

Vacunación: esquemas y recomendaciones generales

(Immunization: schedule and general recommendations)

Oscar Porras

Vacunación

ISSN 1409-0090/2009/20/2/65-76
Acta Pediátrica Costarricense, ©2009
Asociación Costarricense de Pediatría

☑ Resumen

Este artículo plantea la recomendación de la Asociación Costarricense de Pediatría para el esquema nacional de vacunación en diferentes grupos de edad. Se recomiendan calendarios de vacunación para los grupos de edad de 0 a 4 años, 5 a 18 años y adultos. Además se comentan los aspectos que se deben tomar en cuenta para readecuar un esquema de vacunación. En relación al esquema se discuten aspectos específicos relativos a cada vacuna.

En una segunda parte se da información relacionada con aspectos generales de vacunación como intercambiabilidad, efectos adversos y contraindicaciones.

En la parte final del artículo se discuten recomendaciones relacionadas con vacunación en situaciones especiales como inmunosupresión, trasplantes, recién nacidos de pretérmino, asplenia y alergia.

Descriptores: vacunas, inmunizaciones, inmunoglobulina, readecuación de esquema, esquema de vacunación, autismo, timerosal, embarazo.

☑ Abstract:

The article outlines the recommendations of the Costa Rican Pediatrics Association for the national vaccination schedule in different age groups. There is advice for children aged 0 through 4 years, 5 through 8 years and adults. Regarding the schedule, the article discusses specific aspects related to each vaccine.

In the second part, the article provides information about general vaccination issues such as interchangeability, adverse effects and contraindications.

The final part analyzes suggestions related to immunization in special situations such as immunosuppression, transplants, preterm infants, asplenia and allergies.

Key words: vaccines, immunization, immunoglobulin, catch up, vaccine schedule, autism, thimerosal, pregnancy.

Servicio de Inmunología y Reumatología Pediátrica, Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera", Caja Costarricense de Seguro Social

Abreviaturas: APC: Acta Pediátrica Costarricense, BCG: Bacilo de Calmette-Guérin, RN: recién nacido, VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana, HVB: Hepatitis virus B, IM: intramuscular, AgSHB: antígeno de superficie del virus de Hepatitis B, EO: esquema oficial de vacunación de Costa Rica, VC: vacunas combinadas, DPT / DPaT: difteria, tétanos, tos ferina célula completa / acelular, Hib: *Haemophilus influenzae* b, VcP7v / VpP23v: vacuna contra neumococo conjugada / de polisacáridos, PoV / PoP: vacuna contra polio virus vivos Sabin / virus muertos Salk, ACOPE: Asociación Costarricense de Pediatría, SC: subcutánea, SRP: sarampión-rubéola-papera, VAR: Varicela, ROT: Rotavirus, INF: Influenza, HVA: Hepatitis virus A, DT: difteria-tétanos, dT: dosis reducida de difteria, dPaT: dosis reducida de difteria con componente acelular de tos ferina, VPH: virus del papiloma humano, FAM: fiebre amarilla, RA: reacciones adversas, ID: inmunodeficiencia, IC: inmunocomprometido, IgIV: inmunoglobulina intravenosa, IgT: inmunoglobulina anti-tetánica, IgR: inmunoglobulina anti-rábica, IgV: inmunoglobulina anti-varicela.

Correspondencia: Dr. Oscar Porras Madrigal (PhD), Servicio de Inmunología y Reumatología Pediátrica, Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera", Apartado 1654, 1000 San José, Costa Rica. porrasza@racsa.co.cr

La vacunación ha eliminado o reducido significativamente la frecuencia de muchas enfermedades infecto-contagiosas. Las diferentes sociedades han logrado con la modernización de los esquemas de vacunación, reducir la frecuencia de enfermedades infecciosas y le han transferido a la vacunación un rol primordial como factor de desarrollo social. Los esquemas nacionales de vacunación amplios, eliminan diferencias odiosas establecidas por el acceso a inmunizaciones basado en la capacidad económica de las familias. Una nueva visión de la vacunación es considerarla como un factor de promoción social y de reducción de pobreza. El esquema y las políticas de vacunación de un país deben ser

procesos dinámicos, que evolucionan con la tecnología y la realidad de salud de la sociedad a la que sirven. La decisión sobre la introducción de nuevas vacunas o la modernización del esquema debe ser tomada por un equipo técnico y apoyada por un nivel político que percibe la vacunación como costo efectiva y como factor de promoción social.

El sistema inmune responde con diferentes mecanismos a los antígenos de las vacunas, con intervención del linfocito T (respuesta T dependiente) que garantiza una memoria inmunológica a largo plazo o con intervención solamente del linfocito B (respuesta T independiente) con memoria inmunológica limitada. La respuesta puede ser basada en anticuerpos o en anticuerpos y citotoxicidad; se puede desarrollar una respuesta sistémica donde inmunoglobulina G es el anticuerpo fundamental o local donde es inmunoglobulina A (pej. la respuesta a la vacuna de virus vivos de polio) ^(1,2,3).

Este número de Acta Pediátrica Costarricense (APC), dedicado a la vacunación, tiene como objetivos: replantear el esquema completo de inmunizaciones para Costa Rica en diferentes grupos de edad ⁽⁴⁾, aportar información que permita al personal de salud tomar decisiones acertadas, revisar las vacunas de introducción reciente, resumir información farmacológica de las vacunas disponibles en Costa Rica y recolectar los documentos legales importantes en relación con vacunación.

Esquemas de vacunación

Niños y niñas de 0-4 años

En el cuadro 1 se presenta el esquema de vacunación para el grupo de edad de 0 a 4 años. El esquema básico de 0 a 6 meses incluye vacunas para prevenir tuberculosis, hepatitis B, difteria-tos ferina-tétanos, polio, *Haemophilus influenzae* b,

Cuadro1. Esquema de vacunación recomendado por ACOPE para Costa Rica en el grupo de edad de 0 a 4 años.

Edad → Vacuna ↓	Recién Nacido	2 meses	4 meses	6 meses	12 meses	15-18 meses	4 años
Tuberculosis (BCG)	BCG						
Hepatitis B (HVB)	HVB-1	HVB-2		HVB-3			
Difteria-Tos ferina-Tétanos (DPT/DPaT)		DPT/DPaT-1	DPT/DPaT-2	DPT/DPaT-3		DPT/DPaT-1R	DPT/DPaT-2R
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib)		Hib-1	Hib-2	Hib-3		Hib-R	
Pneumococo conjugada (VcP7v)		VcP7v-1	VcP7v-2	VcP7v-3		VcP7v-R	
Polio (PoV/PoP)		PoV/PoP-1	PoV/PoP-2	PoV/PoP-3			PoV/PoP-R
Sarampión-Rubeola-Paperas (SRP)						SRP	
Varicela (VAR)					VAR		
Rotavirus (RTV)		RTV1	RTV2	RTV3*			
Influenza (INF)				INF		INF (anual)	
Hepatitis A (HVA)					HVA-1	HVA-2	

*Depende del tipo de vacuna que aplique.

