodiscordantes
- Tasa de transmisión
  - 3-12-% anual
  - 24 contactos (promedio)
- Primoinfeccion sintomatica o asintomatica
  - Viremia (25 %)
- Latencia variable
- Recurrencia sintomática (4-5 anual) o asintomática
- Riesgo de transmision al neonato
- Riesgo mayor de transmision de HIV
- Grave en inmunodeprimidos

# Herpes: lesiones genitales

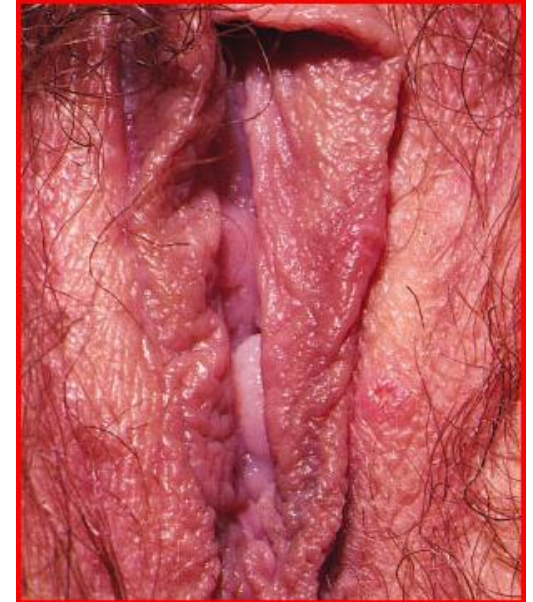
Herpes primario en vulva



Herpes primario en pene



Herpes recurrente en vulva





# Herpes simplex: diagnóstico

- Directo (\*)
  - Cultivo
  - PCR
  - IFD
- Indirecto
  - Anticuerpos por ELISA (gG1, gG2)
    - Diferencian infección por tipo 1 y 2

(*)	Nucleic acid amplification (e.g. PCR)	Virus culture	Antigen detection (e.g. EIA)	Antigen detection (immunofluorescence on smears)
Source	Swabs	Swabs/scraping	Swabs	Smear/tissue section
Sensitivity	Highest	High, >90% from some lesions	80%	Low
Specificity	High. Containment of potential cross-contamination important	High	High	High

# Haemophilus ducreyi: Chancro blando

- Ulcera dolorosa genital y adenopatía regional
- Periodo de incubación: 2-7 días
- Ulcera única o múltiple en la mucosa genital
- Diagnostico
  - Exudado de la ulcera
  - Punción de ganglio satélite
- Cultivo en medios con factor V y X

# Chancro blando o Chancroide



# Características y factores de crecimiento de *Haemophilus* spp

**Table 18–1 Characteristics and Growth Requirements of the *Haemophilus* Species Important to Humans**

Species	Requires		Hemolysis
	X	V	
<i>Haemophilus influenzae</i> ( <i>H aegyptius</i> )	+	+	–
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	–	+	–
<i>Haemophilus ducreyi</i>	+	–	–
<i>Haemophilus haemolyticus</i>	+	+	+
<i>Aggregatibacter aphrophilus</i> <sup>a</sup>	–	–	–
<i>Haemophilus paraphrophaemolyticus</i>	–	+	+
<i>Haemophilus segnis</i>	–	+	–

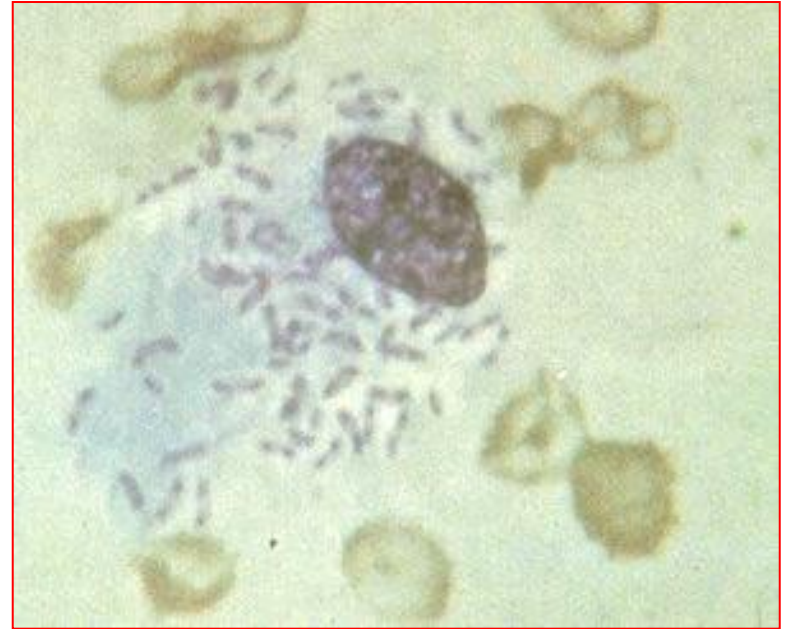
X, heme; V, nicotinamide-adenine dinucleotide.

# Donovaniosis



# Granuloma inguinal-Donovaniosis

- Klebsiella granulomatis
- Incubacion: 1-2 semanas
- Lesiones
  - subagudas-cronicas
  - Ulceras indoloras progresivas
  - Piel y mucosas genitales
- Sin compromiso ganglionar
- Diagnosticos
  - Directo: cuerpos de Donovan intracitoplasmaticos
  - Dificil crecimiento en medios con clara de huevo

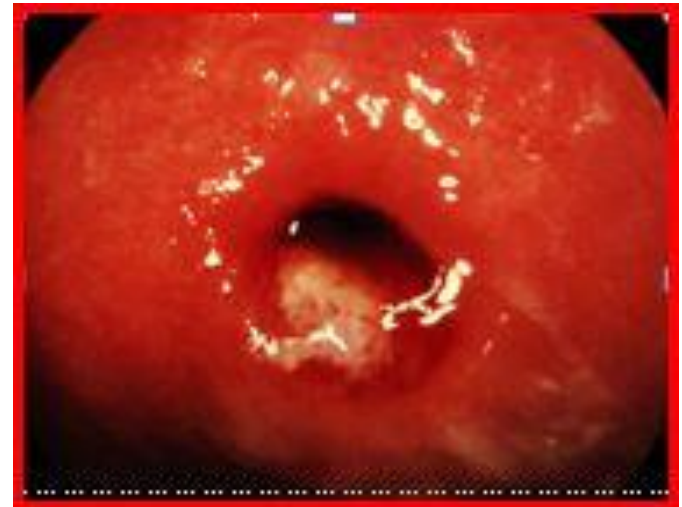


# ETS Exudativas



# Urethritis/Cervicitis

- Hombre
  - Exudado uretral visible ó
  - Mas de 4 PMN en inmersión ó
  - Mas de 15 PMN sedimento primer chorro (x 400)
- Mujer
  - Sme uretral agudo ± flujo
  - Urethritis acompaña frecuentemente a cervicitis
- Hombre y Mujer
  - Complicaciones locales y sistémicas
  - Frecuentes co-infecciones





