



República de Colombia
MINISTERIO DE SALUD
DIRECCIÓN GENERAL DE PROMOCIÓN Y PREVENCIÓN

NORMA TÉCNICA PARA LA VACUNACIÓN SEGÚN EL PROGRAMA AMPLIADO DE INMUNIZACIONES - PAI

CAMBIO PARA CONSTRUIR LA PAZ

NORMA TÉCNICA PARA LA VACUNACIÓN SEGÚN EL PROGRAMA AMPLIADO DE INMUNIZACIONES - PAI

VIRGILIO GALVIS RAMÍREZ

Ministro de Salud

MAURICIO ALBERTO BUSTAMANTE GARCIA

Viceministro de Salud

CARLOS ARTURO SARMIENTO LIMAS

Director General de Promoción y Prevención

PARTICIPANTES EN LA ELABORACIÓN DE LA PRESENTE GUÍA Y NORMAS TÉCNICAS

Dr. Carlos Sarmiento, Sub-Director de Prevención, MINSALUD

Dra. Socorro Muñoz, Jefe (E) PAI.

Dra. Sonia Rodríguez, Coordinadora Polio y Tétanos Neonatal.

Dra. Gladys Ghisays, Asesora PAI, MINSALUD/OPS.

Dra. Desirée Pastor, Consultora PAI OPS/OMS

Dr. Orlando Castillo, Coordinador Sarampión

REVISADO POR

Dra. Ana Cristina Mariño d., Pediatra

Dr. Enrique Gutiérrez S., Pediatra

TABLA DE CONTENIDO

1. JUSTIFICACIÓN	9
2. OBJETIVOS	9
2.1 OBJETIVO GENERAL	9
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	9
3. DEFINICIONES Y ASPECTOS CONCEPTUALES	10
3.1 DEFINICIÓN	10
3.2 METAS DEL PROGRAMA AMPLIADO DE INMUNIZACIONES	10
3.3 INMUNOBIOLÓGICOS.....	11
3.3.1 Vacunas	11
3.3.2 Clasificación de las vacunas	11
3.3.2.1 <i>Bacterianas</i>	11
3.4 REGLAS GENERALES SOBRE LA ADMINISTRACION DE VACUNAS	12
3.5 DEFINICIONES TECNICAS	13
4. POBLACION OBJETO	15
5. CARACTERISTICAS DEL SERVICIO	16
5.1.1 Vacuna Oral de Poliovirus (VOP o tipo Sabin) (Aplicación de Administración de vacuna contra poliomielitis99.3.5.01)	16
5.1.1.1 <i>Descripción</i>	16
5.1.1.2 <i>Justificación Científico – Técnica</i>	16
5.1.1.3 <i>Esquema de Vacunación</i>	17
5.1.1.4 <i>Contraindicaciones</i>	18

5.1.2 Vacuna triple viral o SRP (MMR)(Administración de vacuna contra el sarampión, parotiditis y rubeola 99.3.5.09).....	19
5.1.2.1 Descripción.....	19
5.1.2.2 Justificación científico - técnica.	19
5.1.2.3 Esquema de vacunación	19
5.1.2.4 Contraindicaciones	20
5.1.3 Vacuna DPT (Administración de vacuna combinada de difteria tétanos y tos ferina99.3.1.09)	20
5.1.3.1 Descripción.....	20
5.1.3.2 Justificación Científico - Técnica	20
5.1.3.3 Esquema de Vacunación.....	21
5.1.3.4 Tosferina, Reacciones Sistémicas a las Vacunas	21
5.1.3.5 Contraindicaciones	21
5.1.4 Vacuna Anti Hepatitis B (Vacunación contra hepatitis B 99.3.5.03)	22
5.1.4.1 Descripción.....	22
5.1.4.2 Justificación Técnico- Científica:	22
5.1.4.3 Esquema de Vacunación.....	23
5.1.4.4 Contraindicaciones	24
5.1.5 Vacuna contra Haemophilus nfluenzae tipo B (HIB) (Vacunación contra Haemophilus Influenzae tipo B 99.3.1.04).....	24
5.1.5.1 Descripción.....	24
5.1.5.2 Justificación Científico- Técnica	24
5.1.5.3 Esquema de vacunación	25
5.1.5.4 Contraindicaciones	25
5.1.6 Vacuna Anti Amarílica (Vacunación contra fiebre amarilla 99.3.5.04).....	25
5.1.6.1 Descripción.....	25

5.1.6.2	<i>Justificación Científico - Técnica</i>	25
5.1.6.3	<i>Esquema de vacunación</i>	26
5.1.6.4	<i>Contraindicaciones</i>	26
5.1.7	Vacuna BCG (Vacunación contra tuberculosis 99.3.1.03)	26
5.1.7.1	<i>Descripción</i>	26
5.1.7.2	<i>Justificación Científico - Técnica</i>	26
5.1.7.3	<i>Esquema de Vacunación</i>	27
5.1.7.4	<i>Contraindicaciones</i>	27
5.1.8	Vacuna Antirrábica Humana (Vacunación contra rabia 99.3.5.05)	28
5.1.8.1	<i>Descripción</i>	28
5.1.8.2	<i>Justificación Científico - Técnica</i>	28
5.1.8.3	<i>Esquema de vacunación</i>	28
5.1.8.4	<i>Contraindicaciones</i>	29
5.2	TOXOIDES	29
5.2.1	Definición	29
5.2.2	Generalidades de los toxoides. Presentaciones y esquemas	29
5.2.3	Toxoide Tetánico/Diftérico: Td (Administración de toxoide de tétanos 99.3.1.08)	31
5.2.3.1	<i>Justificación Científico - Técnica</i>	31
5.2.3.2	<i>Contraindicaciones</i>	31
5.3	SUEROS HETERÓLOGOS	31
5.3.1	Definición	31
5.3.2	Suero Antirrábico	32
5.3.2.1	<i>Descripción</i>	32
5.3.2.2	<i>Justificación Científico - Técnica</i>	32

5.3.2.3	<i>Esquema</i>	32
5.3.2.4	<i>Contraindicaciones</i>	32
5.3.3	Antitoxina Tetánica (Administración de antitoxina tetánica 99.4.1.00)	33
5.3.3.1	<i>Descripción</i>	33
5.3.3.2	<i>Justificación Científico - Técnica</i>	33
5.3.3.3	<i>Esquema de vacunación</i>	33
5.3.4	Antitoxina Diftérica (Administración de antitoxina diftérica 99.4.3.00).....	33
5.3.4.1	<i>Descripción</i>	33
5.3.4.2	<i>Justificación Científico - Técnica</i>	34
5.3.4.3	<i>Esquema</i>	34
5.3.4.4	<i>Contraindicaciones</i>	34
5.4	SUEROS HOMÓLOGOS	34
5.4.1	Definición	34
5.4.2	Inmunoglobulina Humana Antitetánica.....	34
5.4.2.1	<i>Descripción</i>	34
5.4.2.2	<i>Justificación científico- técnica</i>	35
5.4.2.3	<i>Esquema</i>	35
5.4.2.4	<i>Eventos Adversos</i>	35
5.4.3	Inmunoglobulina Anti Diftérica Humana	35
5.4.3.1	<i>Descripción</i>	35
5.4.3.2	<i>Justificación Científico – Técnica</i>	35
5.4.3.3	<i>Esquema</i>	35
5.5	NORMAS PARA CONSERVACION DE BIOLOGICOS.CADENA DE FRIO.....	36
5.5.1	Definición	36

5.5.2	Normas generales de conservación de las vacunas	36
5.5.3	Normas Técnicas y Administrativas de la Red de Frío.....	38
5.5.4	Elementos de una Cadena de Frío.....	38
5.5.4.1	<i>Refrigerador - Nevera</i>	<i>38</i>
5.5.4.2	<i>Preparación de los equipos térmicos para transportar vacunas</i>	<i>40</i>
5.5.4.3	<i>Importancia del Personal</i>	<i>41</i>
5.5.4.4	<i>Conservación.....</i>	<i>42</i>
6.	BIBLIOGRAFÍA.....	8

1. JUSTIFICACIÓN

La inmunización en niños y adultos se fundamenta en hechos científicos conocidos acerca de los inmunobiológicos, de los principios sobre inmunización activa y pasiva y, de consideraciones epidemiológicas y de salud pública.

El uso de las vacunas implica la protección parcial o completa contra un agente infeccioso. La vacunación, es la mejor estrategia y la más costo efectiva, demostrada universalmente, para la reducción de la incidencia y mortalidad por las enfermedades inmunoprevenibles.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL

El Programa Ampliado de Inmunizaciones - PAI - tiene a cargo la Eliminación, Erradicación y Control de las enfermedades inmunoprevenibles en Colombia, con el fin de disminuir las tasas de mortalidad y morbilidad causadas por estas enfermedades en la población menor de 5 años

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Consolidar la certificación de la erradicación de la Poliomiélitis.
- Erradicar el Sarampión en Colombia para el año 2000.
- Eliminar el Tétanos Neonatal para el año 2000.
- Reducir la morbilidad y mortalidad por Meningitis tuberculosa, Difteria, Tosferina, Rubéola y Rubéola Congénita. Neumonías, Meningitis y epiglotitis por *Haemophilus influenzae* tipo b, Hepatitis B y Fiebre Amarilla.
- Garantizar la vacunación gratuita y obligatoria a toda la población colombiana objeto del PAI.
- Controlar problemas de Salud Pública que se puedan intervenir a través de la vacunación.