Las vacunas contenidas en recuadros sombreados están dentro del EO/V

Utilice el texto para más información sobre cada una de las vacunas

Streptococcus pneumoniae, rotavirus e influenza. El esquema se completa entre los 12 meses y 4 años de edad, con los refuerzos para el esquema básico y las vacunas para prevenir: varicela, sarampión-rubéola-paperas y hepatitis A. El equipo de salud debe manejar el esquema según las edades indicadas para aplicar cada vacuna, las dosis, los sitios de aplicación, las contraindicaciones y los posibles efectos adversos ^(5,6).

Algunas notas específicas sobre cada una de las vacunas en el esquema del cuadro 1, son:

- a. **BCG (Bacilo de Calmette-Guérin):** se aplica a todos los recién nacidos (RN) 0,1 ml por vía intradérmica en el brazo derecho. La práctica de usar solamente el brazo derecho se aceptó internacionalmente para distinguir la cicatriz de BCG de la producida por la vacuna de viruela, que se aplica en el brazo izquierdo. En la actualidad se considera que no es necesario aplicarla solamente en el brazo derecho. La vacunación con BCG se inició en todos los RN de Costa Rica, a partir de 1969, con el objetivo de prevenir enfermedad diseminada y meningitis por *Mycobacterium tuberculosis*. Es una vacuna que contiene una bacteria viva, la cepa atenuada de *Mycobacterium bovis*. No se aplica en RN con: peso al nacer menor a 2000 gramos, historia familiar de inmunodeficiencia o en los hijos (as) de madres infectadas por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) ^(7,8,9).
- b. **Hepatitis B (HVB):** se aplica al RN y luego a los 2 y 6 meses de edad, 0,5 ml por vía intramuscular (IM). Si la madre es antígeno de superficie de Hepatitis B (AgSHB) positivo, se debe administrar además 0,5 ml de Inmunoglobulina específica para Hepatitis B (IgHB) dentro de las primeras 12 horas de edad. Si no se conoce la serología para AgSHB de la madre, se debe aplicar la vacuna dentro de las 12 horas de edad, solicitar una prueba de AgSHB en la madre y si es positiva aplicar IgHB dentro de los 7 días de edad. En el esquema oficial de vacunación (EOV) de Costa Rica, se aplica en adultos y RN de riesgo desde 1986 y a todos los RN desde 1997. Es una vacuna que contiene el AgSHB, obtenido por ADN recombinante en levaduras. Se usa como vacuna monovalente en el RN. A los 2 y 6 meses se puede usar una vacuna monovalente o bien vacunas combinadas (penta- o hexavalentes) que la contienen. Cuando se usan vacunas combinadas (VC), es aceptable la dosis extra de AgSHB a los cuatro meses de edad, también se pueden aplicar vacunas hexavalentes a los 2 y 6 meses y una pentavalente sin AgSHVB a los 4 meses ^(10,11).

- c. **Difteria-Tos ferina-Tétanos (DPT, DPaT):** se aplica a los 2, 4, 6, 15-18 meses y 4 años de edad, 0,5 ml por vía IM. En el EOV se aplica, desde 1959, la presentación que contiene el macerado de *Bordetella pertussis*. Están disponibles dos tipos de vacuna: una de célula completa preparada como macerado de *B. pertussis* y otra acelular que contiene componentes de *B. pertussis* (toxoides pertúsicos, hemaglutinina filamentosa, fimbrias o pectactina). Además contiene los toxoides diftérico y tetánico. Se comercializan VC (tri-, penta- o hexavalentes), con el antígeno de tos ferina como célula completa o acelular y acompañadas de los toxoides de difteria y tétanos, virus inactivados de polio, AgSHB y el polisacárido b conjugado de *Haemophilus influenzae* b.
- d. **H. influenzae tipo b (Hib):** se aplica a los 2, 4, 6 y 15-18 meses de edad, 0,5 ml IM. La edad mínima de aplicación es 6 semanas. El componente es el polisacárido capsular b (polirribosilfosfato, PRP) conjugado con la proteína de la membrana externa de meningococo (OMP). Se aplica en el EOV, desde 1998, como vacuna monovalente y desde 2001 en VC. No requiere refuerzos después de los 18 meses de edad.
- e. **Neumococo (*Streptococcus pneumoniae*, VcP7v, VpP23v):** la vacuna conjugada de neumococo 7 valente (VcP7v) se aplica a los 2, 4, 6 y 15-18 meses de edad, 0,5 CC IM. Se recomienda para menores de 5 años de edad. No requiere refuerzo después de los 18 meses. Es una vacuna conjugada, lo que significa que cada uno de los antígenos de neumococo (polisacáridos capsulares de los serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) está conjugado con una proteína (Difteria CRM₁₉₇), para exponer el sistema inmune a un antígeno que induce una respuesta timo-dependiente efectiva a partir de los dos meses de edad. La edad mínima de aplicación es 6 semanas de edad. Se introdujo en el EOV en el 2009. La vacuna 23 valente (VpP23v), no es conjugada, contiene 23 polisacáridos de igual número de serotipos de *S. pneumoniae* (1-5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19^a, 19F, 20, 22F, 33F). Se aplican 0,5 CC IM. La edad mínima de aplicación es 2 años, en el EOV está indicada para niños (as) con condiciones que predisponen a infección invasiva por neumococo. Para ampliar el conocimiento sobre estas vacunas se debe consultar el artículo de Abdelnour A, en este número de APC.