# Urethritis/Cervicitis

## Etiologia

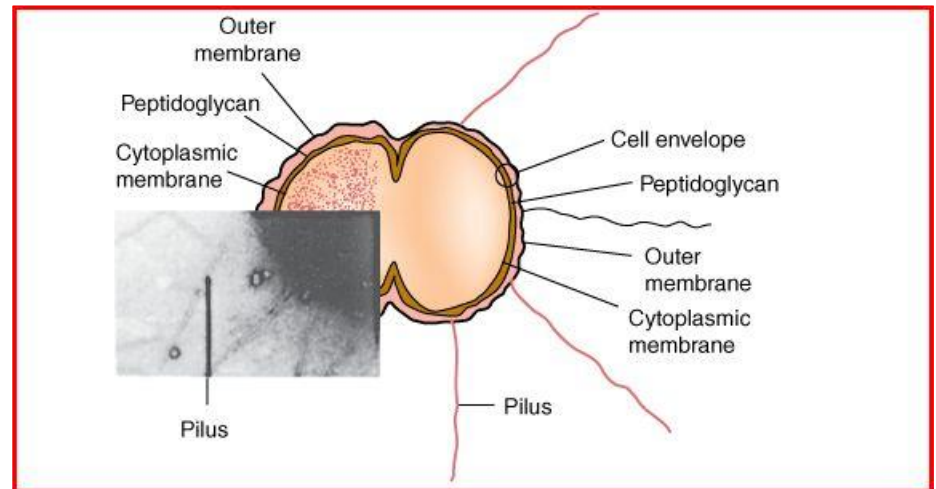
- *Neisseria gonorrhoeae*
- *Chlamydia trachomatis*
- *Mycoplasma genitalium*
- *Ureaplasma urealyticum*
- *Trichomona vaginalis*

En la practica clinica se consideran la Urethritis Gonococcicas (UG) y las no-gonococcicas (UNG)  
Sin embargo, las manifestaciones clinicas pueden superponerse y pueden existir co-infecciones



# Neisseria Gonorrhoeae

- Diplococos Gram negativos, aerobios
- Cultivos enriquecidos 5% CO<sub>2</sub>
- Oxidan carbohidratos, Oxidasa positiva
- Sensibles a desecación, calor húmedo y desinfectantes
- Estructura antigénica
  - Pilis
  - Por
  - Proteínas Opa, Rmp
  - LOS



# Gonococo: otras localizaciones

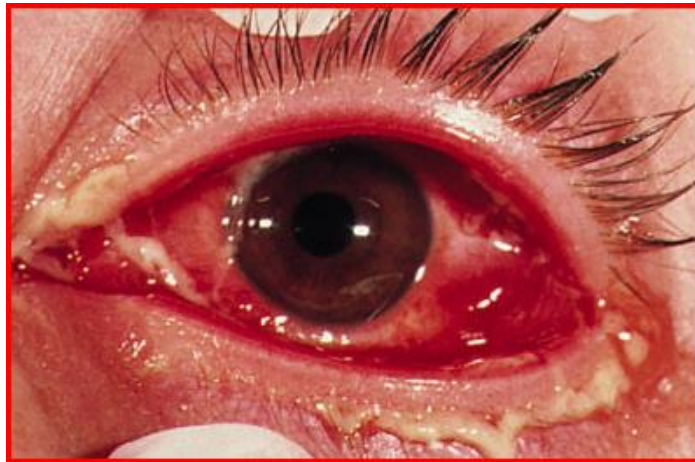
Glandula de Bartolino (<sup>1</sup>), epididimo, rectal, conjuntiva (<sup>2</sup>) articulaciones, trompas de Falopio (salpingitis-EIP), perihepatica (Sme Fitz-Hugh-Curtis) (<sup>3</sup>), endocardio, piel (<sup>4</sup>) .

Neonato: conjuntivitis, sepsis

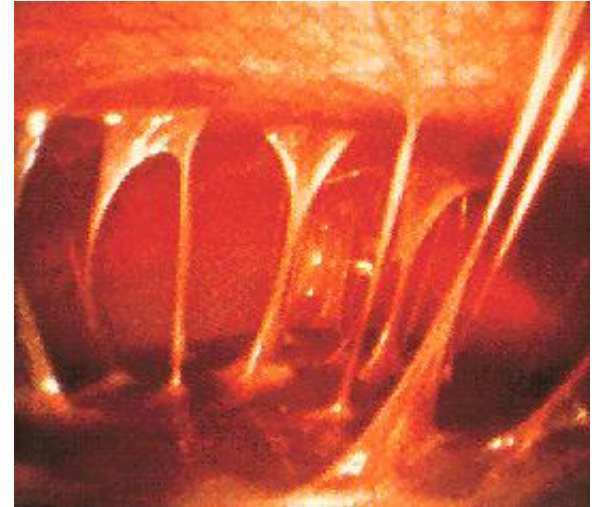
(<sup>1</sup>)



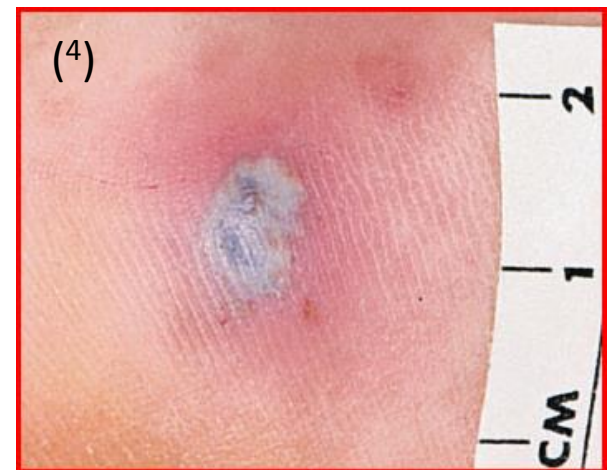
(<sup>2</sup>)



(<sup>3</sup>)