3. DEFINICIONES Y ASPECTOS CONCEPTUALES

3.1 DEFINICIÓN

El Programa Ampliado de Isoinmunizaciones - PAI -, a cargo la Eliminación, Erradicación y Control de las enfermedades inmunoprevenibles, como lo señalamos al definir su objetivo, es el resultado de una acción conjunta de las Naciones del mundo que requiere de alto nivel técnico y respaldo político para lograr coberturas universales de vacunación, con el fin de disminuir las tasas de mortalidad y morbilidad causadas por enfermedades inmunoprevenibles a la población menor de 5 años.

3.2 METAS DEL PROGRAMA AMPLIADO DE INMUNIZACIONES

- Vacunar con Antipolio, D.P.T., B.C.G., Anti-Hepatitis B y Anti - Haemophilus influenzae al 100% de los niños menores de un año.
- Vacunar con Triple Viral al 100% de los niños de un año y aplicar un refuerzo al 100% de ellos al cumplir los 10 años.
- Vacunar con Toxoide Tetánico - Diftérico al 100% de las mujeres en edad fértil residentes en áreas de riesgo para Tétaños Neonatal y al 100% de las gestantes del país.
- Aplicar una dosis de vacuna Anti- Amarílica al 100% de población mayor de un año residente en zonas de riesgo.
- Incorporar nuevas vacunas en el calendario nacional
- Garantizar vacunación gratuita y obligatoria a toda la población colombiana objeto del PAI
- Brindar asesoría y asistencia técnica a todos los entes territoriales a nivel nacional
- Cumplimiento de indicadores objetos de erradicación en polio, sarampión, eliminación de tétaños neonatal y control de otras enfermedades.
- Capacitación permanente a todo el personal encargado del programa y de la vigilancia en salud pública de las enfermedades inmunoprevenibles.

3.3 INMUNOBIOLÓGICOS

Son productos utilizados para inmunizar. Incluyen vacunas, toxoides y preparados que contengan anticuerpos de origen humano o animal.

3.3.1 Vacunas

Es una suspensión de microorganismos vivos, inactivados o muertos, fracciones de los mismos o partículas protéicas que al ser administrados inducen una respuesta inmune que previene la enfermedad contra la que está dirigida.

3.3.2 Clasificación de las vacunas

Según su composición y forma de obtención, se clasifican en: Víricas y bacterianas.

3.3.2.1 Bacterianas

3.3.2.1.1 Vivas Atenuadas (Replicativas)

Se componen de microorganismos mutados que han perdido su virulencia, generalmente mediante pases sucesivos en diferentes medios de cultivo y/o huéspedes animales, sin sufrir un deterioro importante en sus inmunogenicidades. La inmunidad provocada por estas vacunas es de larga duración y muy intensa, parecida a la debida a la enfermedad natural.

La disminución progresiva de la cantidad de antígeno necesario para inducir una respuesta humoral y celular elevadas, hace que pequeñas dosis de vacuna produzcan una respuesta inmune. Con las vacunas vivas atenuadas suele ser suficiente una dosis salvo que se administre por vía oral (VOP). El mantenimiento del nivel protector inmunitario se realiza a través de reinfecciones naturales posteriores y por la administración de dosis de refuerzo.

Estas vacunas se administran por inoculación, por vía respiratoria y digestiva. Este tipo de administración confiere inmunidad tanto humoral como local impidiendo la infección en la puerta de entrada del microorganismo y consiguiente diseminación del mismo. La infección vacunal puede ser contagiosa para el entorno, favoreciendo la dispersión de la infección por el virus atenuado en lugar del virus salvaje.

3.3.2.1.2 Muertas o Inactivadas (No Replicativas)

Se obtienen inactivando los microorganismos por medios físicos, químicos, o genéticos. Pueden ser de tres tipos:

- Virus o bacterias, enteros o totales.
- Toxoides o anatoxinas (antígenos segregados con capacidad inmunológica, pero sin toxicidad)
- Fracciones víricas (antígeno de superficie del virus de la Hepatitis B) o bacterianas (polisacáridos capsulares).

La respuesta es menos intensa y menos duradera y fundamentalmente de tipo humoral. Se necesitan varias dosis para la primer vacunación y para mantener un nivel adecuado de anticuerpos séricos. Tienden a ser más estables; a menudo, requieren coadyuvantes; se administran generalmente por vía parenteral. No es posible la diseminación de la infección a los no vacunados.

3.4 REGLAS GENERALES SOBRE LA ADMINISTRACION DE VACUNAS

- En el caso de las vacunas inactivadas al no ser afectadas por los anticuerpos circulantes, pueden ser administradas antes, después, o al mismo tiempo que otra vacuna de cualquier tipo.
- Las vacunas virales vivas atenuadas deben aplicarse simultáneamente o esperar treinta días de intervalo entre ellas para no interferir con la respuesta o replicación viral. Esta regla no aplica para las Vacunas VOP y Antisarampión, que pueden administrarse por separado o conjuntamente en el mismo mes.
- Las vacunas virales vivas atenuadas tampoco deben aplicarse simultáneamente con anticuerpos que se encuentran en inmunoglobulinas o en productos de sangre a excepción de las vacunas VOP y Anti - Amarilla .
- No existe contraindicación para la administración simultánea de dos o más vacunas virales, excepto para las vacunas contra cólera y fiebre amarilla porque se ha observado una disminución en la inmunorespuesta para ambas vacunas.
- Para viajeros internacionales, la Triple Viral y fiebre amarilla pueden administrarse simultáneamente o aplicarse con 4 semanas de separación.
- Nunca deben mezclarse dos vacunas en la misma jeringa a menos que el laboratorio productor así lo indique.

- Por regla general, el aumento del intervalo entre dosis de una vacuna seriada (multi - dosis), no disminuye la eficacia de la vacuna, pero el disminuirlo interfiere con la respuesta inmunológica y la protección que brinda la vacuna.

3.5 DEFINICIONES TECNICAS

- **Vía de Administración:** Es la forma de introducir un biológico al organismo, bien sea por vía enteral o parenteral. Su elección es específica para cada inmunobiológico, con el fin de evitar efectos indeseables, locales o sistémicos y para asegurar una máxima eficacia de la vacuna.
- **Sitio de Aplicación:** Es el lugar anatómico seleccionado para la aplicación de la vacuna, de manera que la posibilidad de daño tisular; vascular o neural sea mínima.
 - Las inyecciones subcutáneas se aplican usualmente en la región deltoidea.
 - Los sitios preferidos para inyección intramuscular en los niños, son la cara anterolateral del muslo hasta los tres años y la masa muscular del deltoides en mayores de 3 años.
 - Se utilizará el cuadrante superoexterno de los glúteos, en parte mas alta y externa sólo para inyecciones de elevado volumen o cuando se necesite administrar múltiples dosis, por ejemplo inyecciones de Ig.
- **Técnicas de Aplicación: Principios básicos generales:**
 - Utilizar jeringas desechables nuevas, con volúmenes y agujas adecuados al inmunobiológico que se va a administrar.
 - Manipular vacunas jeringas y agujas con técnica aséptica.
 - Evitar la aplicación de la vacuna en zonas eritematosas, induradas o dolorosas.
 - Limpiar la piel del sitio donde se va a inyectar la vacuna, con solución salina o agua estéril y secar con algodón o dejar secar al ambiente.
 - Introducir la aguja en el sitio de aplicación, aspirar para verificar la presencia de sangre, si esto ocurre retirar la aguja y seleccionar un sitio aledaño.
 - Cuando se administre simultáneamente más de una vacuna, se debe utilizar una jeringa para cada una e inocularlas en sitios anatómicos diferentes a menos que se aplique una vacuna tetravalente o pentavalente.

- Cuando por alguna razón un biológico, aplicado por vía intramuscular o subcutánea, se enquiste, se deberá repetir la dosis.
- **Dosificación:** Las dosis recomendadas de inmunobiológicos se derivan de consideraciones teóricas, estudios experimentales y experiencias clínicas. La administración de dosis menores a las recomendadas, el fraccionar dosis o el administrarlas por vía equivocada, puede hacer que la protección obtenida no sea adecuada. De forma similar, no se debe exceder en la dosis máxima recomendada, ya que esto no garantiza mejor respuesta y en cambio puede resultar peligroso para el receptor, debido a la excesiva concentración local o sistémica de antígenos.
- **Edad de Vacunación:** Varios factores deben ser tenidos en cuenta al escoger la edad de vacunación. Estos incluyen: riesgos específicos de enfermar según grupo de edad, madurez del sistema inmune y capacidad a una edad dada para responder a una vacuna específica y la interferencia por parte de la inmunidad pasiva transferida por la madre.
- **Composición de los Inmunobiológicos:** La naturaleza específica y los contenidos de las vacunas difieren entre sí, dependiendo de la casa productora. Un inmunobiológico contra la misma enfermedad puede variar en su composición por el uso de diferentes cepas o por la cantidad de unidades internacionales. Los constituyentes de los inmunobiológicos son:
 - **Líquido de Suspensión:** Puede ser tan simple como agua destilada o solución salina, o tan complejo como el medio biológico donde se haya producido el inmunobiológico, tal es el caso de proteínas séricas, del huevo, de medios celulares o de cultivo.
 - **Preservativos, estabilizadores y antibióticos:** Se utiliza este tipo de componentes para inhibir o prevenir el crecimiento bacteriano en los cultivos virales, en el producto final o para estabilizar el antígeno. Son sustancias tales como el Timerosal y/o antibióticos específicos, por ejemplo, neomicina en la vacuna antisarampionosa.
 - **Coadyuvantes:** En algunas vacunas con microorganismos muertos y fracciones de los mismos se utilizan compuestos de aluminio o alumbre, o de calcio, para incrementar la respuesta inmune. Los inmunobiológicos que contienen tales adyuvantes deben inyectarse profundamente en la masa muscular, pues su inoculación en grasa o intradérmica provoca severa irritación local, granulomas o necrosis.