- f. **Polio (PoV, PoP):** se aplica a los 2, 4, 6 meses y 4 años de edad. En Costa Rica están disponibles dos tipos de vacuna de polio, la que contiene virus vivos atenuados (PoV, Sabin, 1962) y la inactivada que contiene virus muertos (PoP, Salk, 1955), PoP. Ambas contienen virus polio 1, 2 y 3. En nuestro país se inició el uso de PoP en 1955 y se introdujo la PoV en 1960. La vacunación universal contra polio se realiza con la vacuna PoV administrándola en 2-3 gotas, por vía oral. La vacuna PoP se administra 0,5 ml IM (o por vía subcutánea), está disponible para niños (as) con inmunodeficiencias, hijos (as) de madres VIH+ e individuos que conviven con algún familiar inmunosuprimido. Los pediatras en la consulta privada utilizan las VC que contienen PoP. En las farmacias privadas no está disponible la PoV, pero si la formulación de PoP en unidosis. La Asociación Costarricense de Pediatría (ACOPE), recomienda el uso de la PoP y está promoviendo el cambio a nivel del EOV, para que en el país solamente se use la vacuna PoP (Salk), con el objetivo de erradicar el virus de polio y evitar la posibilidad de que se den casos de polio asociados a la vacunación con la cepa vacunal de PoV (Sabin). Los Estados Unidos y la mayoría de los países europeos utilizan la vacuna PoP ⁽¹²⁾.
- g. **Sarampión-Rubéola-Paperas (SRP):** el esquema es una dosis a los 15-18 meses de edad, 0,5 ml por vía subcutánea (SC). Contiene virus vivos atenuados de Sarampión, Rubéola y Paperas. En el EOV se usa SR desde 1972, se introdujo SRP en 1987 y el refuerzo a los 7 años en 1992. No se debe aplicar antes de los 12 meses de edad, porque la respuesta inmune no es la mejor. La vacuna de Sarampión esta indicada a partir de los 6 meses de edad, en caso de epidemia o si se desea controlar un brote; se debe entonces revacunar después de los 12 meses de edad. Las vacunas de Sarampión y Varicela se pueden aplicar el mismo día o se deben inyectar con un intervalo mínimo de 30 días entre una y otra, para evitar la interferencia en la respuesta inmune.
- h. **Varicela (VAR):** se aplica 0,5 ml por vía SC. Contiene virus vivos atenuados de la cepa Oka. Se introdujo en el EOV en el 2007. No se debe aplicar antes de los 12 meses de edad. No se debe asociar con el uso de salicilatos por 6 semanas posvacunación, por la relación descrita entre varicela y síndrome de Reye. En los Estados Unidos se recomienda el uso de una segunda dosis a los 4-6 años de edad. En Costa Rica la recomendación del EOV, es una dosis. La presencia de casos en la población aún es suficiente para estimular el sistema inmune de los vacunados y mantener una respuesta protectora sin requerir una 2da dosis ^(13,14).
- i. **Rotavirus (ROT):** en Costa Rica están registradas dos vacunas contra rotavirus: Rotarix® (Glaxo-Smith-Kline) y Rotateq® (Merck), ninguna de las dos está disponible en el EOV. La primera dosis debe administrarse antes de las 14 semanas 6 días y la edad mínima de aplicación es 6 semanas, la vacunación no se debe iniciar después de las 15 semanas, la dosis final no se debe aplicar después de los 8 meses de edad. Se aplican 2 dosis de Rotarix o 3 dosis de Rotateq por vía oral 1 ml o 2 ml por dosis respectivamente ^(15,16). Para ampliar el conocimiento sobre estas vacunas se debe consultar el artículo de Arguedas O, en este número de APC.
- j. **Influenza (INF):** no está indicada antes de los 6 meses de edad. Se aplica 0,25 ml IM, en el grupo de edad de 6 a 35 meses y 0,5 ml IM en mayores de 36 meses y adultos. En niños (as) de 6 meses a 8 años de edad que se vacunan por primera vez, se aplican 2 dosis separadas por 4 semanas. En otros grupos de edad y en vacunación subsiguiente se aplica una sola dosis. Se recomienda cada año, para inmunizar contra las cepas identificadas como responsables de los casos de influenza en el hemisferio norte. En Costa Rica se inicia la vacunación cada año en los meses de Febrero a Marzo para lograr niveles de anticuerpos adecuados que coincidan con los picos de frecuencia de los casos en el periodo de Mayo a Septiembre. Se debe usar la vacuna preparada con las cepas de la temporada y del hemisferio norte. En el EOV se aplica a los adultos >65 años y a una selección de casos que tienen riesgo aumentado de complicaciones si padecen la enfermedad. ACOPE recomienda la aplicación a todos los niños a partir de los 6 meses de edad y a todos los adolescentes y adultos ⁽¹⁷⁾.
- k. **Hepatitis A (HVA):** Se aplica 0,5 ml IM, 2 dosis con un intervalo entre dosis de por lo menos 6 meses. Es una formulación adsorbida en hidróxido de aluminio del virus de Hepatitis A inactivado. No se encuentra dentro del EOV. ACOPE recomienda la vacunación de todos los niños a partir de los 12 meses de edad.

Niñas y niños de 5-18 años

En el cuadro 2 se muestra el esquema de vacunación para escolares y adolescentes. El esquema incluye los refuerzos para Difteria-Tos ferina-Tétanos, Sarampión-Rubéola-Paperas y la vacuna contra el Virus del Papiloma Humano ⁽⁵⁾.

l. **Difteria-Tos ferina-Tétanos (DT, dT, dTaP):** la estrategia clásica para este grupo de edad indicaba refuerzo de la vacuna de difteria y de tétanos a los 10 años y luego cada 10 años, no se incluía el refuerzo de Tos ferina por la contraindicación de utilizar la formulación de célula completa después de los 7 años de edad. La introducción de la vacuna con dosis reducida de difteria, acelular de Tos ferina y dosis completa de Tétanos (dPaT), ha permitido aplicar refuerzos con los tres antígenos después de los 7 años de edad. En Costa Rica están disponibles dos vacunas tipo dTaP: Adacel® (Sanofi-Pasteur) y Boostrix® (Glaxo-Smith-Kline). Con cualquiera de estas formulaciones se pueden aplicar los refuerzos a partir de los 10 años de edad. Se recomienda un intervalo con la dosis anterior de dT de 5 años ^(18,19,20). Este tipo de vacunas también ha permitido desarrollar la estrategia “capullo”, con la cual se ha controlado la transmisión de tos ferina de padres y madres a sus recién nacidos. Para ampliar el conocimiento sobre estas vacunas se debe consultar el artículo de Ulloa R, en este número de APC.

m. **Sarampión-Rubéola-Paperas (SRP):** se debe aplicar como refuerzo al ingreso a la escuela o a los 6 años, y una tercera dosis en el colegio a los 15 años.

n. **Virus del Papiloma Humano (VPH):** No está dentro del EOv. La edad mínima de aplicación es 9 años, se recomienda iniciar la vacunación en mujeres a los 12 años, con un esquema de 3 dosis el intervalo entre dosis de 2 meses entre la 1ra y 2da dosis y de 6 meses entre la 1ra y 3ra dosis ^(21,22). Para ampliar el conocimiento sobre estas vacunas se debe consultar el artículo de Chen Acon W, en este número de APC.

o. **Otras vacunas:** se debe aplicar la vacuna de Virus Influenza anualmente y se debe considerar el esquema de las vacunas contra Hepatitis A y Hepatitis B en los no inmunizados. La vacuna de varicela en mayores de 13 años, sin evidencia de inmunidad, se recomienda en 2 dosis separadas por 2 meses ⁽⁵⁾.

Cuadro 2. Esquema de vacunación recomendado por ACOPE para Costa Rica en el grupo de edad 6 a 18 años.

Edad → Vacuna ↓	6 a 7 años	11 a 12 años	13 a 18 años
Difteria-Tos ferina-Tétanos (dPaT)	dPaT		dPaT
Sarampión-Rubeola-Paperas (SRP)	SRP-1R		SRP-2R
Virus Influenza (INF)	INF (anual)		
Virus Papiloma Humano (VPH)			VPH*

Las vacunas contenidas en recuadros sombreados están dentro del EOv. Utilice el texto para más información sobre cada una de las vacunas.