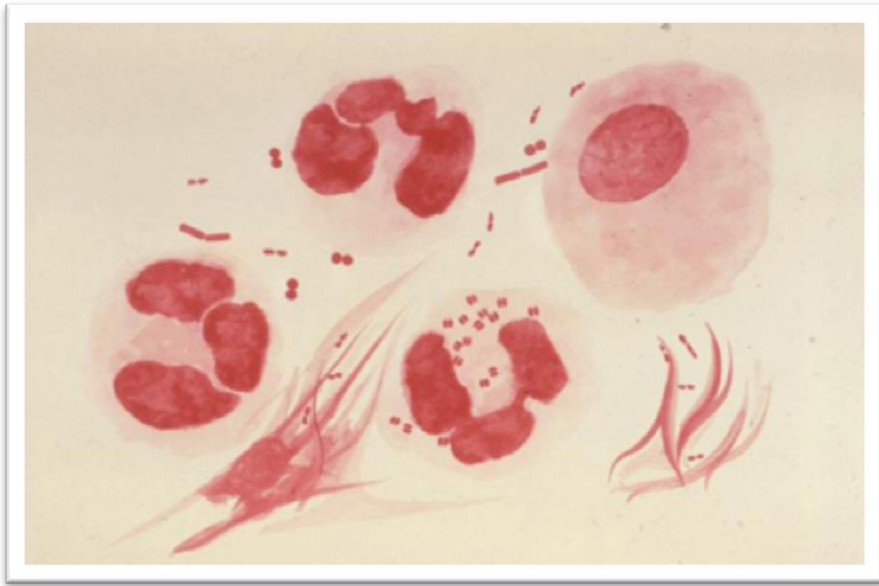
(<sup>4</sup>)



# N. gonorrhoeae: diagnóstico

- Muestras
  - Exudado uretral
    - La retención urinaria favorece la calidad de la muestra
  - Exudado cervical
    - Especuloscopia
  - Hisopado faringeo, conjuntival, rectal
  - Hemocultivos
  - Puncion de fondo de saco de Douglas o trompas de falopio
  - Puncion articular, hepatica, lesiones cutaneas
- Tincion de Gram
- Cultivo en Thayer Martin VCN
- Identificacion por pruebas bioquimicas o molecular
- Antibiograma (solo en centros de referencia)

# N gonorrhoeae



Exudado Uretral: Leucocitos PMN con diplococos Gram negativos intra y extracelulares.

## Reacciones bioquímicas para identificar Neisserias y Moraxella

		Forma Gas a partir de				DNAsa
	TMM, ML, NYC	Glu	Mal	Lac	Suc/Fru	
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	+	+	-	-	-	-
<i>Neisseria meningitidis</i>	+	+	+	-	-	-
<i>Neisseria lactamica</i>	+	+	+	+	-	-
<i>Neisseria sicca</i>	-	+	+	-	+	-
<i>Neisseria subflava</i>	-	+	+	-	±	-
<i>Neisseria mucosa</i>	-	+	+	-	+	-
<i>Neisseria flavescens</i>	-	-	-	-	-	-
<i>Neisseria cinerea</i>	±	-	-	-	-	-
<i>Neisseria polysacharea</i>	±	+	+	-	-	-
<i>Neisseria elongata</i>	-	-	-	-	-	-
<i>Moraxella catharralis</i>	-	-	-	-	-	+

# Chlamydeas y ETS

- Linfogramuloma venéreo
- Uretritis no gonocócica
- Cervicitis y
- Salpingitis
  - Enfermedad Inflamatoria Pelviana (EIP)
- Proctitis

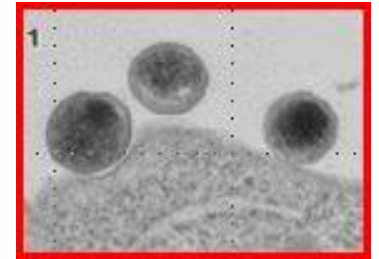
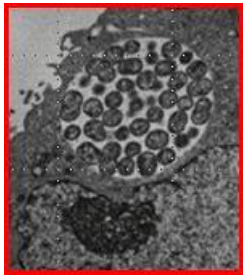
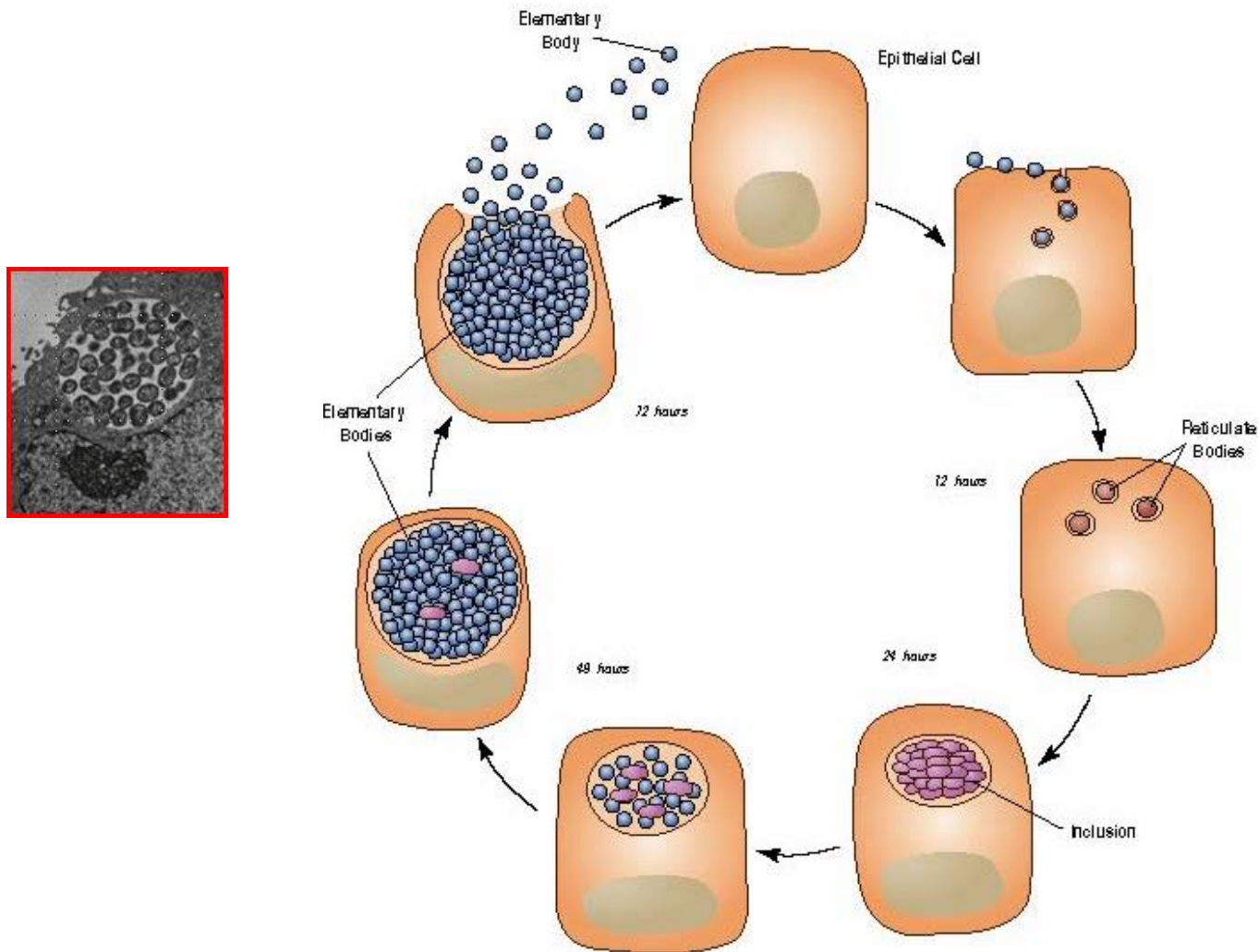