- **Eficacia del Inmunobiológico:** Significa la proporción de vacunados en quienes efectivamente el inmunobiológico provoca la reacción inmune celular, la producción de anticuerpos o ambas, que sean capaces de proteger; luego de recibir el número de dosis recomendadas. La eficacia de la vacuna antisarampionosa aplicada al año de edad es de 90 a 95%; la eficacia de la vacuna oral de Poliovirus es de 90 a 100% en condiciones adecuadas de conservación y aplicada a la edad apropiada. En regiones cálidas tropicales, con deficiente cadena de frío, la eficacia puede reducirse al 75% ó menos.

La eficacia depende de la capacidad antigénica del componente vacunal, de la edad del receptor, de la madurez del sistema inmunológico, de la presencia de inmunidad pasiva y del cumplimiento de las normas de funcionamiento de la red de frío.

- **Inmunidad de Rebaño:** El concepto de inmunidad de rebaño se refiere a la resistencia de un grupo de personas de una misma comunidad sujetas al ataque de una enfermedad, en cuyo caso una gran proporción de sus miembros son inmunes, reduciéndose la probabilidad de que un paciente con la enfermedad entre en contacto con un individuo susceptible o no inmune. La inmunidad de rebaño de una población está determinada por varios factores tales, como: la distribución homogénea o no de los susceptibles, la frecuencia y la forma de los contactos de los individuos entre sí.

Un programa ideal de vacunación intenta reducir o eliminar el número de susceptibles en todos los subgrupos de la población.

4. POBLACION OBJETO

- Niños menores de 1 año y hasta los 5 años afiliados a los regímenes contributivo y subsidiado.
- Niños mayores de 5 años que deben recibir vacunas específicas en áreas de riesgo afiliados a los regímenes contributivo y subsidiado.
- Mujeres gestantes para inmunización antitetánica afiliados a los regímenes contributivo y subsidiado.
- Población mayor de un año en todas las zonas de riesgo para fiebre amarilla afiliados a los regímenes contributivo y subsidiado.

5. CARACTERÍSTICAS DEL SERVICIO

5.1.1 Vacuna Oral de Poliovirus (VOP o tipo Sabin) (Aplicación de Administración de vacuna contra poliomielitis99.3.5.01)

5.1.1.1 Descripción

Es una vacuna preparada con tres cepas de virus vivos atenuados que tiene la capacidad de provocar una respuesta inmunitaria en el intestino donde se produce principalmente la multiplicación del virus salvaje de poliomielitis, simulando el proceso natural de la infección. Estimula la producción de anticuerpos secretores Ig A y circulantes Ig G. Cada dosis contiene:

Poliovirus 1, 1.000.000 TCID50

Poliovirus 2, 100.000 TCID50

Poliovirus 3, 600.000 TCID50

Sulfato de Neomicina B, 7 microgramos

Su color varía de amarillo pálido a rosado claro. Se presenta en frascos goteros de 10 a 25 dosis y frascos de mono dosis

5.1.1.2 Justificación Científico – Técnica

La vacuna se administra oralmente, infectando la mucosa del tracto gastrointestinal permitiendo que los virus vacunales se excreten por las heces durante varias semanas, la VOP también infecta los ganglios linfáticos y pasa a la corriente sanguínea en la mayoría de los vacunados; esto determina que la inmunización se pueda obtener de tres formas: Inducción de anticuerpos séricos, inducción de infección de la mucosa intestinal y prevención de la parálisis, no obstante los tres virus muestran diferencias en su inmunogenicidad y en la estabilidad de su atenuación siendo el tipo 3 más termo lábil e induce anticuerpos de menor duración. En países en desarrollo tres dosis de VOP arrojan tasas de seroconversión de 42%-100%, 79-100% y 48-100% a los poliovirus tipo 1, 2 y 3 respectivamente siendo estas tasas mas bajas que las obtenidas en países desarrollados de ahí la necesidad de reforzar el esquema primario con dos dosis adicionales (1).

La inmunidad de rebaño para poliomielitis se refiere a la posibilidad de que un niño no vacunado adquiera protección contra la enfermedad al entrar en contacto con el virus vacunal excretado al ambiente por niños que han sido vacunados, el riesgo de importación de Poliovirus salvaje en las Américas hace necesario

entonces, aplicar refuerzos de la vacuna a menores de 5 años por el tiempo que se considere necesario hasta lograr interrumpir la circulación del virus salvaje en el mundo.

La dosis adicional del recién nacido, aplicada lo más cerca al nacimiento estimula la inmunidad de las células intestinales y mejora la respuesta de anticuerpos del esquema primario, Igualmente promueve la inmunización pasiva de otros niños susceptibles alrededor. Esta estrategia se ha evidenciado a través de estudios realizados que observaron un aumento cuatro veces mayor de las concentraciones de anticuerpos en el 41 % de los lactantes que recibieron VOP el primer día del nacimiento (2, 3). Y en otros estudios donde se administró la vacuna a un 95% de lactantes en la primera semana de vida, se observó la formación de anticuerpos en el 53% de ellos (4, 5).

La VOP confiere inmunidad de por vida al 95% de los niños vacunados con tres dosis. Su eficacia ha sido comprobada con la erradicación de la poliomielitis en 145 países. El Ministerio de Salud, la OPS y OMS recomiendan su utilización para lograr esta meta en el resto del mundo.

5.1.1.3 Esquema de Vacunación.

Edad	Dosis	No. de Dosis	Intervalo	Vía de Aplicación	Dosis de Refuerzo	Eventos Adversos
Recién Nacido, 2,4 y 6 meses	2 gotas	4	4 semanas	Oral	18 meses y 5 años	Asociados a la vacuna*

La única reacción adversa bien documentada es la aparición de polio paralítico asociada a vacunación .El riesgo aproximado es de aproximadamente 1 caso x 2,4 Mill de dosis , pero los casos asociados a primera dosis son 1x760.000 dosis incluyendo quien recibe la vacuna y sus contactos.

El riesgo para quien recibe primera dosis se estima en 1x1.5 Mill de dosis y de 1 x 2,2 mill de dosis en contactos

En dosis subsecuente el riesgo disminuye en forma importante, tanto para quien la recibe como para sus contactos

Para personas con algún tipo de inmunodeficiencia, el riesgo aumenta entre 3200 y 6800 veces en comparación con pacientes normales (1997, Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases 24TH Edition Am Academy Of Pediatrics)

5.1.1.4 Contraindicaciones

En personas inmunodeprimidas, no vacunadas, se indica el uso exclusivo de la VIP vacuna de virus inactivado. Así mismo, en personas infectadas por el VIH sintomáticas o asintomáticas y a sus convivientes. Posterior a la vacunación, el niño debe continuar su alimentación normal.

Niños con diarrea leve o moderada deben recibir la vacuna sin que sea necesario repetir la dosis; niños con diarrea severa o vómito deben recibir la vacuna pero ante el riesgo de que esta se elimine sin que se produzca la respuesta inmunitaria, no se registra la dosis administrada y se da nueva cita para repetir la dosis hasta asegurar la protección adecuada.

Algunos países han empezado a sustituir la VPO por vacuna inactivada "tipo Salk" (de potencia aumentada) que se utiliza por vía subcutánea o intramuscular, basados en la epidemiología de parálisis asociada a vacuna y, dado que esta vacuna no proporciona inmunidad intestinal y no evita la circulación y transmisión del virus, la aplicación de un **esquema secuencial** (2IPV-2OPV) debería reducir los casos de parálisis asociada a vacuna de 50%-75% (1-2). El capítulo de vacunación de la Asociación Colombiana De Infectología (ACIN) resume los argumentos a favor y en contra en nuestro medio de los dos tipos de vacunas

De hacerse el cambio en un futuro siempre sería secuencial_dejando IPV solo para 1° y 2° dosis, nunca eliminar OPV de los esquemas.

La Asociación Americana de Pediatría (AAP) sigue apoyando la recomendación de la OMS acerca del uso de la VPO para conseguir la erradicación global de la poliomielitis, especialmente en países donde aun se declaren casos de polio natural (1,2).

El comité de vacunas de la ACIN aprueba el esquema OPV x 5, pero añota que: "los otros esquemas recomendados a nivel mundial (IPV x 2-OPV x 3) son seguros y eficaces y pueden ser usados por los médicos o pediatras cuando la población desee aplicar alguno de los esquemas opcionales mencionados con la seguridad que se está brindando la misma calidad que con el esquema utilizado por el PAI." (1)

Estamos de acuerdo en solicitar que para pacientes inmunosuprimidos esté disponible la IPV en el país.

5.1.2 Vacuna triple viral o SRP (MMR)(Administración de vacuna contra el sarampión, parotiditis y rubeola 99.3.5.09)

5.1.2.1 Descripción

Es una vacuna liofilizada, con virus vivos atenuados de Sarampión, Paperas y Rubéola, (cepas más usadas la Schwarz, Moraten o Edmonston – Zagreb), obtenidos en cultivos de células de embrión de pollo, se agregan azúcares hipertónicos y gelatina como estabilizadores. Se presenta en frascos de una o diez dosis.