*No se recomienda antes de los 9 años de edad, se puede aplicar a los 12 años.

Adultos

La recomendación para un esquema de vacunación en adultos se presenta en el cuadro 4. Se indica cuales vacunas debe recibir un adulto de acuerdo a su grupo de edad ⁽²³⁾.

p. **Difteria-Tos ferina-Tétanos (dT, dPaT):** se aplican 0,5 ml IM. Para adultos, están disponibles 2 formulaciones dT y dPaT. Adultos en el grupo de edad de 19 a 64 años, con vacunación completa para DPT, pueden reemplazar la dosis de refuerzo de dT, 10 años después de la vacunación básica, con dPaT. En adultos que no tienen un esquema básico para DPT o hay dudas de que se aplicara completo, se recomienda aplicar 3 dosis de dT, las primeras 2 dosis separadas por 4 semanas y la tercera dosis 6-12 meses después de la segunda. Una de las 3 dosis puede ser sustituida por dPaT ⁽²¹⁾.

q. **Fiebre Amarilla (FAM):** Se aplican 0,5 ml IM y tiene validez por 10 años. Contiene virus de la fiebre amarilla atenuado, cepa 17 D, cultivado sobre embriones de pollo. No se aplica en < 6 meses y tiene una precaución de uso en ≥ 65 años porque aumenta la frecuencia de EA que persisten por más de 48 horas. La normativa migratoria en Costa Rica exige la vacunación cuando se viaja a países donde la enfermedad es endémica, se la deben aplicar los viajeros en forma privada, 10 días antes del viaje y llevar el certificado de aplicación y la caja que contiene la vacuna con el número de lote al Ministerio de Salud para que extiendan el certificado de

vacunas correspondiente. En Costa Rica se comercializa como Stamaril® (Sanofi Pasteur) y se debe poner especial atención a su presentación que puede ser en frascos unidosis o multidosis.

Adecuación de los esquemas incompletos

Cuando se ha suspendido la secuencia recomendada para la vacunación, se esta en presencia de un esquema incompleto. En esta situación es necesario adecuar la vacunación tomando en cuenta las oportunidades perdidas. Se deben utilizar los intervalos mínimos entre dosis de 4 semanas y las edades mínima y máxima de vacunación ^(2,24).

La vacunación contra Hib respeta un intervalo mínimo entre dosis de 4 semanas si la primera dosis se aplicó antes de los 12 meses. Si la primera dosis se aplica entre los 12-14 meses, una segunda dosis final, se aplica con un intervalo de 8 semanas. Si la primera dosis se aplica después de los 15 meses de edad no se requieren más dosis ⁽²⁵⁾.

Si se está readecuando el esquema para pneumococo, con la VcP7v, se respeta el intervalo mínimo de 4 semanas cuando la vacunación inicial se dio antes de los 12 meses de edad. Una segunda dosis con un intervalo con la primera de 8 semanas se aplica cuando se inició la vacunación después de los 12 meses. No se requieren más dosis si se vacuna después de los 24 meses de edad ^(2,24).

Recomendaciones generales

Intervalos

Los estudios de eficacia, inmunogenicidad y seguridad de las vacunas permiten definir la edad recomendada de vacunación, el número de dosis y los intervalos de tiempo entre dosis. Las vacunas no se deben administrar en intervalos menores o a edades más tempranas que las recomendadas, excepto como se ha indicado para el uso de vacuna contra sarampión en casos de epidemia. Las vacunas aplicadas 4 días o menos antes de que se cumpla el intervalo recomendado se deben considerar válidas, excepto en el caso de la vacuna de rabia en que se debe usar el esquema con los intervalos exactos. En el caso de una dosis no válida se debe repetir la dosis dejando un intervalo mínimo de 4 semanas después de la dosis invalidada. En la referencia 23 se encuentra una tabla detallada de tipo de vacuna, intervalos de vacunación y edad mínima de vacunación. Se debe evitar el atraso en la aplicación de las dosis de vacuna, este es un factor que afecta la cobertura en la población ^(27,28).

Intercambiabilidad

Cuando las vacunas están disponibles de diferentes compañías productoras, se puede prever que se han utilizado diferentes procesos de producción y por lo tanto se debe pensar en diferencias en la cantidad de antígeno por dosis o en los estabilizadores y preservantes que contiene. La decisión que debe tomar el pediatra cuando se le presenta la consulta de intercambiabilidad, se apoya en la evidencia que demuestre una respuesta de anticuerpos equivalente cuando se aplican vacunas contra la misma enfermedad pero que provienen de diferentes procesos de manufactura. Las vacunas de Hib, VHA y VHB de diferentes marcas producen respuestas de anticuerpos aceptables y se pueden intercambiar dentro de la serie correspondiente. No hay suficientes datos disponibles sobre las vacunas que contienen tos ferina acelular. Sin embargo si no existe información sobre la vacuna acelular de tos ferina utilizada en vacunaciones previas, pueden utilizar la vacuna disponible. En general se debe preferir completar una serie de vacunación con una sola marca de vacuna, pero no se debe retardar el esquema en espera de una marca específica de vacuna ^(2, 24).

Efectos adversos

La elaboración de vacunas pone especial cuidado en su seguridad y en minimizar posibles efectos adversos, sin embargo como cualquier otro medicamento las vacunas no están exentas de posibles reacciones adversas, a pesar de que el objetivo es producir una vacuna con alta tasa de protección y con la menor tasa de eventos adversos. Las reacciones adversas (RA) a vacunas en su mayoría son leves o moderadas: fiebre, dolor o enrojecimiento y edema del punto de punción. Este tipo de reacciones no dejan secuelas. Algunas RA comunes son inflamación local con los diferentes preparados contra DPT o fiebre y exantema 1-2 semanas después de la aplicación de SRP. La RA local con DPT se minimiza al utilizar diferentes agujas para extraer la vacuna de su frasco y aplicarla, pues se considera que es la impregnación del trayecto que sigue la aguja con los componentes de la vacuna, lo que puede producir la reacción local. Se han asociado abscesos estériles con la inyección subcutánea de preparaciones de uso intramuscular ^(2,24).

El autismo se ha asociado con vacunas, sin embargo múltiples estudios epidemiológicos demuestran que no existe causalidad entre la vacuna de sarampión en sus diferentes presentaciones y el autismo. No se ha demostrado asociación entre vacunas en general y autismo ⁽²⁷⁻³¹⁾.

El timerosal es un preservante que ha sido removido de las vacunas, excepto de algunos frascos multidosis de vacuna contra Influenza. No se ha demostrado efectos adversos asociados al timerosal en vacunas. El Instituto de Medicina de los Estados Unidos ha demostrado que no hay asociación entre timerosal y autismo ^(32,33).