# Chlamydeas

	<b>Chlamydea trachomatis</b>	<b>Chlamydophila pneumoniae</b>	<b>Chlamydea psittaci</b>
Morfología de inclusión	Redondo, vacuolar	Redondo, denso	Grande, denso, morfología variable
Glucógeno en las inclusiones	Si	No	No
Morfología del cuerpo elemental	redondo	Piriforme, redondo	redondo
Susceptibilidad a sulfas	Si	No	No
Plásmidos	Si	No	Si
Serovares	15	1	≥ 4
Huésped natural	Humanos	Humanos	Pajaros
Modo de transmisión	Persona-persona Materno-fetal	Persona-persona aerogena	Excretas de pajaros- humanos
Enfermedades mayores	Tracoma, ETS, neumonia neonatal, LGV	Neumonia, bronquitis Faringitis, sinusitis	Psitacosis, neumonia, FOD



# Chlamydeas: ciclo de replicación



# **Linfogranuloma venéreo:**

## **C trachomatis serotipo L1, L2, L3**

- Primer estadio (P incubación: 3-12 días)
  - Macula-papula-ulcera autolimitada
  - Frecuentemente inadvertido
- Segundo estadio (2-6 meses)
  - Linfadenitis inguinal supurativa (hombro) distal y proximal a la arcada de Poupart
  - Eritema violáceo y edema
- Tercer estadio (meses-años)
  - Secuelas cicatrizales: proctitis hemorrágica, abscesos perianales, fistulas, estenosis rectal, elefantiasis genital

# **Linfogranuloma venéreo: Enfermedad de Nicolas Fabre**



Elefantiasis genital

# LGV: diagnóstico

- Cultivo de *C trachomatis* serotipo L1, L2, L3 de las lesiones
- Cuerpos de inclusión en leucocitos de un aspirado ganglionar inguinal detectados por Inmunofluorescencia
- Microinmunofluorescencia positiva en un caso clínico compatible
- Caso clínico compatible con FC > 1/64 para *C trachomatis*

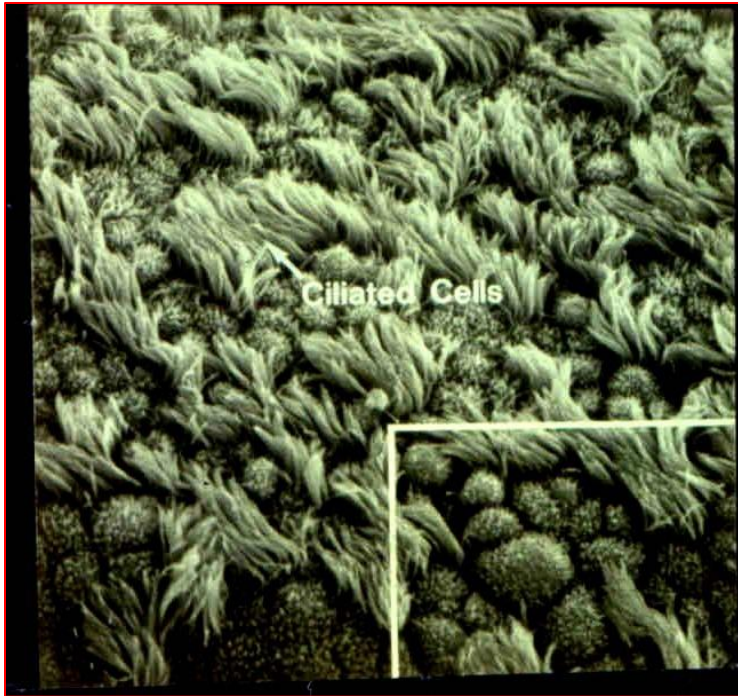
# Chlamydea (en la mujer)

- Uretritis/cervicitis/salpingitis (EIP)
- Sme uretral agudo
  - Disuria con urocultivo negativo
- Infeccion ascendente del endocervix, endometrio y trompas (EIP)
- Frecuentemente asintomática

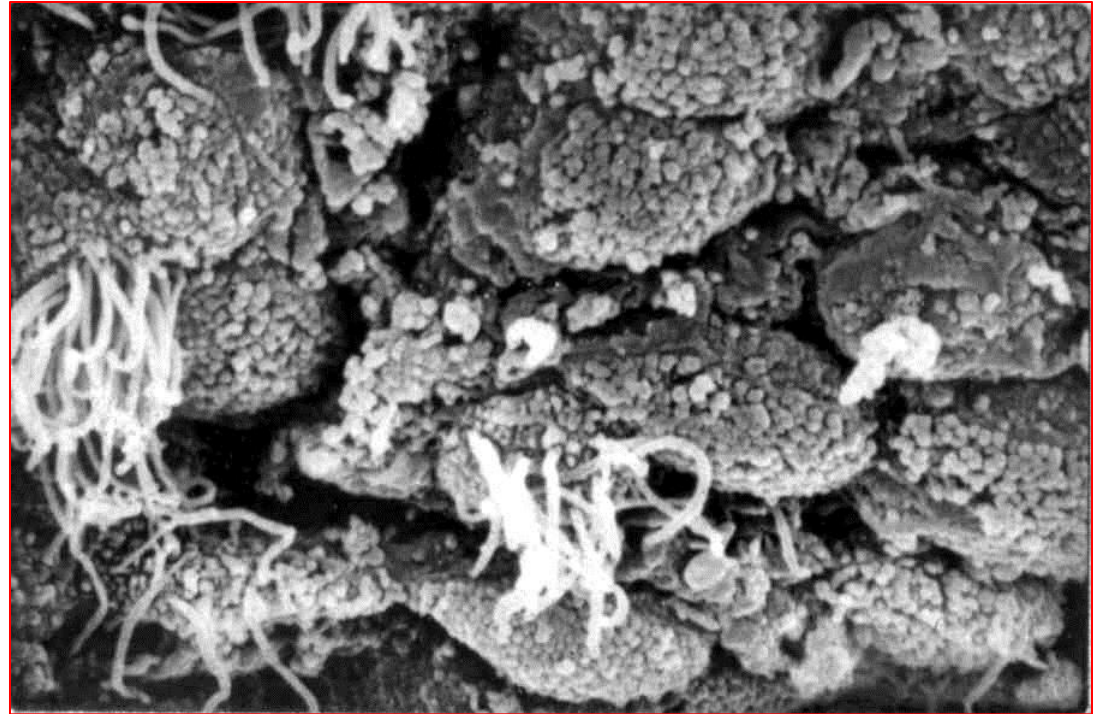
# Enfermedad Inflamatoria Pelviana (EIP)