5.1.2.2 Justificación científico - técnica.

La vacuna Triple Viral está indicada para la protección contra el Sarampión, la Rubéola y la Parotiditis. La vacuna triple viral tiene una eficacia del 95% aplicada a los 12 meses de edad, por lo que se espera un alto grado de inmunización en la población vacunada. Anteriormente solo se utilizaba la vacuna antisarampionosa, pero a partir de 1.995 se incorpora al esquema regular la triple viral, dando inicio al Plan de Control de la Rubéola Congénita, y el de control de la Parotiditis manteniendo el plan de erradicación del Sarampión.

5.1.2.3 Esquema de vacunación

Edad	Dosis	No. De Dosis	Intervalo	Vía y Sitio de Aplicación	Refuerzos	Eventos Adversos*
1 año	0.5 ml.	Una		Subcutánea brazo Jeringa 25x 5/8"	10 años, MEF en post - parto y post - aborto	Infección modificada atenuada Reac. Febriles

*La encefalitis aguda se ha evaluado y se calcula podría presentarse una por cada 300.000 a 1.000.000 de dosis aplicadas, comparada con un caso por cada mil casos de sarampión natural; sin embargo no se ha demostrado que estas alteraciones neurológicas sean imputables a la vacuna.

El amplio uso de la vacuna contra sarampión ha llevado a la disminución de presentación de Panencefalitis esclerosante subaguda (PESA) hasta su virtual desaparición en USA, lo cual es una evidencia adicional del efecto protector de la vacuna(2).

5.1.2.4 *Contraindicaciones*

No se debe aplicar en casos de reacciones de hipersensibilidad marcada, al huevo y/o a la neomicina, en casos de inmunosupresión o inmunodeficiencia activa, pero se recomienda aplicar a portadores sintomáticos del VIH , porque el riesgo y los efectos de una enfermedad natural son mayores. Aunque no están demostrados los efectos Teratogénicos de esta vacuna sobre el desarrollo fetal, no se recomienda su aplicación a mujeres embarazadas.

En pacientes quienes han recibido inmunoglobulinas o derivados sanguíneos, debe darse un tiempo suficiente para que disminuyan los anticuerpos adquiridos por inmunidad pasiva y haya una adecuada respuesta a la vacuna.

Este intervalo oscila entre 3-6 meses. a criterio del médico y ante posibilidad de brote epidémico puede aplicarse en estos pacientes una dosis adicional de vacuna

5.1.3 **Vacuna DPT (Administración de vacuna combinada de difteria tétanos y tos ferina 99.3.1.09)**

5.1.3.1 *Descripción*

Es una preparación combinada de bacterias muertas de toxoide Diftérico, Tetánico y la vacuna pertussis, absorbidos a un adyuvante, generalmente hidróxido o fosfato de aluminio. Una dosis de DPT contiene 20 lf de toxoide Diftérico, 10 lf de Toxoide Tetánico y 16 Unidades Opalescentes de bacilos muertos (célula completa de bordetella pertussis) inactivados con formol e integrados en una suspensión. Se presenta en envase plástico de 1 y de 5 dosis.

Esta vacuna no debe congelarse nunca, su color debe ser lechoso y su aspecto similar a motas de algodón. Antes de su aplicación debe dejarse reposar 5 minutos a temperatura ambiente para evitar reacción local.

5.1.3.2 *Justificación Científico - Técnica*

La DPT es la vacuna recomendada por la OMS para prevenir Difteria, Tétanos y Tosferina. Una sola dosis de DPT no confiere protección significativa contra ninguna de las tres enfermedades, dos dosis proporcionan títulos protectores de corta duración, sin embargo si se aplican tres dosis se alcanzan títulos de 95 a 98% para tétanos y Difteria y del 70 al 85% para tosferina.

La inmunidad conferida para la tosferina presenta una caída sensible de la inmunidad 4 a 7 años después de la vacunación; por ello es necesario mejorar la

protección en edades mayores con la instalación de dos dosis de refuerzo a los 18 meses y 5 años. Después de convalecencia por difteria, deberá llevarse a cabo la inmunidad activa (vacunación) porque la enfermedad al ser mediada por una exotoxina no confiere inmunidad.

La DPT está disponible en el mercado desde hace más de medio siglo y su aplicación en los menores de un año ha permitido evitar 70 millones de casos de tosferina y 610.000 defunciones.

En Colombia desde su introducción en la década de los 70 ha disminuido de manera considerable la morbilidad y mortalidad por estas tres enfermedades que se encuentran sujetas a planes de control.

5.1.3.3 Esquema de Vacunación

Edad	Dosis	No de Dosis	Intervalo	Vía y sitio de Aplicación	Refuerzos	Eventos Adversos
2, 4, 6, meses de edad	0,5 o 1 ml. Según casa productora.	Tres	Cuatro semanas mínimo	Intramuscular profunda glúteo o muslo Jeringa 23 x1"	18 meses y 5 años	Reacción local eritema induración dolor

- En el informe del Red Book 1997 (2) Se encuentran las reacciones sistémicas a los distintos tipos de vacunas contra Tosferina .

5.1.3.4 Tosferina, Reacciones Sistémicas a las Vacunas

	DTwP	DTaP
T° ≥ 40°C – primeras 48 hrs. sin otra causa	1x 330 dosis	1 x 3000 dosis
Episodios de hipotonía – hiporreactividad primeras 48 hrs.	1x 1750 dosis	1x10000 dosis
Llanto incontrolable >3hrs. primeras 48 hrs.	1 x 100 dosis	1 x 2000 dosis
Convulsiones con o sin fiebre primeras 48 hrs.	1 x 1750 dosis	1 x 14000 dosis

5.1.3.5 Contraindicaciones

En los casos en que el niño haya presentado las siguientes reacciones en los 7 días siguientes a la aplicación de la dosis:

- Fiebre persistente de 40 o más grados centígrados.
- Convulsiones dentro de las 48 horas siguientes a la dosis previa.
- Llanto prolongado por más de tres horas sin causa aparente.
- Estado de choque o colapso.

En estos casos se recomienda continuar el esquema con TD pediátrico. En niños mayores de 7 años se debe utilizar TD, es decir, toxoide tetánico diftérico de tipo adulto.

En estos pacientes hay que evaluar riesgo beneficio, y dado el alto índice de complicaciones por tosferina en niños pequeños, podría aplicarse DTaP con vacuna acelular de Pertussis que presenta mucho menos efectos secundarios. Ninguna de las dos vacunas debe aplicarse si existen contraindicaciones absolutas para la vacunación (Red Book 1997)

5.1.4 Vacuna Anti Hepatitis B (Vacunación contra hepatitis B 99.3.5.03)

5.1.4.1 Descripción

Todas las vacunas contra la Hepatitis B son fracciones virales inactivadas. Algunas se producen con partículas virales inactivadas provenientes de la sangre de enfermos o de portadores, mientras que otras provienen de producción del antígeno en bacterias o levaduras por tecnología de DNA recombinante. Se presenta en ampollas de 1 dosis. Los constituyentes de las vacunas varían en pureza de las subunidades virales y el contenido antigénico, pero todas contienen alumbre y preservativos. Esta vacuna no debe congelarse.

5.1.4.2 Justificación Técnico- Científica:

Recomendada por la OPS para la prevención de la hepatitis B. Mas de 2000 millones de personas han estado en contacto con el virus de la hepatitis B, 350 millones de ellos siguen siendo portadores crónicos que pueden transmitir la enfermedad silenciosamente por muchos años antes de que se manifieste en forma de cirrosis o cáncer hepático.

Tres dosis de vacuna recombinante contra Hepatitis B aplicadas durante el primer año de vida, alcanzan una eficacia del 95%, la seroconversión obtenida con la primera dosis es del 40% con la segunda dosis, un 80% y con la tercera un 99%.

En áreas de mayor endemicidad, la infección por VHB se origina principalmente por transmisión perinatal o en la niñez temprana.

Cuando la infección se origina cerca del nacimiento se estima que 70% a 90% de los casos infectados serán portadores crónicos, entre ellos 30% a 50% desarrollará enfermedad hepática crónica, cirrosis o cáncer hepático primario.

El empleo de vacuna contra Hepatitis B cuando se aplica tempranamente después del nacimiento (primeras 12 hrs.) es altamente efectivo en prevenir infección perinatal. (Puede ser tan efectiva como la combinación con inmunoglobulina) (1) La vacuna contra la hepatitis B fue incorporada al esquema regular de Colombia a partir de 1993 y en 1994 la Asamblea Mundial de la Salud incluyó entre sus objetivos la reducción de la incidencia de niños portadores de hepatitis B con lo que se espera que para el año 2000, menos del 1% de los niños inmunizados sean portadores del virus.

5.1.4.3 Esquema de Vacunación

Edad	Dosis	No de dosis	Intervalo	Vía y sitio de Aplicación	Refuerzos	Eventos Adversos*
Recién nacido, 2 y 6 meses	1 ml.	Tres	Mínimo 4 semanas	Intramuscular. Región anterolateral del muslo Jeringa 23 x 1”	No tiene	Dolor local, fatiga, cefalea, irritabilidad.

En áreas de alto riesgo puede iniciarse el esquema a cualquier edad.

**Asociada a mala técnica de aplicación.*

En todas las instituciones donde se atiendan partos debe implementarse como política de salud la aplicación de 1° dosis de vacuna contra Hepatitis B, tan pronto como sea posible después del parto.