Las RA graves son raras y requieren de estudio individual del caso y reporte a la autoridad de salud correspondiente. Información específica sobre RA asociados con cada vacuna esta disponible en: <http://www.cdc.gov/vaccines/vac-gen/side-effects.htm>.

Contraindicaciones

Se debe distinguir entre contraindicación (significa que una vacuna no se debe administrar) y precaución (después de analizar el caso, se aplica la vacuna porque el beneficio de la inmunización es mucho mayor que el riesgo de una complicación) para tomar la decisión correcta y evitar la pérdida de oportunidades de inmunización. Aplicar una vacuna en un individuo con una enfermedad leve con o sin fiebre no aumenta los riesgos de una RA ni produce disminución en la efectividad de la inmunización (2,24). Es importante tener la "Guide to contraindications to vaccination" como material de consulta para este tema, la guía esta disponible en: <http://www.cdc.gov/vaccines/recs/vac-admin/contraindications.htm> y en: http://www.cdc.gov/vaccines/recs/vac-admin/downloads/contraindications_guide.pdf.

Vacunación en situaciones especiales

Recién nacido de pretérmino y/o de bajo peso al nacer

Deben recibir todas las vacunas, a la edad cronológica recomendada y en las dosis indicadas para los niños (as) de término y peso adecuado al nacer. Se debe mantener la cara anterolateral del muslo como sitio de aplicación. En este grupo de niños (as) la inmunogenicidad a algunas vacunas puede estar reducida, pero las concentraciones de anticuerpos por lo general son protectoras. Consideraciones individuales se aplican a los casos que tienen condiciones médicas específicas ⁽²⁵⁾.

El prematuro es un grupo de recién nacidos de consideración especial cuando se aplica la estrategia de inmunización con vacuna contra VHB. Los prematuros que inician la inmunización al nacer seroconvierten (muestran anticuerpos contra el AgSVHB) en 88-97% de los casos después de 3 dosis de vacuna. Sin embargo, si este grupo se analiza en el extremo inferior de peso al nacer (<1500 a 1800 gramos) y de edad gestacional

(<34 a 35 semanas de edad gestacional), se reportan resultados diferentes, cuando la vacunación se aplica en el esquema 0, 1-2, 6-7 meses, con seroconversión de 45-85% vs 90-100% en el recién nacido de término. La diferencia en la respuesta, que se refleja en la seroconversión, se explica por: bajo peso al nacer, edad gestacional temprana, presencia de anticuerpos maternos, administración post natal de esteroides y ganancia pobre de peso. Estudios en prematuros con peso al nacer <1750 gr y edad gestacional de 31 semanas, demuestran que si se vacunan con <2000 gr seroconvierte 79% y se vacunan con >2000 gr seroconvierte 91% y si son de término el 100%. Casos con edad gestacional de 23-36 semanas con vacunación al egreso hospitalario o a los 1-3 meses de edad seroconvierten 90-100%, igual que recién nacidos de término después de tres dosis. En prematuros con 25 a 36 semanas de edad gestacional, hijos de madres AgSVHB +, con vacunación en el esquema 0, 1, 2, 12 meses, todos los >1500 gr y 18/19 (95%) de los <1500 gr seroconvirtieron. Con vacunación 0, 6, 10, 14 semanas la seroconversión aumento de 87% a 99% entre la tercera y cuarta dosis. Por lo tanto, no parece adecuado aplicar una estrategia para hijos de madre AgSVHB+, a toda la población de recién nacidos. En caso de utilizar la equivalencia de madre con serología desconocida igual a madre positiva, debemos estar dispuestos a utilizar la estrategia completa con Ig específica contra VHB y vacuna en el recién nacido. Es adecuado implementar el tamizaje de la mujer embarazada con el AgSVHB y mantener la vacunación de los prematuros <2000gr al nacer con una dosis al egreso o a los 30 días de edad y luego a los 2 y 6 meses de edad y dejar una estrategia de 4 dosis solamente para el caso comprobado de los hijos de madres seropositivas ^(25,26).

Otra de las vacunas que tiene un esquema especial es BCG, no se aplica en menores de 2000 gramos de peso al nacer. Esta vacuna se aplica cuando el niño (a) alcanza los 2000 gramos, sin embargo se debe tener en cuenta que después de los 2 meses de edad no se debe aplicar BCG sin antes demostrar una PPD negativa ^(24,25).

Alergia

La historia de reacción alérgica a una vacuna contraindica su uso. La historia de alergia al huevo no contraindica el uso de vacunas cultivadas en embriones de pollo y no se debe hacer prueba cutánea previa con la vacuna.

En casos con historia de reacciones alérgicas al huevo graves (anafilaxia) se debe realizar prueba cutánea antes de aplicar la vacuna contra fiebre

amarilla y se recomienda no vacunar con vacuna de Influenza. La historia familiar de alergia al huevo no es contraindicación y no indica precaución ⁽²⁶⁾.

Inmunocomprometidos

Este grupo esta formado por pacientes con inmunodeficiencia (ID) primaria o secundaria. Las ID primarias son congénitas y pueden afectar cualquiera de los mecanismos del sistema inmune, se presentan en un rango desde ID graves celulares (ID combinada grave, Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X) hasta defectos específicos (deficiencia selectiva de Inmunoglobulina A, neutropenia). Las ID secundarias también tienen un espectro amplio desde infecciones virales que afectan el sistema inmune (VIH, citomegalovirus) y malignidad, hasta efectos de la quimioterapia (radiación) o bien inmunosupresión para el tratamiento de enfermedades autoinmunes. Tres aspectos son determinantes: la necesidad de usar vacunas en una población que es más susceptible, la falta de una respuesta semejante a la de un huésped inmunocompetente y la presencia de efectos adversos asociados al inmunocompromiso ^(34,35). Para ampliar el conocimiento en relación con la vacunación en pacientes con infección por VIH, recomendamos la lectura del artículo de Lazo G, en este número de APC.

Algunas recomendaciones generales son:

- Influenza (inactivada) y pneumococo están recomendadas en inmunocomprometidos (IC)
- Las vacunas pueden ser menos efectivas durante los periodos de IC y se debe pensar en repetirlas cuando se ha normalizado la función inmune.
- La aplicación de vacunas con componentes vivos atenuados se debe suspender hasta que se recobre la función inmune. Estas vacunas representan riesgo mayor de RA para los IC.
- Los contactos de pacientes IC no debe recibir vacuna de polio con virus vivos atenuados, por el riesgo de que la eliminación fecal de la cepa vacunal de polio, colonice al paciente con IC, lo cual se ha asociado a mayor posibilidad de polio posvacunal.

Asplenia

Septicemia es una complicación asociada a la ausencia de bazo, con *S. pneumoniae* como el germen más frecuente. Las vacunas de polisacárido conjugadas son efectivas y se deben administrar a las edades indicadas en el esquema para niños (as) sanos. Las vacunas no sustituyen la profilaxis con antibióticos contra pneumococo. La vacunación

contra pneumococo se debe planificar antes de la esplenectomía ⁽³⁴⁾.