- Diseminación canalicular de bacterias desde la vagina o endocervix al endometrio y mucosas de las trompas de Falopio.
- 10-40 % de mujeres con endocervicitis por gonococo o Chlamydeas que no reciben tratamiento apropiado
- Infección mixta
  - Micoplasmas, BGN, Anaerobios, Streptococcus spp.
- Factores de riesgo
  - Múltiples parejas sexuales
  - Uso de DIU (Actinomyces)
  - Vaginosis bacteriana
- Complicaciones
  - Infertilidad
  - Embarazo ectópico
  - Síndrome Fitz-Hugh-Curtis (perihepatitis)

# C. trachomatis (EIP)



Normal Human  
Fallopian Tube Tissue



EIP Infection



# Chlamydeas

- Muestras para diagnóstico
  - Contenido celular (localiza en citoplasma !)
  - Endocervix
    - Cepillado o hisopo 1-2 cm a través del orificio externo
  - Uretra masculina
    - Cepillado o hisopo endouretral
  - Conjuntiva
    - Raspado conjuntival
  - Orina (1er chorro): solo para detección de ácidos nucleicos
  - Trompas/EIP: laparoscopia
- Transporte en medio específico y refrigerado

# Chlamydeas

- Detección de ácidos nucleicos
  - PCR
  - Hibridización
    - 16S rRNA + quimioluminiscencia
    - Sondas de DNA y RNA
- Detección de antígenos
  - Inmunofluorescencia directa (MOPM)
  - ELISA
- Cultivo
  - Células McCoy

# Resumen: que se investiga en un hombre con exudado uretral o disuria?

- Gram del exudado uretral
- PMN en el primer chorro de orina
- Cultivos, detección o amplificación en muestras endouretrales
  - *Neisseria gonorrhoeae*
  - *Chlamydia trachomatis*
  - *Trichomona vaginalis*
  - *Mycoplasma genitalium*

**Evaluar otros agentes de transmisión sexual incluyendo Sifilis, Hepatitis B y HIV**

# Vaginosis Bacteriana

- Controversia: ETS – si o no ?
- Necesidad de tratar
  - 1980: solo si hay sintomas
  - 2002: mayor riesgo de:
    - Parto prematuro / ruptura prematura de membranas
    - Infeccion del liquido amniotico
    - Corioamnionitis / endometritis post parto
    - Enfermedad inflamatoria Pelviana
    - Infeccion post quirurgica
    - CIN
    - Cervicitis mucopurulenta
    - Infeccion por HIV

# Flujo genital

	Normal	Vaginosis bacteriana	Vaginitis <i>T vaginalis</i>	Vulvovaginitis por <i>Candida</i>
<b>Sintomas</b>	No	Flujo, mal olor, prurito	Flujo, mal olor, prurito	Flujo, picazón, quemazón vulvar
<b>Secreción</b>	Variable Blanco, filante	Aumentada blanco-gris adherente, homogenea	Aumentada amarillo-verdoso, adherente. Peteq cervical	Aumenada blanco, tipo “queso cottage”
<b>pH</b>	< 4.5	> 4.5	>> 4.5	< 4.5
<b>Olor</b>	No	Pescado	Variable	No
<b>Microscopia</b>	Células epiteliales + lactobacilos	Clue cells con lactobacilos	Tricomonas, PMN	OH K, levaduras y pseudohifas
<b>Tratamiento</b>	ninguno	Metronidazol	Metronidazol	Azolicos

**Proliferativas**

# Papiloma Virus Humano (HPV)

## Clasificación

- Según secuencia nucleotídica:
  - genotipos
- Según sitio de las lesiones
  - Cutáneos (mas de 60 genotipos)
  - Mucosos (aprox. 40 genotipos)
    - Bajo riesgo: 6, 11, 40, 42, 43, 44, 61
    - Alto riesgo
      - 16 – 18 (70 % de las neoplasias)
      - 31, 45, 33, 52, 58 y 35
      - 39, 51, 56, 59, 68, 73 y 82