RECOMENDACIONES PARA VACUNACION CONTRA HEPATITIS B: A todos los RN, idealmente en las primeras 24 horas. de vida.

ESQUEMAS: En niños en quienes se inicia vacunación después de los 2 meses, el intervalo mínimo entre 1° y 3° dosis debe ser de 4 meses.

INMUNOGLOBULINA ESPECIFICA CONTRA HEPATITIS B: Se recomienda su administración en las primeras horas post-parto a todo RN hijo de madre Hbs AG + 0,5ml. IM.

5.1.4.4 *Contraindicaciones*

Reacción anafiláctica a la primera dosis.

5.1.5 **Vacuna contra *Haemophilus influenzae* tipo B (HIB) (Vacunación contra *Haemophilus Influenzae* tipo B 99.3.1.04)**

5.1.5.1 *Descripción*

Es una vacuna compuesta por oligosacáridos cortos conjugados a una proteína transportadora CRN 197, variante no tóxica de la toxina diftérica. Cada dosis de 0.5 ml. contiene 10 ug de oligosacárido capsular de *H influenzae* tipo conjugado y 25 ug de proteína CRM.

Se presenta en frasco de una dosis con 0.25 ml. de vacuna pre-ensvasada en jeringa con 0.25 ml. de suspensión de hidróxido de aluminio. No se debe congelar.

Existen otras vacunas conjugadas con toxoide tetánico o con complejo proteínico de membrana de *Neisseria meningitidis* que también están aprobadas y pueden aplicarse.

5.1.5.2 *Justificación Científico- Técnica*

Las infecciones invasivas por *Haemophilus* son causa importante de meningitis bacteriana en los primeros años de vida, su distribución es mundial, siendo su incidencia en países en desarrollo más alta. La susceptibilidad es mayor entre los 3 meses y tres años de edad. En países desarrollados el uso de esta vacuna ha demostrado una alta eficacia contra la meningitis y la bacteremia causada por *Haemophilus influenzae* B. Se ha estimado que puede disminuir la mortalidad por neumonías o la infección respiratoria aguda entre 4 y 12% y en general para todas las enfermedades debidas a HIB en un 14%. El único estudio realizado en un país no desarrollado encontró una eficacia en la prevención de todas las formas de enfermedad invasora por HIB en niños mayores de dos meses, del 95% y con solo la primera dosis, la eficacia obtenida fue: del 77% para el mismo grupo de enfermedades y del 87% para Neumonía por esta causa.

Estudios realizados en Colombia demostraron que el 50% de las meningitis de la población estudiada, fueron causadas por *Haemophilus Influenzae*.

Dada la magnitud de las infecciones producidas por Hib así como sus secuelas, que representan gran pérdida de años de vida saludables, fue incorporada al esquema regular de vacunación del Programa Ampliado de inmunizaciones a partir de 1998, sujeta a un plan de control.

5.1.5.3 Esquema de vacunación

Edad	Dosis	No de Dosis	Intervalo	Vía y sitio de Aplicación	Refuerzos	Eventos Adversos
2,4,6 meses	0,5 ml.	Tres	Mínimo 4 semanas	Intramuscular muslo Jeringa 23 x 1”	No requiere	Reacciones Locales. Fiebre e irritabilidad

Todo niño menor de 5 años no inmunizado contra Haemophilus influenza B debe completar el esquema según su edad

5.1.5.4 Contraindicaciones

No identificadas.

5.1.6 Vacuna Anti Amarílica (Vacunación contra fiebre amarilla 99.3.5.04)

5.1.6.1 Descripción

Está elaborada con virus vivos atenuados de fiebre amarilla cepa 17 D obtenida por inoculación de embriones de pollo y liofilización de jugo de embrión recogido antes de que cumplir 12 días. Se presenta en frascos de 10- 20 y 50 dosis.

5.1.6.2 Justificación Científico - Técnica

Es la forma más efectiva para prevenir la fiebre amarilla debido a que impacta la incidencia de la enfermedad, detiene la propagación y difusión geográfica y previene la aparición de brotes epidémicos. La vacuna tiene una eficacia cercana al 99% con una sola dosis. Después de siete a diez días de su aplicación aparecen anticuerpos protectores que perduran hasta por 30 años, no obstante se recomienda la revacunación cada 10 años.

Recomendada por la OMS para la prevención de la Fiebre Amarilla. En Colombia se aplica masivamente en áreas de mayor riesgo desde 1934 con lo cual se ha disminuido el número de casos confirmados de esta enfermedad. A partir de 1998 se incluyó dentro del programa regular de vacunación para ser aplicada en zonas de mayor riesgo a todos los niños mayores de 1 año como plan de control con el fin de evitar la urbanización de la enfermedad.

5.1.6.3 Esquema de vacunación

Edad	Dosis	No. de Dosis	Intervalo	Vía y Sitio de Aplicación	Refuerzos	Eventos* Adversos
Mayores de un año.	0,5 ml.	Una	Dosis única	Subcutánea Brazo Jeringa 25 x 5/8"	Cada diez años	Reacciones Locales: eritema, prurito, dolor, fiebre cefalea, mialgias, alergia

* Reacciones locales asociados a la técnica de aplicación

5.1.6.4 Contraindicaciones

Antecedentes de angioedema, shock anafiláctico e inmunodeficiencias. En niños menores de 1 año y en embarazadas la contraindicación depende del riesgo de exposición a sufrir la enfermedad. Se recomienda su utilización en áreas no endémicas para los que van a salir del país.

5.1.7 Vacuna BCG (Vacunación contra tuberculosis 99.3.1.03)

5.1.7.1 Descripción

Vacuna replicativa, liofilizada, cuyo contenido es una suspensión de bacilos vivos (Calmette - Guerin) que corresponde a una cepa de *Mycobacterium bovis* atenuada, preparada a partir de una cepa estándar mantenida y suministrada anualmente por el Instituto Pasteur de París. Se presenta en ampollas de 10 y 20 dosis y ampolletas de 1 y 2 ml., de diluyente.

Debe mantenerse en refrigeración protegida de la luz porque los rayos ultravioleta en forma directa destruyen el 50% de los bacilos en 5 minutos y en 15 minutos, cuando es indirecta.

5.1.7.2 Justificación Científico - Técnica

Se usa para la prevención de las formas post primarias tempranas agudas de la Tuberculosis, que a menudo son mortales.

En el mundo se producen cada día más de 7.000 defunciones y 24.000 nuevos casos. En 1.993, la OMS declaró ante el agravamiento de la epidemia de tuberculosis una emergencia sanitaria mundial.

La protección conferida por la BCG resulta en la reducción de la bacilemia

asociada a la primoinfección tuberculosa, con lo cual se reduce la probabilidad de que las bacterias sean transportadas por la circulación sanguínea a otras regiones pulmonares, las meninges, riñones, o huesos principalmente.

La protección adquirida por la vacuna, es efectiva en 50% a 80% contra las formas de tuberculosis infantil más graves: meningitis tuberculosa y tuberculosis miliar, por lo tanto se recomienda la administración de una dosis única en el momento más próximo al nacimiento.

La incidencia de tuberculosis miliar y meníngea ha disminuido significativamente en los países que introdujeron programas de vacunación con BCG. Colombia la incluyó en el programa de vacunación regular desde la década de los 70 dentro de un plan de control.

5.1.7.3 Esquema de Vacunación

Edad	Dosis	No de Dosis	Intervalo	Vías y sitio de Aplicación	Refuerzos	Eventos Adversos*
Menores de un año	0,05 ml. a 0,1 ml. según edad y casa productora.	Una	No hay	Intradérmica región <u>supraescapular izquierda</u> Jeringa 26 x 3/8"	No Hay	Adenitis supurativa Ulceración o Absceso

*Asociados a: exceso de dosis, mala técnica de aplicación y la cepa utilizada por el fabricante. La más seria complicación es la infección diseminada por el bacilo, y la osteítis que ocurre en menos de 0.1 por 100.000 vacunados.

El Comité de Vacunas de la ACIN es enfático en insistir en que los neonatos deben recibir BCG tanto a nivel público como privado. La aplicación debe ser obligatoria en entidades que atiendan partos y deben implementarse normas para que esto se lleve a cabo (1).

En cuanto a BCG y PPD se considera que todo niño con Tuberculina > de 10 mm debe ser estudiado para infección y no considerar respuesta a vacunación. (1-2).

5.1.7.4 Contraindicaciones

En hijos de madre infectada por VIH o SIDA debe ser retrasada la aplicación de la dosis hasta que se descarte totalmente la infección en el niño. En neonatos con

un peso inferior a 2.000 grs. hasta alcanzar una curva de crecimiento adecuado (2.500 gr.).

La vacuna también está contraindicada en paciente con enfermedad sistémica severa, pacientes con inmunodeficiencia de cualquier clase y pacientes con eccema severo.

5.1.8 Vacuna Antirrábica Humana (Vacunación contra rabia 99.3.5.05)

5.1.8.1 Descripción

Es una suspensión al 2% de cerebro de ratón lactante de 0 a 3 días de nacido que contiene virus vivo que se

inactiva a través del método de Fuenzalida y Palacios. La vacuna debe ser inocua y con valor antigénico no inferior a los requerimientos mínimos exigidos por la O.M.S. Se presenta en dosis única de 1 ml.