Tratamiento con esteroides

El uso por ciclos cortos (menos de 2 semanas), dosis de menos de 20 mg de prednisona o su equivalente por día, ciclos largos por días alternos con preparaciones de acción corta, en protocolos de restitución fisiológica o en aplicaciones tópica, inhalada, aerosoles o inyectada en articulaciones, bursas o tendones no son contraindicación para el uso de vacunas con virus vivos atenuados ⁽²⁶⁾.

Cuando la dosis es mayor de 2 mg/Kg de peso corporal o 20 mg/ día de prednisona o su equivalente para personas que pesan más de 10 Kg y se administra por 2 semanas o más se considera que se produce IC y que no es seguro utilizar vacunas de virus vivos atenuados. El periodo de espera para aplicar las vacunas, después de que se ha suspendido la dosis que produce IC es de 1 mes ⁽²⁶⁾.

Algunas recomendaciones generales son:

- Es una práctica recomendable aplicar las vacunas antes de iniciar inmunosupresión,. Vacunas vivas atenuadas se pueden aplicar por lo menos 3 meses después de terapia inmunosupresiva. Se debe dar un plazo de 4 semanas entre la aplicación de vacunas y el inicio de la inmunosupresión.
- Las vacunas inactivadas aplicadas durante la inmunosupresión se deben readministrar. No es necesario revacunación después de quimioterapia o radiación, si la vacunación se dio antes del inicio de la enfermedad que motivó el procedimiento.
- Se debe evitar el uso concomitante de vacunas de virus vivos atenuados con tratamientos que incluyan anticuerpos monoclonales o anti-factor de necrosis tumoral (adalimumab, infliximab, etanercept).

Tratamiento con inmunoglobulinas

Los pacientes que reciben tratamiento con Inmunoglobulina intravenosa (IgIV) y que no tienen defectos en la producción de anticuerpos (pej. enfermedades autoinmunes, vasculitis de Kawasaki), tienen una respuesta de producción de anticuerpos normal y van a experimentar un efecto de neutralización de antígenos por los anticuerpos específicos en la IgIV. Las vacunas de virus vivos atenuadas si se aplican en un tiempo corto posterior al uso de IgIV o después de uso prolongado de la misma pueden generar menos inmunogenicidad, en

particular las vacunas contra sarampión, rubéola y varicela. Los productos con Ig no se deben aplicar dentro de los siguientes 14 días después de la aplicación de estas vacunas. De lo contrario es necesario revacunar. El uso de Ig no interfiere con la respuesta a la vacuna contra la fiebre amarilla, ni a la de polio virus vivos atenuados. El uso de Ig no causa reducción en la respuesta a vacunas con virus inactivados o toxoides. Los pacientes con agammaglobulinemia congénita que se reconstituyen mensualmente con IgIV, no tienen capacidad para producir anticuerpos ante la presencia de antígenos y tampoco los va a producir ante los antígenos de las vacunas, además la IgIV le transfiere los anticuerpos específicos que requiere. Una precaución en este grupo es la aplicación de una dosis extra de IgIV cuando la exposición a varicela o sarampión se ha dado 3 o más semanas después de la aplicación de la IgIV. Una guía valiosa para manejar los intervalos de espera asociados al uso de preparaciones de inmunoglobulina y el uso de vacunas contra Sarampión y Varicela, es la tabla 4 en la referencia 24. Para aplicar este tipo de vacunas después del uso de IgIV, se debe esperar de 8-11 meses dependiendo de la dosis.

Post-exposición

Cuatro situaciones: tétanos, rabia, varicela y hepatitis B, son importantes de anotar en relación con el uso de vacunas después de contacto con el agente infeccioso. En estos casos se debe dar el uso de ambos, la vacunación (inmunización activa) y la inmunoglobulina específica (inmunización pasiva). Los preparados de inmunoglobulina no interfieren con la producción de anticuerpos inducida por la vacuna ^(2,26).

Algunos casos específicos son:

- **Tétanos:** en la profilaxis de heridas se utiliza DPT o DT en menores de 7 años y dT o dPaT en mayores de 7 años. La condición de la herida y la historia de vacunación contra tétanos son los factores que se deben tomar en cuenta para decidir el uso de vacuna y de inmunoglobulina antitetánica humana (IgT). En heridas limpias y pequeñas no se usa IgT, pero se aplica la vacuna si no se conoce la historia de vacunación, si se registran menos de 3 dosis o si han transcurrido más de 10 años de la última dosis. Todas las demás heridas requieren vacuna si se desconoce el número de dosis o son menos de 3 y si han pasado más de 5 años desde la última dosis, en este tipo de heridas la IgT se usa cuando hay historia de menos de 3 dosis de vacuna o se desconoce la historia de vacunación. En las

circunstancias en que no esta disponible IgT, se puede hacer uso de antitoxina tetánica equina.

- **Rabia:** la intervención con profilaxis pasiva y activa se debe dar dentro de las 24 horas que siguen al accidente, sin embargo se recomienda la intervención en cualquier momento después del accidente. Se deben utilizar los dos productos: inmunoglobulina anti-rábica (IgR), a 20 UI/Kg de peso corporal, infiltrada en la herida e intramuscular, aplicada en un sitio diferente que la vacuna y a la dosis indicada para evitar la interferencia de los anticuerpos con la vacuna. Se debe aplicar IgR y la primera dosis de la vacuna simultáneamente. La IgR se puede aplicar tan pronto como se obtenga dentro de los 7 días a partir del accidente. La vacuna se aplica por vía intramuscular con un esquema 0, 3, 7, 14 y 28 días, la dosis usual es de 1 ml, pero depende de la marca de la vacuna.
- **Varicela:** el uso de vacuna y de inmunoglobulina anti-varicela (IgV) son medidas eficientes para evitar o modificar el curso de la enfermedad. La aplicación de la vacuna se considera efectiva ($\geq 90\%$) si se da dentro de las 72 horas de la exposición y 70% dentro de los 5 días. Si la exposición a Varicela no produce infección, la vacunación post-exposición induce protección. La IgV es efectiva si se aplica dentro de las 96 horas post exposición. El uso de IgV se recomienda para casos en que la condición inmunológica del paciente, hace predecir un curso de la enfermedad con más complicaciones y morbilidad. La IgV se aplica por IM, tiene un volumen aproximado de 1,25 ml y contiene 125 U de IgV, la dosis es una ampolla por cada 10 Kg de peso corporal, la dosis mínima es una ampolla y la máxima 5. El uso de IgV se recomienda en IC, RN con madres que tienen varicela 5 días antes del parto a 2 días postparto, RN de pretérmino expuestos en el periodo neonatal y mujeres embarazadas ^(13,14).
- **Hepatitis B:** la decisión para el uso de inmunoglobulina anti-Hepatitis B (IgHB) y vacuna, depende en el recién nacido, del estado serológico de la madre en relación con el AgSHB. La IgHB se debe aplicar en las primeras 12 horas de edad. Si la madre es AgSHB+ aplicar vacuna e IgHB, si la madre es AgSHB negativa entonces aplicar la vacuna. Si se desconoce la serología de la madre aplicar la vacuna y en un periodo de hasta 7 días definir el estado serológico de la madre y aplicar o no la IgHB.