# Enfermedades por HPV

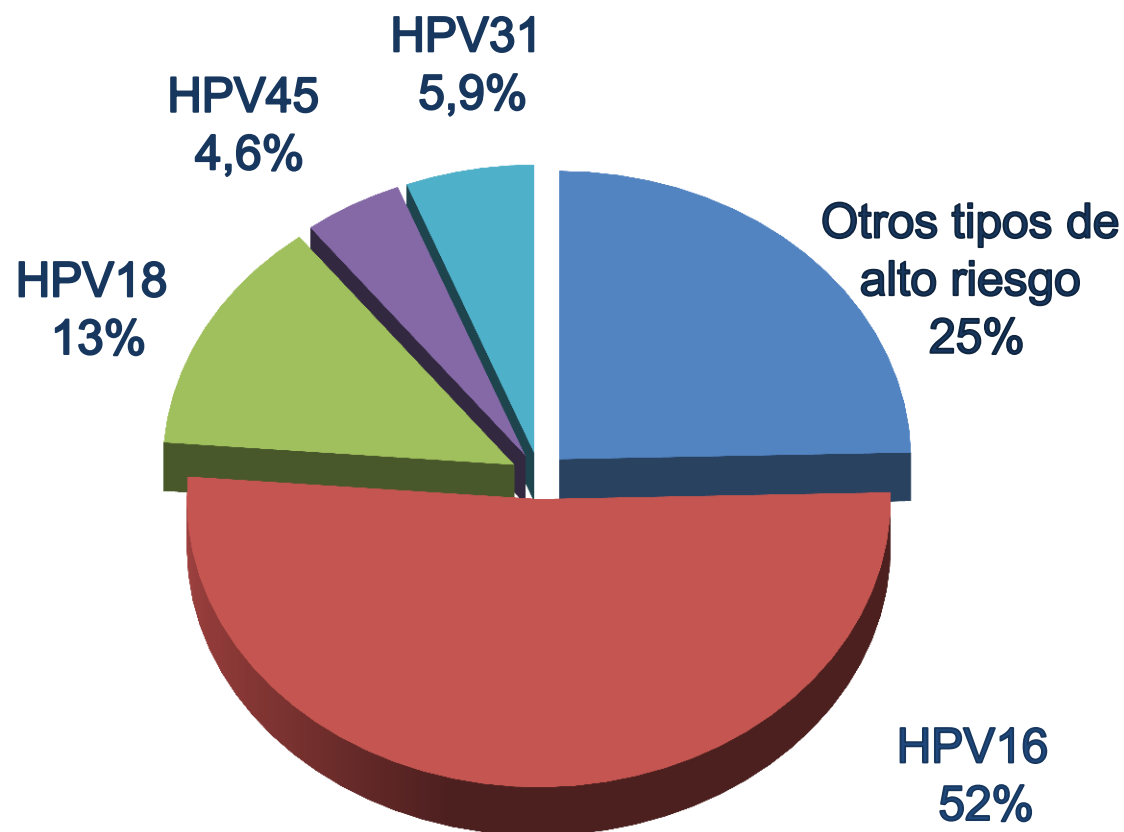
**Table 43–7 Examples of Association of Human Papillomaviruses with Clinical Lesions**

Human Papillomavirus Type <sup>a</sup>	Clinical Lesion	Suspected Oncogenic Potential
1	Plantar warts	Benign
2, 4, 27, 57	Common skin warts	Benign
3, 10, 28, 49, 60, 76, 78	Cutaneous lesions	Low
5, 8, 9, 12, 17, 20, 36, 47	Epidermodysplasia verruciformis	Mostly benign, but some progress to malignancy
6, 11, 40, 42–44, 54, 61, 70, 72, 81	Anogenital condylomas; laryngeal papillomas; dysplasias and intraepithelial neoplasias (mucosal sites)	Low
7	Hand warts of butchers	Low
16, 18, 30, 31, 33, 35, 39, 45, 51–53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82	High-grade dysplasias and carcinomas of genital mucosa; laryngeal and esophageal carcinomas	High correlation with genital and oral carcinomas, especially cervical cancer

<sup>a</sup>Not all papillomavirus types are listed.

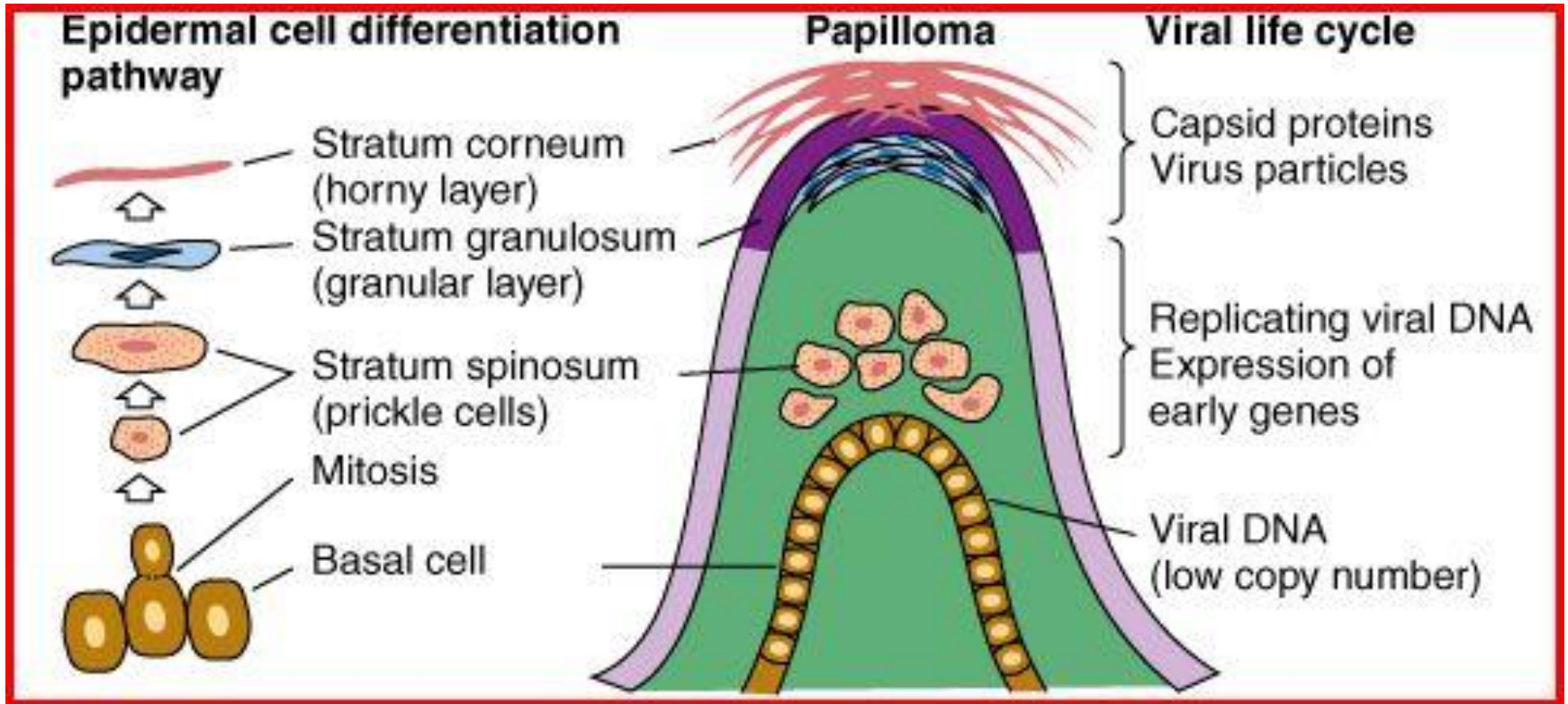
Based on the relative occurrence of viral DNA in certain cancers, HPV types 16 and 18 are considered to be high cancer risk; about 15 other less common types are also considered high risk. Many HPV types are considered benign.