5.1.8.2 Justificación Científico - Técnica

La Rabia humana tiene una letalidad del 100%, en América Latina esta enfermedad no ha sido controlada y se estima el virus mata a miles de personas cada año. Afecta a la mayoría de los países del mundo, no obstante en aquellos donde se han establecido programas de control de la rabia canina debido a la utilización de vacunas el número de casos de esta enfermedad representa menos del 5% de la totalidad de casos de rabia reportados. La aplicación de la vacuna Antirrábica Humana está indicada para exposiciones al virus rábico, acompañada de la aplicación previa de suero antirrábico en el caso de exposiciones graves (debe preferirse de ser posible la Inmunoglobulina antirrábica humana).

En Colombia ocurren aproximadamente 12000 exposiciones rábicas por año con una incidencia de 107 casos de rabia animal y 2 casos de rabia humana en 1998 (menos del 5%). La vacuna contra la rabia se utiliza con éxito, desde la década de los 40.

5.1.8.3 Esquema de vacunación

Edad	Dosis	No de Dosis	Intervalo	Vía y sitio Aplicación	Refuerzos	Eventos Adversos*
Cualquier edad	1 ml.	5 dosis	Un día	Subcutánea peri-umbilical Jeringa 25 x	A los 30 y 90 días. Revacunación en caso de nueva	Reac. Locales: eritema, inflamación,

				5/8"	exposición.	fiebre, astenia.
--	--	--	--	------	-------------	------------------

*Desde que en Colombia se esta aplicando el esquema reducido, no se registra otro tipo de complicaciones neurológicas

Desde 1969 se introdujo en USA la vacuna antirrábica humana. Las líneas celulares son la W138 y laMRC5 utilizando la cepa de Pittmann Moore derivada de la de Pasteur.

En la actualidad existen la vacuna de células diploides humanas (HDCV) o la vacuna de células diploides de Rhesus. Desde 1976 son las vacunas preferidas en todo el mundo por su alto poder inmunogénico y baja reactogenicidad.

Las vacunas de embrión de pato y de cerebro de ratón lactante no siempre dan protección, sobre todo en caso de mordida severa y son mucho más reactogénicas. Estas dos vacunas no están aprobadas en USA por este motivo y por la presencia de reacciones neuroparalíticas en 1:2000 - 1:8000 dosis, posiblemente por sensibilización a la mielina.

Desde 1984 la OMS recomendó abandonar las vacunas preparadas a partir de tejidos nervioso a favor de las vacunas preparadas en cultivos celulares tanto en países desarrollados como en vias de desarrollo.(OMS 1984 WHO expert Committee on Rabies Technical Report series N° 709) (7).

5.1.8.4 *Contraindicaciones*

No se conocen.

5.2 **TOXOIDES**

5.2.1 **Definición**

Son toxinas de origen bacteriano que han sido modificados para sustraer su capacidad patogénica, pero que conserva su poder antigénico.Los toxoides más utilizados son: TD, TT y Td. Los toxoides deben conservarse refrigerados entre +2 y +8 grados, nunca deben congelarse.

5.2.2 **Generalidades de los toxoides. Presentaciones y esquemas**

Características	TD	Td	TT
Composición	1 ml. contiene 10 a 50 Lf de antígeno diftérico purificado y absorbido, 8 a 20 Lf de antígeno tetánico purificado y absorbido	1 ml contiene 1 a 2 Lf de antígeno diftérico purificado y absorbido, 10 a 20 Lf de antígeno tetánico purificado y absorbido.	1 ml contiene 8 a 20 Lf de antígeno tetánico formólico purificado y absorbido.
Presentación	Unidosis	Unidosis	UnidosisFrascos de 10 y 20 dosis.
Eficacia	Más del 95%	Más del 95%	98% al 100%
Edad	Menores de 7 años	Desde los 7 años	Cualquier edad
Vía y sitio de Administración	Intra Muscular Profunda, brazo o glúteo	Intra Muscular Profunda, brazo o glúteo	Intra Muscular Profunda, brazo o glúteo
Dosificación	1 ml	1 ml.	0.5 a 1 ml
Dosis	2 dosis	5 dosis	5 dosis
Refuerzos	No tiene	En AAR 1 por embarazo	En AAR 1 por embarazo
Intervalo	Mínimo 4 semanas	2ª a 4 semanas de la 1ª. 3ª a seis meses de la 2ª. 4ª al año de la 3ª. 5ª al año de la 4ª.	Sigue igual esquema que Td.
Eventos Adversos	Reacción local de eritema y dolor cuando se aplican muy fríos.		

5.2.3 Toxoide Tetánico/Diftérico: Td (Administración de toxoide de tétanos 99.3.1.08)

5.2.3.1 Justificación Científico - Técnica

El Toxoide tetánico diftérico - Td, se utiliza para la prevención del tétanos en todas sus formas y para reforzar la inmunidad contra la difteria. Se utiliza en Colombia para prevenir el tétanos neonatal a través de su aplicación a las Mujeres en edad fértil que viven en áreas de riesgo. Esta protección se obtiene por la transferencia de anticuerpos antitoxina maternos tipo Ig G que entran en el torrente sanguíneo del feto.

La eficacia de este inmunobiológico se puede medir por las tasas de seroconversión alcanzadas después de cada dosis así: para la segunda dosis el porcentaje de protección es del 80% con una duración de la inmunidad de tres años , para la tercera dosis el porcentaje de protección es de 95% con una duración de la inmunidad de 5 años, para la cuarta dosis, es del 99% durante 10 años y con la quinta dosis se alcanza protección del 99 a 100% por toda la vida.

En municipios de alto riesgo para tétanos neonatal, se debe asegurar al menos dos dosis de Toxoide a todas las mujeres en edad fértil (10-49 años) y al 100% de las gestantes del país.

Colombia, ha modificado a partir de 1996 el uso del Toxoide Tetánico: TT, por el Toxoide Tetánico – Diftérico: Td, en el plan de eliminación del tétanos neonatal con el fin de reforzar la protección contra la difteria debido a epidemias ocurridas en países vecinos.

5.2.3.2 Contraindicaciones

La historia de una reacción alérgica o neurológica severa (colapso respiratorio) a la primera dosis de toxoide tetánico: TT, aunque es muy rara, se constituye en una contraindicación para recibir dosis subsiguientes.

Una enfermedad febril severa puede ser motivo para retardar la aplicación de una dosis del toxoide.

5.3 SUEROS HETERÓLOGOS

5.3.1 Definición

Son soluciones de anticuerpos obtenidos del suero de animales inmunizados con antígenos específicos que se utilizan para la inmunización pasiva o para tratamiento.

5.3.2 Suero Antirrábico

5.3.2.1 Descripción

El suero antirrábico de uso humano, es un producto líquido que contiene inmunoglobulinas antirrábicas, obtenidas de equinos inmunizados con virus fijo de rabia, purificada mediante digestión enzimática, precipitación y diálisis, con thiomerosal 1:10.000 como preservativo. Se presenta en frascos de 10 ml.

5.3.2.2 Justificación Científico - Técnica

El fundamento de la prescripción del suero es la transferencia pasiva de anticuerpos que confieren protección inmediata, mientras el organismo, genera sus propios anticuerpos, como resultado de la vacunación.

El suero debe aplicarse en todas aquellas ocasiones en que un accidente rábico se clasifique como exposición grave, salvo el caso en que el paciente tenga historia de aplicación previa de suero antirrábico, o de vacuna antirrábica (3 o más dosis).

5.3.2.3 Esquema

Edad	Dosis	No de Dosis	Intervalos	Vía sitio de Aplicación	Refuerzos	Eventos Adversos*
Cualquier edad	40 UI/kilo de peso	Una		Intramuscular PPS	En cada exposición Rábica grave	Fiebre, malestar gral, dolor articular prurito

* Puede producir cuadro de anafilaxia y reacciones de carácter neurológico grave.

5.3.2.4 Contraindicaciones

En pacientes con prueba de sensibilidad positiva (pruebas de sensibilidad previas), que no se hayan sometido a la desensibilización correspondiente.

En general debe preferirse la utilización de la INMUNOGLOBULINA ANTIRRABICA HUMANA obtenida de un pool de donantes que han recibido vacuna antirrábica pre o post-exposición y que han desarrollado un alto título de anticuerpos.

Debe aplicarse simultáneamente con la primera dosis de vacuna.

La dosis es de 20 UI x kg de peso IM en sitio diferente al de la vacuna.

Tiene mucho menos efectos adversos que el suero antirrábico pero sus costos son elevados (2,3,4).

5.3.3 Antitoxina Tetánica (Administración de antitoxina tetánica 99.4.1.00)

5.3.3.1 Descripción

Es una solución de anticuerpos obtenidos de suero de equinos inmunizados con antígenos de Toxoide y Toxinas Tetánicas el cual es purificado y representa una solución de globulinas. La purificación tiene por objeto eliminar la albúmina y las globulinas inmunológicamente inactivas.

El suero purificado mantiene únicamente las globulinas Beta y Gama que se distinguen por su acción antitóxica. El agente conservador es el fenol al 0.4%.

5.3.3.2 Justificación Científico - Técnica

Es utilizada en casos sospechosos de la enfermedad ante accidentes como profilaxis y terapia del Tétaños .

Al igual que la enfermedad, no induce inmunidad duradera por lo tanto se requiere iniciar simultáneamente la inmunización activa con T.T o T.d.

5.3.3.3 Esquema de vacunación

La antitoxina tetánica de origen equino se administra en dosis única de 50.000 a 100.000 UI después de prueba de sensibilidad y desensibilización si es necesario, parte de la dosis (20.000 UI) puede administrarse por vía intravenosa.

La prueba de sensibilidad requerida para su aplicación exige experiencia y la disponibilidad de equipos complejos de reanimación por lo cual se prefiere el uso de la Inmunoglobulina Antitetánica específica (Humana).

5.3.4 Antitoxina Diftérica (Administración de antitoxina diftérica 99.4.3.00)

5.3.4.1 Descripción

Es una solución de anticuerpos obtenidos de suero de equinos inmunizados con Toxoide y Toxina Diftéricos, el cual es purificado y representa una solución de globulinas. La purificación tiene por objeto eliminar, por procesos fermentativos y físico - químicos, la albúmina y las globulinas inmunológicamente inactivas.

El suero purificado contiene únicamente las globulinas Beta y Gama que se distinguen por su acción antitóxica.

El agente conservador es de 0.4% máximo de fenol. Se presenta en ampollas de miles de unidades según productor.

5.3.4.2 Justificación Científico - Técnica

En casos de Difteria y en sus contactos como tratamiento y profilaxis respectivamente. El suero ha de ser administrado lo mas precozmente posible.

En caso de una sospecha de Difteria, debe emplearse inmediatamente incluso si se tiene por primera vez un resultado bacteriológico negativo.

5.3.4.3 Esquema

En casos leves, se aplicarán 5.000 a 10.000 UI, en casos de mediana gravedad, 10.000 a 20.000 UI y en casos graves, 20.000 a 40.000 UI por vía intramuscular.

5.3.4.4 Contraindicaciones

En personas sensibilizadas la administración de la antitoxina puede provocar una reacción anafiláctica por lo tanto se requiere de una anamnesis previa y una prueba de sensibilidad. Pocos días después de su aplicación puede declararse una reacción con complejos inmunes (enfermedad sérica). Por los riesgos inherentes a su aplicación se recomienda el uso de Inmunoglobulina humana antidiftérica.

5.4 SUEROS HOMÓLOGOS

5.4.1 Definición

Son preparaciones especiales de Ig, obtenidas de sangre o plasma de donantes preseleccionados por tener elevados niveles de anticuerpos contra enfermedades específicas, se utilizan en circunstancias especiales para la inmunización pasiva.

5.4.2 Inmunoglobulina Humana Antitetánica

5.4.2.1 Descripción

Un ml contiene 125 UI de Inmunoglobulina específica contra el tétanos obtenida por precipitación fraccionada a partir del plasma sanguíneo de donadores apropiados. Agente conservador: 0.01% de thiomerosal.

5.4.2.2 Justificación científico- técnica

Se utiliza en personas insuficientemente inmunizadas que han sufrido accidentes o exposiciones de riesgo para producir tétanos .

5.4.2.3 Esquema

Se aplica como profilaxis a 250 UI por vía intramuscular y para tratamiento desde 1000 a 10000 UI por vía Intramuscular preferiblemente o intravenosa observando las medidas de precaución necesarias y bajo control clínico severo. Como la inmunidad pasiva no es duradera para evitar un tétano tardío es necesario acompañar su aplicación con el inicio del esquema de TT o TD.

La inmunoglobulina antitetánica tiene importantes ventajas sobre el suero heterólogo porque confiere mayor y más prolongada protección y ningún riesgo de accidente por su aplicación.

5.4.2.4 Eventos Adversos

En casos de administración endovenosa involuntaria puede ocurrir reacción anafiláctica.

5.4.3 Inmunoglobulina Anti Diftérica Humana

5.4.3.1 Descripción

Un ml. contiene 1500 UI de Inmunoglobulina específica contra la difteria obtenida por precipitación fraccionada a partir de plasma sanguíneo humano de donadores apropiados. Agente conservador: 0.01% de thiomersal.

5.4.3.2 Justificación Científico – Técnica

Ante una simple sospecha de difteria en virtud de los síntomas clínicos, sin esperar resultados de laboratorio se debe proceder al tratamiento

Antitóxico y Antibiótico de personas no vacunadas o insuficientemente inmunizadas contra esta enfermedad.

5.4.3.3 Esquema

Se aplica como profilaxis a 300 UI por vía intramuscular y para tratamiento por vía Intramuscular preferiblemente o intravenosa vigilando signos de intolerancia desde 1200 a 20000 UI según la edad y la gravedad del caso.

Como la inmunidad pasiva desaparece durante la tercera o cuarta semana del tratamiento, es necesario acompañar su aplicación con el inicio del esquema de Td o TD según la edad.

5.5 NORMAS PARA CONSERVACION DE BIOLOGICOS.CADENA DE FRIO

5.5.1 Definición

Se entiende por Cadena de Frío el conjunto de normas, actividades y procedimientos que aseguran la correcta conservación de los inmunobiológicos durante su transporte, manejo y distribución, desde el laboratorio que las produce hasta que son aplicadas a la población.

5.5.2 Normas generales de conservación de las vacunas

Nivel	Nacional	Departamental	Municipal
Tiempo	6 a 8 meses	3 a 6 meses	1 a 3 meses
Vacunas	Cuartos fríos		
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Antisarampionosa</i> • <i>Antiamalirica</i> • <i>Antipoliomielítica</i> 	15° C a - 25° C		
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Triple Viral</i> • <i>DPT</i> • <i>BCG</i> • <i>HEPATITIS B</i> • <i>T.T</i> • <i>T.D</i> • <i>T.d.</i> • <i>Hib</i> 	0° C a 8° C		

Con excepción de la vacuna OPV y la Antamarlítica producida por el INAS, ningún otro biológico inmunizante comercializado en Colombia debe conservarse en congelación (1).

La vacuna VPO una vez descongelada, deberá conservarse en el refrigerador entre +2 y +8°C hasta un máximo de 6m protegida de la luz.

5.5.3 Normas Técnicas y Administrativas de la Red de Frío

Se denomina cadena o red de frío al sistema de conservación estable y controlado (temperatura idónea) manejo, transporte, y distribución de la vacuna, que permita conservar su eficiencia desde su salida del laboratorio fabricante, hasta el lugar donde se va a efectuar la vacunación.

5.5.4 Elementos de una Cadena de Frío

5.5.4.1 Refrigerador - Nevera

Para el funcionamiento eficiente del refrigerador debe asegurarse la instalación en un ambiente fresco y bien ventilado, a la sombra y alejada de toda fuente de calor, separada de la pared a 15 centímetros de distancia y sobre una base debidamente nivelada.

El refrigerador está dividido en dos compartimentos:

- **Zona de Congelación:** Localizada en la parte superior, con una temperatura bajo 0° C., que facilita la congelación de los paquetes fríos; estos se ubican de tal manera que llenen la capacidad de este espacio separados entre sí y de las paredes por un espacio de 2.5 centímetros. Para la congelación se ordenan verticalmente y, una vez congelados, pueden apilarse horizontalmente.
- **Zona de Almacenamiento:** (o refrigeración) Corresponde a toda el área del refrigerador ubicada debajo del congelador. Esta puede estar dividida en dos o tres espacios, de acuerdo al tamaño del refrigerador así: superior, medio e inferior; en los dos primeros se puede almacenar la vacuna separada entre sí, y en el inferior se colocan botellas con agua. La cantidad de botellas con agua puede variar desde 3 litros hasta 12 litros y dependerá del tamaño del refrigerador. Las botellas pueden ser de vidrio o plásticas y debidamente colocadas permitirán una distribución más uniforme de la temperatura.

Los frascos y ampollas de vacunas se colocan en bandejas de plástico sin perforaciones y se ubican en el espacio correspondiente. Las bandejas permiten mantener las vacunas en orden y clasificadas. Las bandejas ubicadas convenientemente y dejando espacio entre sí permiten mantener la circulación del aire frío dentro del gabinete refrigerado.

Precauciones de almacenamiento: El refrigerador es para uso exclusivo de las vacunas del programa: por lo tanto, no podrá ser utilizada para otros fines. Sólo se abre para sacar las vacunas necesarias para la jornada laboral; simultáneamente se debe medir la temperatura y ajustarla de ser necesario mediante la graduación

del botón de control. El refrigerador sólo podrá abrirse dos veces en el día, en razón de que, cada vez que se abre, se altera la temperatura interior, con 30 segundos de apertura de la puerta, tarda una hora en restablecerse la temperatura de 0 – + 8 grados.

Es importante tener en cuenta que en el nivel local no se debe almacenar vacunas por más de un mes. Esto no es aplicable en los consultorios privados. Se recomienda incluir tabla de estabilidad de las distintas vacunas.

Separar biológicos que se devuelven al refrigerador después de una jornada laboral, de los que permanecieron dentro de él. Dando prioridad de utilización a los primeros.

Se debe dar prioridad de utilización a biológicos de envíos anteriores frente a Biológicos de envíos recientes. No se deben colocar vacunas en los espacios inferiores ni en la puerta del refrigerador por considerarse puntos críticos que representan serios peligros para su conservación.

Las vacunas más sensibles al calor, son: Polio oral, Triple Viral, Sarampión, Rubéola, BCG y Fiebre Amarilla deben estar en la parte más fría del refrigerador, pero, **nunca en el congelador.**

Las vacunas que en su composición lleven coadyuvantes, que contribuyan a formas físicas de suspensiones coloidales **nunca deben ser congeladas** porque perderían su potencia inmunogénica.

Control de la Temperatura: Mantener en el espacio central de la nevera un termómetro específico para red de frío. Verificar diariamente, mañana y tarde, la temperatura y registrarla en el formulario respectivo: Ficha de Registro y Control de la Temperatura Diaria. Esta hoja de control de temperatura deberá ubicarse en la puerta del refrigerador o congelador.