Embarazo

En esta condición es de importancia valorar el riesgo teórico de que alguno de los componentes de la vacuna produzca un daño al feto. No existen estudios que demuestren daño sobre el producto asociado a los componentes de las vacunas conocidas. Sin embargo la mujer embarazada se debe vacunar después de valorar los componentes de la vacuna, el riesgo de exposición y la posibilidad del daño producido por la enfermedad. Es recomendable escoger el 2 o 3 trimestre de embarazo para la aplicación de vacunas. La vacunación aceptada durante el embarazo incluye protección contra difteria-tos ferina-tétanos (dt, dPaT) y la vacuna inactivada de Influenza. El uso de dT en el 7mo mes de embarazo en Costa Rica, es parte de la estrategia para prevenir los casos de tétanos neonatal. No se deben aplicar vacunas que contengan virus o bacterias vivas atenuadas (BCG, SRP, VAR, FAM). Se reporta un riesgo aumentado de complicaciones y hospitalización con la vacuna contra Influenza, cuando se usa durante el embarazo y el puerperio temprano, sin embargo se debe tomar en cuenta que su aplicación produce protección al niño (a) en los primeros 6 meses de edad, por transferencia de anticuerpos maternos. Para las vacunas de polisacáridos de neumococo y meningococo y para las que protegen contra Hepatitis A y Hepatitis B y la inactivada de Polio, no se prevé riesgo a pesar de que no existen estudios de seguridad, por lo que su aplicación se debe valorar en términos del beneficio que ofrecen a la madre en circunstancias específicas ^(26,34,35).

Trasplante de médula ósea

Los niños (as) trasplantados adquieren la inmunidad del donador, sin embargo en algunos casos se pierde después del trasplante, la inmunidad a enfermedades infecciosas prevenibles por vacunación. La vacunación del donador pretrasplante es una forma efectiva de transferir inmunidad al receptor. Hay una inmunidad contra antígenos de vacunas disminuida en el receptor cuando se le evalúa postrasplante. La respuesta con anticuerpos contra difteria y tétanos postrasplante puede utilizarse como indicador de seguridad para aplicar vacunas de virus vivos. En general se acepta, en receptores sin complicaciones, que vacunas inactivadas tanto bacterianas como virales se pueden aplicar 1 año postrasplante y SRP y VAR 2 años postrasplante. SRP no se debe aplicar cuando hay enfermedad injerto vs huésped crónica por el riesgo de infección viral latente y sus secuelas. A partir de los 12 meses se recomienda el uso de PoP, no se debe utilizar en familiares o cuidadores del paciente PoV. La vacuna

contra Influenza no es efectiva en los primeros 6 meses postrasplante, pero se debe aplicar después del año. Con difteria y tétanos se ha demostrado que la aplicación de un refuerzo pretrasplante en el donador y en el receptor dentro de las primeras 5 semanas postrasplante es efectiva para mantener la protección. La revacunación con dT, Hib y pneumococo a partir de los 12 meses postrasplante también ha demostrado ser efectiva ⁽²⁶⁾.

Trasplante de órganos

Se debe considerar el principio de que las vacunas son más inmunogénicas si se aplican antes del procedimiento de trasplante, la inmunosupresión que acompaña al procedimiento produce una respuesta restringida a los antígenos de las vacunas, porque compromete la función de los linfocitos T y B. Las vacunas que contienen virus vivos atenuados se deben aplicar un mes antes del trasplante y no se recomiendan postrasplante cuando se están utilizando inmunosupresores. Cuando se planea un trasplante antes de la edad de la primera vacunación con SRP, se debe vacunar con Sarampión o SRP antes del trasplante, a partir de los 6 meses de edad. La evidencia sobre el uso de vacunas de virus vivos (SRP, VAR) después de trasplante es limitada, se recomienda su uso en pacientes en el 6to mes postrasplante, con dosis mínimas de inmunosupresores y sin evidencia de rechazo del injerto. Los anticuerpos contra los antígenos de estos virus se deben monitorear al año postrasplante. La vacuna de polio oral está contraindicada en pacientes postrasplante y en sus contactos en el hogar. BCG está contraindicada también.

Si se guarda la precaución de esperar 6 meses postrasplante, las vacunas inactivadas, de virus muertos o de componentes del agente infeccioso no están contraindicadas (DPaT, dPaT, Hib, pneumococo, HVB, HVA, INF, meningococo). Se debe prestar especial cuidado de vacunar con HVA, pneumococo e INF por la evidencia reportada de mayor susceptibilidad a morbilidad y complicaciones por las enfermedades que estas vacunas previenen, en trasplantes de hígado, riñón y corazón ⁽²⁶⁾.

Es importante dar una adecuada protección con vacunas a los familiares o personal que cuida de los pacientes trasplantados, para prevenir transmisión, de enfermedades prevenibles por vacunación ⁽²⁶⁾.

Enfermedades autoinmunes

En el cuadro 4, se muestran las recomendaciones de vacunación en pacientes con enfermedades reumáticas ⁽³⁶⁾.

Cuadro 3. Esquema de vacunación recomendado por ACOPE para Costa Rica en adultos

Edad → Vacuna ↓	19-65 años	≥ 65 años
Difteria-Tos ferina-Tétanos (dPaT)	dPaT (1 dosis cada 10 años)	dPaT (1 dosis cada 10 años)
Influenza (INF)	INF (anual)	INF (anual)
Hepatitis B (HVB)	HVB	
Hepatitis A (HVA)	HVA	
Sarampión-Rubeola-Paperas (SRP)	Revisar vacunación en brotes	Revisar vacunación en brotes
Varicela (VAR)	VAR	
Pneumococo polisacáridos (VpP23v)	VpP23v (1 dosis)	
Virus Papiloma Humano (VPH)	VPH	

Las vacunas contenidas en recuadros sombreados están dentro del EOV.
Utilice el texto para más información sobre cada una de las vacunas.