5542 tumores ginecologicos (16 paises)  
Argentina 1013: HPV 16 (59.5%), HPV 18 (17.6%)



*iapponi A, Bardach A., Glujovsky D., Gibbons L, Picconi MA PLoS ONE, en prensa*

# Virus del Papilloma Humano (HPV)



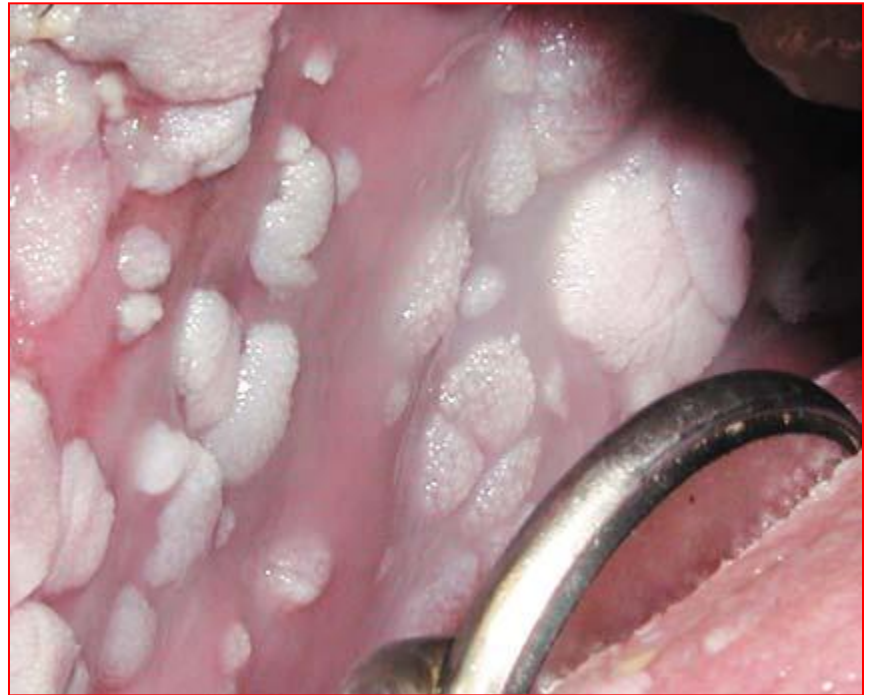
El ciclo del papiloma virus humano esta ligado a la diferenciacion celular