Si la temperatura no se encuentra dentro del rango establecido, deben tomarse inmediatamente las medidas necesarias del caso para solucionar esta situación.

En los refrigeradores de Kerosene o gas, la regulación de la temperatura se realiza mediante el control del tamaño de la llama; con un mayor tamaño se obtendrá menor temperatura (más frío) y viceversa.

No se deben meter paquetes fríos con agua caliente al congelador del refrigerador, pues calentaría el espacio interno.

Mantenimiento del Refrigerador / nevera: La limpieza y aseo de la refrigeradora se debe efectuar cada mes. Se debe hacer limpieza del evaporador y del condensador que están en la parte de atrás, tener el cuidado de no mover el termostato antes de la limpieza para poder regular la temperatura después.

Los paquetes fríos que se ponen a congelar deben desinfectarse cada 3 meses como mínimo, revisar permanentemente el estado del empaque de la puerta, y limpiarse con algodón empapado en glicerina para retirar suciedad dentro del mismo. Siempre se debe mantener 6 paquetes fríos congelados para garantizar la temperatura interna de la nevera, ante emergencias como la interrupción de cualquiera de las fuentes de energía.

No debe usarse líquidos diferentes al agua para los paquetes fríos. El uso de líquidos eutécticos (que nunca congelan) puede ocasionar la congelación de biológicos de refrigeración

Antes de realizar el mantenimiento se deben almacenar los biológicos en el termo o en la caja térmica y manipularlo de acuerdo con las Normas de cadena de frío.

5.5.4.2 Preparación de los equipos térmicos para transportar vacunas

Los contenedores isotérmicos, permiten transportar grandes cantidades de vacuna hacia el lugar de vacunación. Tienen que estar bien aislados, y sólidos, Permiten guardar la vacuna en frío durante el transporte y en caso de avería de la nevera.

Las neveras portátiles, se utilizan cuando hay que transportar pocas vacunas. Procurar un tiempo mínimo de transporte y abrirlas solamente cuando sea imprescindible. Para una mejor conservación de las vacunas, se dispondrá de los paquetes fríos. Se evitará el contacto directo de las vacunas con estos paquetes y las paredes de las neveras y contenedores, mediante aislamiento con papel o cartón para evitar la congelación de las vacunas inactivadas, sobre todo aquellas absorbidas.

Antes de sacar las vacunas del refrigerador o nevera debe cerciorarse que el termo está limpio, seco.

Se sacan dos paquetes fríos de la nevera o el refrigerador se deben mantener a temperatura de refrigeración en la parte baja del mismo, se sacan las vacunas a utilizar en el día y se sacan los 4 paquetes congelados que serán los que quedarán durante la jornada en el termo.

5.5.4.3 Importancia del Personal

En los puntos de vacunación debe existir una persona responsable de la cadena de frío que realizará las siguientes actividades:

Comprobar al comienzo y al final de cada jornada laboral que las temperaturas máxima y mínima que marca el termómetro se encuentren entre 2 y 8° C, y registrar dichas temperaturas en el instrumento diseñado para tal fin.

Comprobar que el almacenamiento de las vacunas se realiza de manera adecuada.

Comprobar periódicamente el espesor de capa de hielo del congelador (no debe superar los 5 mm de espesor)

Comprobar las existencias con el fin de asegurar la disponibilidad de vacuna en todo momento y evitar el exceso de almacenamiento.

Controlar las fechas de caducidad de cada lote, retirando aquellas vacunas que lo superen.

En el momento de recepción de las vacunas, comprobar si no hay viales rotos congelados o con etiqueta desprendida, verificar la cantidad y fecha de caducidad.

Igualmente, revisar la tarjeta de control tiempo - temperatura.

NORMA DE TIEMPO MÁXIMO DE UTILIZACIÓN DE VACUNAS ABIERTAS Y RECONSTITUIDAS ALMACENADAS A TEMPERATURAS ENTRE 0° C A 8°C

Inmunobiológico	Institucional	Extramural
Anti polio	8 horas	8 horas
D.P.T.	5 días	8 horas
BCG	8 horas	8 horas
Anti sarampión	8 horas	8 horas
Triple Viral	8 horas	8 horas
T.T.	5 días	8 horas

T.D – T.d.	5 días	8 horas
Hepatitis B	5 días	8 horas
Anti Hib	8 horas	8 horas
Antiamarilica	8 horas	8 horas

5.5.4.4 Conservación

Apertura de los envases: Los envases multidosis deben ser agotados durante la sesión de vacunación. Conviene ajustar los horarios y citas vacunales de modo que todo el envase pueda ser agotado en la primera jornada. En todo caso su manejo tendrá que realizarse con la máxima asepsia para evitar su contaminación. Las dosis no aplicadas de estos viales abiertos deben ser eliminadas.

Las vacunas liofilizadas reconstituidas no aplicadas durante las 8 horas siguientes a su preparación, deberán ser desechadas. Una vez abierto el envase multidosis no debe ser expuesto a la luz ni a la temperatura ambiente mientras se administran las sucesivas dosis. Se debe retornar el envase al frigorífico si la aplicación de la siguiente dosis no es inmediata.

Exposición a la Luz: Las vacunas víricas deben preservarse de la luz. Su conservación y manipulación ha de ser muy cuidadosa debido a su inestabilidad, ya que sufren pérdida del 50% de actividad después de la 5ª hora de exposición a la temperatura ambiente.

Temperatura: La temperatura ideal de almacenamiento es de 2º C a 8º C. La Temperatura interna del refrigerador no debe exceder los 8º C.

Las vacunas inactivadas o absorbidas no deben congelarse nunca, se anula su actividad y contraindicándose su utilización (DTP, DT). Las vacunas absorbidas congeladas, presentan partículas granulosas y flóculos al descongelarse, que sedimentan en treinta minutos y forman un depósito con una capa de líquido claro indicando de la vacuna ha sido congelada y está inactivada.

Interrupción de la Cadena de Frío; En caso de interrupción de la cadena de frío es imprescindible:

- Valorar la duración de la interrupción.
- Tomar medidas para proteger las vacunas: En caso de corte de fluido eléctrico

trico mantener cerrado el frigorífico. Las neveras están capacitadas para mantener su temperatura interna durante al menos 6 horas, siempre que se mantengan cerradas.

- Temperaturas máximas y mínima registradas. Si son mayores a 15° C o inferiores a 0° C.
- Aspecto físico de las vacunas.
- Tipo de vacunas afectadas (consultar su termo estabilidad).
- **Caducidad:** La fecha de caducidad será siempre el último día del mes indicado en el envase. Nunca utilizar vacunas vencidas.

NOTA: En todo carnet debería figurar número de lote y fecha de vencimiento de la vacuna, fecha y vía de aplicación.

6. BIBLIOGRAFÍA

- 1 Benenson Abraham, OPS/OMS Manual para el control de las enfermedades transmisibles en el Hombre. Washington 1997. Publicación Científica No 564
- 2 Centers for Disease Control and Prevention; Update: vaccine side effects, adverse reactions, contraindications and precautions. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization practices (ACIP). 45(RR-12):1. *MMWR*, 1.996.
- 3 Escobar Gutiérrez, Alejandro y Colaboradores: Vacunas Ciencia y Salud 1992 Secretaría de Salud de México.
- 4 Farmer, K y Armstrong, LV The serological response of neonates to oral poliovirus vaccine. *NZ Med J*70:168-170, 1969
- 5 Jenner Edward, Inmunisation against Infectious Disease. Northern Ireland. 1996
- 6 Koprowsky, H. Influence of age on susceptibility to infection with live attenuated poliovirus. In poliomyelitis: Papers and discussions. Presented at the 5th international Poliomyelitis conference, Copenhagen, Denmark. 1.969 pp:290-295.
- 7 Leal, F. Vacunas en Pediatría. Editorial Médica Internacional, 1.999.
- 8 López, P. Guías para la inmunización del niño en Colombia. Capítulo de vacunas. Asociación Colombiana de Infectología. Sociedad Colombiana de Pediatría, 1.999
- 9 Ministerio De Salud de Colombia, Normas Técnicas y Administrativas del Programa de Inmunizaciones. Bogotá 1991.
- 10 Ministerio de Salud. Guía de Atención Integral de haemophilus Influenzae. Bogotá 1998.
- 11 Ministerio de salud: Promoción , Prevención y Control de la Fiebre Amarilla en Colombia. Bogotá 1998.
- 12 Neal A. Halsey, De Cuadros Ciró OPS: Avances recientes en Inmunizaciones Washington, 1983 Publicación Científica No 451.

- 13 OMS/OPS Guía Práctica para la Eliminación del Tétanos Neonatal. Cuaderno Técnico N0 35. Washington 1993.
- 14 OMS/OPS Vacunación contra la Tuberculosis. Informe técnico N0 651.
- 15 OMS/OPS: Vacunas e Inmunización situación Mundial, Ginebra 1997.
- 16 Pagaño , J.S.,Plotkin, S.A.y Koprowsky. H. Variations in the reponses of infants to living attenated polioviruses vaccines. N England J.Med 264:155-163,1961.
- 17 Plotkin, S,A. and et al. Clinical trials in infants of orally administered attenuated poliomyelitis viruses. Pediatrics 23:1041-1062, 1959
- 18 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases 24th Edition .American Academy of Pediatrics. 1997
- 19 Thompson Richard, Travel & Routine Inmunizations. Shoreland MilWaike, 1999.