☑ Webferencias

Vacunas en general:

<http://www.cdc.gov/vaccines/>
<http://www.aafp.org/online/en/home/clinical/immunizationres.html>
<http://www.idsociety.org/Content.aspx?id=6346>
<http://www.immunizationinfo.org/>
<http://www.who.int/immunization/en/>
<http://www.chop.edu/consumer/jsp/microsite/microsite.jsp?id=75918>
<http://www.path.org/vaccineresources/>
<http://www.immunize.org/>
<http://www.vacunasaep.org/index.htm>
<http://www.aap.org/healthtopics/immunizations.cfm>
<http://www.cdc.gov/vaccines/recs/acip/>
<http://www.vaccines.org/>
 Seguridad, efectos adversos y contraindicaciones:
<http://www.cdc.gov/vaccines/recs/vac-admin/contraindications.htm>
http://www.cdc.gov/vaccines/recs/vac-admin/downloads/contraindications_guide.pdf
<http://www.cdc.gov/vaccines/recs/vac-admin/contraindications-vacc.htm>
<http://www.iom.edu/CMS/3793/4705.aspx>
<http://www.vaccinesafety.edu/>

Vacunas como parte de la salud del viajero:

<http://wwwn.cdc.gov/travel/>

☑ Referencias

1. Siegrist CA, Aspinall R. B-cell responses to vaccination at the extremes of age. *Nature Rev Immunol* 2009; 9: 185-194.
2. American Academy of Pediatrics. Active immunization. En: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA, eds. *Red Book. 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 27th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2006: 9-54.
3. Hanson LÅ, Silfverdal SA. Vaccination immunology. *Scan J Infect Dis* 2008; 40: 696-701.
4. Porras O, Abdelnour A, Artavia E, Baltodano A, Barrantes M, Fernández J et al. Esquema de vacunación para el grupo de edad de 0-18 años. *Acta méd costarric* 2006; 48: 204-207.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Recommended immunization schedules for persons aged 0 through 18 years-United States, 2009. *MMWR* 2008; 57:Q1-Q4.
6. Zimmerman RK, Middleton DB, Burns IT, Clover RD, Kimmel SR. Routine vaccines across the life span, 2007. *J Fam Pract* 2007; S18-S36.
7. American Academy of Pediatrics. Tuberculosis. En: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA, eds. *Red Book. 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 27th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2006: 678-698.
8. Sandoval Borrás CI. BCG. En: Quevedo L, ed. *Vacunas en pediatría*. 2da ed. Bogotá: Editorial Médica Panamericana; 2004: 71-90.

9. Asociación Española de Pediatría. Vacunas sistémicas: vacunación contra la tuberculosis (BCG). En: SLIPE. Manual de vacunas, edición latinoamericana. 2da. Ed. EGRAF S.A; 2000: 59-68.
10. Centers for Disease Control and Prevention. Hepatitis B. En: Atkinson W, Hamborsky J, McIntyre L, Wolfe S, eds. 10th ed. Washington DC: Public Health Foundation, 2008: 211-234.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Hepatitis B: immunizations of infants, children and adolescents. MMWR 2005; 54: 1-32.
12. Chumakov K, Ehrenfeld E. New generation of inactivated poliovirus vaccines for universal immunization after eradication of poliomyelitis. Clin Infect Dis 2008; 47: 1587-1592.
13. Centers for Disease Control and Prevention. Varicella. En: Atkinson W, Hamborsky J, McIntyre L, Wolfe S, eds. 10th ed. Washington DC: Public Health Foundation, 2008: 175-196.
14. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of varicella. Recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). MMWR 2007; 56:1-38.
15. Stebbins S. Rotavirus: disease and vaccine update, 2007. J Fam Pract 2007; S6-S11.
16. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children. Recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). MMWR 2009; 58:1-24.
17. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of Influenza. Recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP), 2008. MMWR 2008; 57: 1-60.
18. Centers for Disease Control and Prevention. Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adolescents: use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccines. Recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). MMWR 2009; 55:1-42.
19. Ulloa-Gutierrez R. Pertussis vaccination in newborns. Expert Rev Vaccines 2009; 8: 153-157.
20. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of pertussis, tetanus, and diphtheria among pregnant and postpartum women and their infants. Recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). MMWR 2008; 57:1-50.
21. Zimmerman RK. HPV vaccine and its recommendations, 2007. J Fam Pract 2007; 56: S1-S5.
22. Centers for Disease Control and Prevention. Quadrivalent human papillomavirus vaccine. Recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). MMWR 2007; 56:1-23.
23. Centers for Disease Control and Prevention. Recommended adult immunization schedule-United States, 2009. MMWR 2008; 57:Q1-Q4.
24. Centers for Disease Control and Prevention. General recommendations on immunization. Recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). MMWR 2006; 55:1-48.
25. Saari TN, Committee on Infectious Diseases. Immunization of preterm and low birth weight infants. Pediatrics 2003; 112:193-198.
26. American Academy of Pediatrics. Immunization in special clinical circumstances. En: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA, eds. Red Book. 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases. 27th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2006: 67-103.
27. Buttery JP, Graham SM. Immunization timing: the protective layer in vaccine coverage. Lancet 2009; publicado en la edición electrónica de Marzo 20, DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60340-8.
28. Clark A, Sanderson C. Timing of children's vaccinations in 45 low-income and middle-income countries: an analysis of survey data. Lancet 2009; publicado en la edición electrónica de Marzo 20. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60317-2.
29. Institute of Medicine (IOM). Immunization safety review: vaccines and autism. Washington, DC; National Academies Press: 2004.
30. Baird G, Pickles A, Siminoff E, Charman T, Sullivan P, Chandler S et al. Measles vaccination and antibody response in autism spectrum disorders. Arch Dis Child 2008; 93: 832-837.
31. Gerber JS, Offit PA. Vaccines and autism: a tale of shifting hypotheses. Clin Infect Dis 2009; 48: 456-461.
32. Hornig M, Briesse T, Buie T, Bauman ML, Lauwers G, Siemetski U et al. Lack of association between measles virus vaccine and autism with enteropathy: a case-control study. PLoS ONE 2008; 3: 1-8.
33. Peacock G, Yeargin-Allsopp M. Autism spectrum disorders: prevalence and vaccines. Pediatr Ann 2009; 38: 22-25.
34. Baker JP. Mercury, vaccines and autism. One controversy, three histories. Am J Public Health 2008; 98: 244-253.
35. Thompson WW, Price C, Goodson B, Shay DK, Benson P, Hinrichsen VL et al. Early thimerosal exposure and neuropsychological outcomes at 7 to 10 years. N Engl J Med 2007; 357: 1281-1292.
36. Zimmerman RK, Middleton DB. Vaccines for persons at high risk, 2007. J Fam Pract 2007; S38-S46.
37. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for vaccinating pregnant women, from recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). US Department of Health & Human Services; 2007: 1-12.
38. Conti F, Rezai S, Valesini G. Vaccination and autoimmune rheumatic diseases. Autoimmun Rev 2008; 8: 124-128.
39. Glück T, Müller-Ladner U. Vaccination in patients with chronic rheumatic or autoimmune diseases. Clin Infect Dis 2008; 46: 1459-1465.
40. Brezinschek HP, Hofstaetter T, Leeb BF, Haindl P, Graninger WB. Immunization of patients with rheumatoid arthritis with antitumor necrosis factor alpha therapy and methotrexate. Curr Opin Rheumatol 2008; 20: 295-299.