**Condiloma Gigante de Bushke  
and Lowenstein. HPV tipo 6**

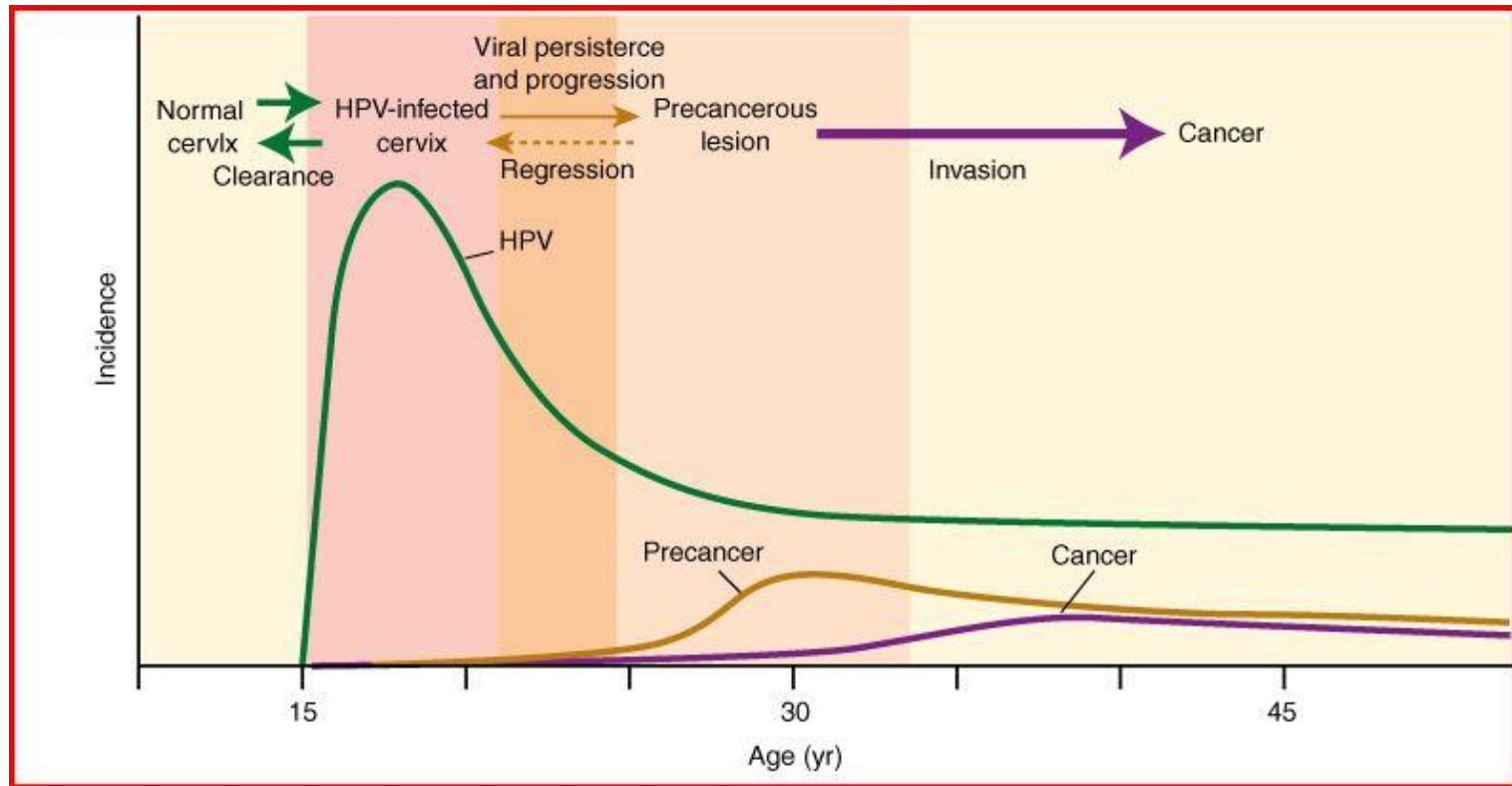




# Papilomatosis orofaríngea HPV - 16



# HPV: historia natural de la infección



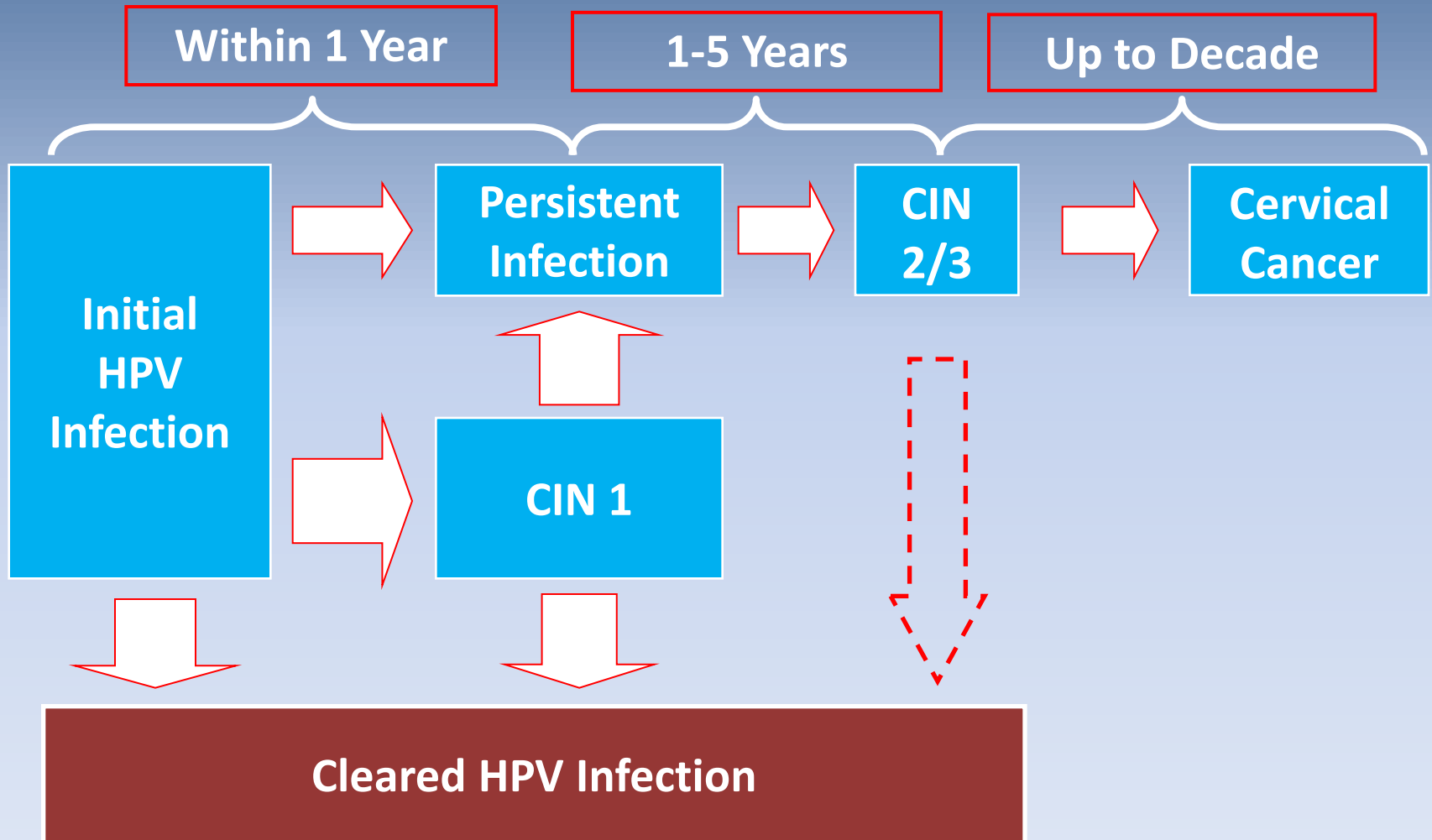
N Engl J Med 2005;353:2101

# Clasificación Citológica

- **SIL** : Squamous Intraepithelial Lesion
  - Bajo grado
  - Alto grado
- **CIN**: Cervical Intraepithelial Neoplasia
  - CIN 1: displasia leve
  - CIN 2: displasia moderada
  - CIN 3: displasia grave-Carcinoma in situ (grado 4)
- **ASCUS**: Atypical Squamous Cell of Indetermined Significance



# Natural History of HPV Infection



# Riesgo Relativo en Oncología

Cáncer de Pulmón	Tabaquismo	RR 10-90
Hepatocarcinoma	Hepatitis B	RR 50
CA Cuello Pavimentoso	HPV 16	RR 400
	HPV 18	RR 200
CA Cuello Glandular	HPV 16	RR 410
	HPV 18	RR 164

*Castellsague X, et al. J Natl Cancer Inst 2006; 98: 303-15*

# Neoplasias asociadas al HPV

Tipo de cáncer	% relacionado a HPV
Cervical	100
Vulvar	50
Vaginal	65
Peneano	35
Anal	95
Orofaringeo*	60

Modificado del I Consenso de diagnóstico, tratamiento y prevención de  
Enfermedades de Transmisión Sexual, SADI 2011

# Formas clínicas y diagnóstico

- HPV latente
  - Sin implicancia clínica
  - ADN viral positivo por PCR
- HPV subclínico
  - No observable a simple vista
  - Colposcopia, citología y anatomía patológica
- HPV clínico
  - Observable a simple vista
  - Anatomía patológica

# Prevención

- Profilaxis primaria
  - Acciones sobre el comportamiento
    - Educacion sexual
    - Preservativo (70%)
  - Vacuna
- Profilaxis secundaria
  - Diagnostico y tratamiento precoz de la enfermedad
    - Screening (PAP, colpo, deteccion de HPV por Captura Hibrida o PCR)

# Tamizaje o Screening

- Mujeres
  - PAP cervical anual (cada 6 meses en HIV +)
    - Luego de 3 negativos y sin fc riesgo puede espaciar
  - PAP anal
    - HIV positivas
    - Antecedente de displasia vulvar o cervical
    - Antecedente de condiloma anogenital
- Hombres
  - PAP anal
    - Homosexuales
    - Antecedentes de condilomas anogenitales

# Vacuna HPV

Vacuna		HPV 4 genotipos	HPV 2 genotipos
<b>Tipo</b>		Recombinante, no infecciosa	
<b>Genotipos cubiertos</b>		6, 11, 16, 18	16, 18
<b>Indicación en mujeres</b>	<b>Edad</b>	9 – 26 años	9 – 25 años
	<b>Objetivo</b>	Prevención de lesiones M, pre-M y verrugas	Prevención de lesiones M y pre-M.
<b>Indicación en hombres</b>	<b>Edad</b>	9-26 años	No aprobada
	<b>Objetivo</b>	Prevención de lesiones M, pre-M y verrugas	
<b>Esquema</b>		0, 2, 6 meses	0, 1, 6 meses

[www.cdc.gov/vaccines](http://www.cdc.gov/vaccines) & [www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines](http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines)