

Actualizaciones del Certificado Esquema de Vacunación. Perspectivas a futuro en vacunación en la niñez

Dr. Jorge Quian

1. Introducción

Las vacunas, junto al suministro de agua potable y la lactancia materna son las medidas más costo-efectivas para proteger la salud de la niñez y la población en general.

Nuestro país tiene una profunda tradición en sus campañas de vacunación; en 1911 se declaró obligatoria la vacunación antivariólica y esta enfermedad fue erradicada del planeta gracias a la misma.

Uruguay tiene un excelente calendario de vacunas, pero que puede y deberá mejorarse con la incorporación de nuevos biológicos en el correr de los próximos años, ya que existe evidencia nacional e internacional que lo avala.

Desde 1982, la ley 15272 estableció la obligatoriedad de ocho vacunas: antidiftérica, antiparotiditis, antipertussis, antipoliomielítica, antirubeólica, antisarampionosa, antitetánica y antituberculosa. En años sucesivos se introdujeron otras vacunas.

La gratuidad y obligatoriedad de las vacunas del Certificado Esquema de Vacunación (CEV) son dos elementos que deben ser protegidos y mantenidos en el tiempo, aunque signifiquen importantes erogaciones presupuestales.

Hay experiencia que cuando las vacunas tienen un costo para la población y cuando no son obligatorias, la cobertura descende en gran medida.

Las vacunas ofrecen protección, parcial o completa, para la persona que la recibe pero a su vez brinda beneficios a la sociedad toda. Los beneficios personales incluyen protección contra la enfermedad sintomática, mejoran la calidad de vida y la productividad (en los niños la escolaridad) y previenen la muerte.

Los beneficios sociales implican la inmunidad de

rebaño para las enfermedades transmisibles, previenen brotes de la enfermedad y reducen fuertemente los costos relacionados con salud.

La respuesta óptima a las vacunas depende de múltiples factores incluyendo la naturaleza de la misma, la edad y el estado inmune del receptor.

La edad a la que se indica la vacuna depende de: a) riesgos específicos por la edad para contraer la enfermedad; b) riesgos por las complicaciones; c) capacidad de responder a la vacuna y d) interferencia potencial con los anticuerpos transmitidos por la madre.

El objetivo de la presente actualización es analizar: a) las características de las vacunas disponibles en el país y b) las necesidades nacionales respecto a eventuales nuevos biológicos.

2. CEV en Uruguay

Bacilo de Calmette-Guérin (BCG)

Es una vacuna a gérmenes vivos atenuados derivados del *Mycobacterium bovis*.

Se aplica una única dosis por vía intradérmica a todos los recién nacidos excepto: a) menores de 2500 gramos al nacer (se vacunan cuando alcanzan ese peso) y b) hijos de madre infectadas con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). A estos últimos se les hace el seguimiento y se vacunan cuando se descarta la transmisión vertical. En caso de ser infectados por VIH no se vacunan.

“Es posible que ninguna otra vacuna ampliamente utilizada genere tanta polémica como ésta. Los resultados sobre sus efectos, producto de los estudios aleatorizados comparativos y de casos y controles realizados con poblaciones extremadamente numerosas, han

sido sumamente dispares; en algunos casos mostraron un grado de protección alto y en otros beneficios nulos”.

“En general se acepta que la vacuna de BCG es sumamente eficaz para prevenir la enfermedad grave en la infancia (tuberculosis diseminada) y también eficaz contra la lepra”.

Se ha comunicado una tasa de 0,19 a 1,56 por cada millón de vacunados de enfermedad diseminada por BCG mortal, la mayoría en pacientes con alteraciones de la inmunidad celular como, por ejemplo, los infectados con VIH.

En la industria continúan los esfuerzos para encontrar una vacuna efectiva contra la tuberculosis ya que, junto al SIDA, constituye otra pandemia.

Pentavalente

Compuesta por cinco agentes biológicos: a) toxoide tetánico; b) toxoide diftérico; c) anti tos ferina de células enteras que contiene *Bordetella pertussis* inactivada; d) vacuna conjugada de polisacárido de *Haemophilus influenzae B* y e) anti hepatitis B, que consiste en ADN recombinado. Se utiliza en el país desde el año 2000.

Se indica a los 2, 4 y 6 meses de edad, con refuerzo a los 12 meses por vía intramuscular.

Toxoide tetánico

En el mundo en desarrollo el tétanos neonatal es la principal carga de enfermedad relacionada con *Clostridium tetani* y se evita vacunando a la madre durante el embarazo.

Como ocurre con otras vacunas, se necesita más de una dosis para que la respuesta inmunitaria confiera protección persistente. No es necesario repetir dosis si hay atraso en el calendario, sobre todo después de la adolescencia donde se aconseja repetir cada 10 años Td (tétanos-difteria).

Toxoide diftérico

Se comenzó a utilizar en forma aislada en Uruguay en 1944 y a partir de 1966 como vacuna triple bacteriana (DPT).

Los últimos brotes de difteria demostraron que las causas que explican los mismos son: inmunización inadecuada tanto de niños como adultos, reconocimiento y respuesta tardía de la sanidad pública y malas condiciones sociales.

En la actualidad el toxoide diftérico se utiliza combinado con toxoide tetánico y otros biológicos (en nuestro medio pentavalente, triple bacteriana, doble bacteriana).

Es importante mantener la vacunación en niños y también en adultos.

Haemophilus influenzae B

La enfermedad por HiB prácticamente ha desaparecido en la infancia desde su introducción en el país en 1994 y es necesario mantener altos niveles de vacunación para evitar la portación de la bacteria y conferir inmunidad de rebaño.

Tos convulsa

Los datos de EE.UU. reflejan lo que ha pasado en casi todos los países que, como Uruguay, introdujeron la vacuna de células enteras en sus CEV. Primero un gran descenso en el número de casos y años después un incremento sobre todo en adolescentes y adultos (pérdida de inmunidad) y en lactantes en los primeros meses de la vida cuando aún no están protegidos por la vacuna. Esto produce, en lactantes pequeños, cuadros graves y a veces mortales por *Bordetella pertussis*. Se han desarrollado varias estrategias para evitar este problema que se analizará más adelante.

Hepatitis B

La introducción de esta vacuna en los lactantes a partir del año 2000, junto a la baja incidencia de la infección en el país, hace que la enfermedad por hepatitis B sea cada vez menos frecuente.

Hepatitis B monovalente

Se utiliza para vacunar a los recién nacidos hijos de madre portadora de HBsAg durante el embarazo. Se recomienda administrar junto a inmunoglobulina específica, en sitios separados, durante las primeras 12 horas de vida, por vía intramuscular.

Es también recomendable su utilización en recién nacidos de mujeres que no tienen control del embarazo y se desconoce su condición con respecto a hepatitis B (en estos casos no se recomienda la inmunoglobulina).

Luego se sigue con el calendario habitual de vacunación.

Esta vacuna también está indicada en: a) adolescentes que no la hayan recibido como vacuna pentavalente y b) personal de salud. Hay estudios nacionales donde se demuestra que el personal de salud está mal vacunado.

Antipoliomielítica oral (OPV o Sabin)

La OPV es una vacuna a virus vivos atenuados; se indica a los 2, 4, 6 y 12 meses de edad por vía oral, con dosis adicional a los 5 años.

Uruguay, que comenzó con la vacunación masiva

con OPV en 1962, es un país libre de poliomielitis por el virus salvaje desde hace muchos años, al igual que el resto de las Américas lo es desde 1994.

Si bien la estrategia adoptada por la OMS para la erradicación de la poliomielitis es en base al empleo de la vacuna oral, como el virus empleado para la vacunación puede adquirir características del virus salvaje, y causar enfermedad endémica y epidémica, es necesario revisar las estrategias de vacunación. Los países desarrollados casi en su totalidad utilizan la vacuna inyectable inactivada (Salk).

Los virus de la vacuna mantienen su poder antigénico pero carecen de neurovirulencia. El menos estable genéticamente es el 3 y es el que puede causar formas paralíticas.

El virus vacunal es excretado por las materias fecales durante varias semanas (1 a 3). Se ha detectado que personas con inmunodeficiencias se pueden volver portadores crónicos del virus de la vacuna y que pueden excretarlo por las materias fecales durante largos períodos (6 meses o más).

Efectos adversos de la OPV

Existe la posibilidad de que los virus de la vacuna muten y causen parálisis. La parálisis flácida asociada a la vacuna se calcula que puede verse en 2 a 4 casos por millón de nacidos vivos o en 1 cada 790.000 primeras dosis de la vacuna. Si bien la incidencia parece baja, se sabe que hay subregistro y no se investigan todas las parálisis flácidas.

No son totalmente conocidas las causas que pueden producir esto, pero entre los factores de riesgo se mencionan la disminución de la cobertura vacunal, la alta densidad poblacional, el bajo nivel sociocultural, inadecuadas redes de saneamiento.

Las pruebas de la responsabilidad de la vacuna son claras: a) los síntomas clínicos son característicos de la poliomielitis; b) con frecuencia se aíslan virus vacunales en los casos identificados; c) existen antecedentes de exposición a las vacunas; d) los casos tanto en vacunados como en contactos se ven más frecuentemente luego de la primera dosis de la vacuna; e) se ha podido demostrar que los virus han mutado y poseen neurovirulencia y f) la mayor incidencia de este problema se ve en inmunodeficientes de células B, grupo que también tiene mayor riesgo de poliomielitis por el virus salvaje.

Seguramente las autoridades sanitarias deberán tomar una decisión al respecto; son muchos los países que han decidido la incorporación al CEV de la IPV, en general en vacunas combinadas, lo que disminuye el número de inyectables y los costos.

Antipoliomielítica inyectable (*inactivated polio vaccine* o Salk)

Esta vacuna no es estrictamente del CEV pero se utiliza cuando la OPV tiene contraindicaciones. Fue introducida en el país en 1957 y luego sustituida por OPV.

La IPV es una mezcla de los 3 poliovirus obtenidos de sobrenadantes de cultivos celulares e inactivados con formol. Se utiliza con la misma dosificación de la OPV y se administra por vía intramuscular.

Las indicaciones para la IPV son: a) portadores de inmunodeficiencias congénitas o adquiridas; b) personas que reciben inmunosupresores sistémicos (corticoides, quimioterápicos); c) personas conviviendo con inmunocomprometidos no inmunizados o sólo parcialmente inmunizados; d) adultos no inmunizados o parcialmente inmunizados convivientes con niños que recibirán OPV y e) adultos no inmunizados a riesgo futuro de exponerse a virus salvaje (por ejemplo viaje a zonas de riesgo).

En Uruguay, los hijos de madre VIH (+) se vacunan con IPV independientemente de si son o no infectados ya que conviven con un adulto inmunodeficiente por definición.

Antineumocócica conjugada

En el año 2008 se decidió incorporar al CEV la vacuna antineumocócica heptavalente, Prevenar®, que contiene antígenos capsulares de neumococo de 7 serotipos (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19C y 23F).

El 24 de febrero de 2010 la FDA de EE.UU. licenció una vacuna 13 valente y en marzo del mismo año las autoridades sanitarias de Uruguay decidieron sustituir la anterior por esta presentación.

Esta nueva vacuna, Prevenar® 13, contiene, además de los antígenos capsulares mencionados en la anterior, seis adicionales (1, 3, 5, 6A, 7F y 19A).

Estos antígenos están conjugados a una proteína transportadora, denominada CRM197, variante no tóxica de la toxina diftérica. Se indica a los 2, 4 y 12 meses de edad por vía intramuscular.

MMR (antisarampionosa, antirubeólica y antiparotiditis)

Es una vacuna a virus vivos atenuados.

Se administra por vía intramuscular a los 12 meses y desde 1992 se incorporó una dosis adicional a los 5 años.

La inmunidad resultante de la vacuna triple viral parece ser prolongada y durar de por vida con el esquema actual. Dicha inmunidad es suficiente para

proteger contra la viremia y manifestaciones clínicas después de la exposición.

En el país no hay casos de sarampión autóctono desde hace varios años y se debe recordar que es la enfermedad que mata más niños en los países que no disponen de la vacuna.

El síndrome de rubéola congénita no se ve tampoco en el país. Como está descrito, ha sido la vacuna antiparotiditis la que más fallas ha tenido. Esto podría atribuirse a que cepas muy activas debieron ser retiradas de la vacuna por la presencia de complicaciones (meningitis a líquido claro). Otras cepas incluidas en la vacuna son menos inmunógenas.

Ni la tuberculosis ni la infección por VIH (salvo en presencia de inmunodeficiencia grave) son contraindicación para la MMR.

Antivaricela

Se incorporó al calendario nacional en el año 1999.

Se administra por vía intramuscular a los 12 meses de edad.

Es una vacuna a virus vivos atenuados, derivados de la cepa OKA (hay varias marcas comerciales). Desde su incorporación al CEV en el Uruguay ha disminuido la cantidad de casos de varicela, fundamentalmente las formas graves, pero han aumentado los casos de varicela en vacunados que, en general, son formas leves.

Consideraciones especiales en pacientes inmunosuprimidos: a) niños infectados con VIH si están asintomáticos y tienen > 25% de linfocitos CD4 se indican dos dosis separadas por 3 meses y b) niños con leucemia que no hayan tenido la enfermedad y no estén vacunados previamente, se puede administrar la vacuna luego de un año de remisión, si tiene recuento de leucocitos superior a 1.200 elementos/mm³, plaquetas mayores a 100.000 elementos/mm³, no estar sometidos a radioterapia y no recibir quimioterapia desde una semana antes y hasta, al menos, una semana después.

En el futuro, tal como lo han hecho otros países, habrá que plantearse una segunda dosis de la vacuna ya que ésta disminuye la varicela en niños vacunados. De todas formas es destacable que con una sola dosis prácticamente han desaparecido las formas graves de la enfermedad.

Hepatitis A

Es una vacuna que incluye antígeno del virus inactivado; se administra por vía intramuscular en dos dosis a los 15 y 21 meses de edad.

Fue incorporada al CEV en el año 2008, ya que Uruguay formaba parte de los países de endemidad

intermedia que se benefician del uso sistemático de la misma. Si se mantiene la alta cobertura de vacunación, y sucede lo que ocurrió en otros países (Israel, EE.UU.), seguramente en los próximos años se dejará de ver enfermedad por hepatitis A. Es significativo que en las últimas inundaciones que sufrió el país no hubo brotes de hepatitis A.

Triple bacteriana

Difteria, tétanos, tos convulsa de células enteras; se administra a los 5 años. Esta vacuna es similar a la pentavalente salvo por la falta de dos biológicos.

3. Vacunas disponibles no obligatorias

Vacuna de la gripe

“Pocas enfermedades infecciosas han afectado la salud y la economía de la población de todo el mundo de forma tan negativa, extensa y continuada como la gripe”.

La capacidad de modificar la antigenicidad de las glucoproteínas de superficie que poseen los virus de la gripe A y B, (hemaglutinina (H) y neuraminidasa (N) dificultan la vacunación y hacen que ésta deba realizarse anualmente con los cambios necesarios. Estos cambios en general son graduales (*drift*); cuando hay un cambio brusco en la composición antigénica (*shift*) muchas personas están susceptibles y se pueden producir grandes epidemias o pandemias. Este *shift* sólo sucede con los virus A.

Los virus de la gripe se clasifican en tres géneros: A, B y C. Los virus A, a su vez, se clasifican en subtipos de acuerdo a H y N (H1N1; H3N2, etcétera) y son los responsables de las epidemias y pandemias. Los del grupo B en general provocan casos aislados pero pueden causar epidemias cada varios años. Los del grupo C producen casos esporádicos o brotes localizados.

Durante la estación de la gripe hay estimaciones de que entre el 10 a 20% de la población puede contraer la enfermedad, pero en instituciones son frecuentes tasas de ataque de entre 40-50%.

Muchas veces los casos aparecen en niños en edad escolar, que es donde se observan las máximas tasas de ataque. La enfermedad más grave se ve en los extremos de la vida y en quienes tienen enfermedades crónicas de base.

La base de la producción de vacuna antigripal es la vigilancia epidemiológica global del virus que se realiza durante el año, tanto en el hemisferio norte como en el sur. Los datos de esa vigilancia se utilizan para informar a los fabricantes de vacunas sobre las tendencias de los cambios antigénicos de los virus.

Esta vacuna está compuesta por virus inactivados de dos cepas de virus A y una cepa de virus B. Se administra en forma anual, a los grupos establecidos por las autoridades sanitarias, por vía intramuscular. En los mayores de 6 meses que se vacunan por primera vez, se aplican dos dosis separadas por un mes. En quienes ya han sido vacunados, se aplica una dosis única. Estas vacunas son de virus inactivados o sea no pueden producir enfermedad.

La recomendación de vacunación en el Uruguay incluye: a) niños de 6 meses a 5 años; b) niños de cualquier edad con enfermedades crónicas (entre ellas las enfermedades respiratorias crónicas incluyendo asma) y c) personal de salud.

La vacuna no está autorizada para menores de 6 meses, aunque este grupo etario es considerado de riesgo. Por tanto se aconseja la vacunación de quienes los cuidan y quienes comparten la vivienda.

Hasta el presente, uno de los principales obstáculos que existen para el cumplimiento de la vacunación de los grupos de riesgo es la resistencia del personal de salud, incluyendo médicos pediatras, que no está convencido de su utilidad.

Pandemia H1N1

En abril de 2009 un virus de influenza A H1N1 previamente no descrito fue aislado en México y en EE.UU. El 11 de junio de ese año la OMS declaró la existencia de una pandemia y el número de casos y de fallecidos se incrementó en los meses siguientes.

Los esfuerzos por lograr una vacuna comenzaron inmediatamente y fueron necesarios estudios de seguridad e inmunogenicidad.

En marzo-abril de 2010 Uruguay dispuso de una vacuna de virus inactivados H1N1.

Vacuna antineumococo 23 valente

Es una vacuna de polisacáridos no conjugados y se administra en una sola dosis a partir de los 2 años de edad por vía intramuscular. No está recomendada en programas masivos de vacunación.

Esta vacuna contiene polisacáridos de 23 serotipos de neumococo (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 23F y 33F).

Algunos otros serotipos tienen reacciones cruzadas y pueden aumentar la defensa contra ellos.

Al ser una vacuna no conjugada de polisacáridos capsulares evoca una respuesta T dependiente por lo que en general no es recomendada en menores de 2 años. Recientes publicaciones, sin embargo, demuestran su utilidad a partir de los 12 meses, como booster de otras vacunas (Prevenar® 7V).

Indicaciones: asplenia anatómica o funcional, inmunodeficientes (VIH, síndrome nefrótico, inmunodeficiencias primarias, enfermedades tumorales malignas, transplantados de órganos), mayores de 65 años.

Vacunas antimeningococo

En Uruguay está disponible la vacuna antimeningocócica B-C producida por el laboratorio Finlay de Cuba. Es una vacuna preparada a partir de la membrana externa del meningococo B unida en forma no covalente al polisacárido del meningococo C.

Se administra por vía intramuscular en dos dosis separadas por un mes.

Pocas vacunas han sido tan polémicas como ésta. En estudios realizados en Cuba, Brasil, Chile y Noruega la eficacia de esta vacuna en niños mayores y adultos osciló entre 57 y 85% pero cuando se utilizó en menores de 4 años no se observó protección significativa.

En Uruguay, así como en la mayor parte de los países de Europa y también en EE.UU., el grupo B es el principal responsable de las enfermedades meningocócicas y sobre todo en menores de 1 año. Sin embargo la enfermedad meningocócica invasiva es cíclica y los serogrupos responsables de la enfermedad pueden variar de acuerdo a la edad y a lo largo del tiempo y las regiones geográficas.

Las diferencias entre los diversos estudios acerca de las vacunas son debidas a la variabilidad que tienen las cepas de meningococo B en una proteína capsular denominada PorA en su respuesta inmunológica. El polisacárido del meningococo del grupo B es un autoantígeno y es pobremente inmunogénico aun conjugado a proteína transportadora.

En el mercado internacional hay otras vacunas antimeningocócicas; a) bivalentes, que incluyen los serotipos A y C y b) cuadrivalentes que incluyen los serotipos A, C, Y y W-135.

Vacuna antirrábica

La vacuna disponible en Uruguay es Veroab®.

Es para uso humano, inactivada, a partir de una cepa del virus de la rabia. Se aplica por vía intramuscular; son cinco dosis a administrar los días 0 (inicio del tratamiento), 3, 7, 14, 28 y refuerzo el día 90.

La vacunación debe iniciarse lo antes posible dentro del "período oportuno" (25 días después del accidente).

Indicaciones: a) después de contacto estrecho (mordedura o arañazo) con animal susceptible de rabia; b) contacto con saliva de animales que tienen sospecha o confirmación diagnóstica de rabia por labora-

torio; c) mordidos por perro o gato que no cumplió con los 10 días de observación; d) ídem que el anterior y que el animal muere antes de los 10 días; e) mordidos por un animal carnívoro silvestre; f) mordidos o contacto estrecho con murciélagos (manipulación sin guantes) y g) quienes hayan entrado a cuevas o lugares donde habitan colonias de murciélagos sin protección respiratoria.

4. Vacunas que debieran incorporarse al CEV

Pertussis acelular

La frecuencia de las reacciones adversas leves pero molestas, la incidencia excepcional de reacciones adversas más graves y la intranquilidad de la opinión pública por supuestas complicaciones importantes después de la vacunación con la vacuna de células enteras estimuló la búsqueda de vacunas efectivas y menos reactógenas.

En 1981 comienzan a utilizarse estas vacunas acelulares en Japón y desde entonces se han desarrollado varias que han sustituido a las de células enteras en la mayor parte de los países desarrollados.

De acuerdo a los estudios realizados en varios países, entre ellos el nuestro, se demostró que quienes contagian a los niños aún no protegidos por la vacuna son los adolescentes jóvenes, muchas veces los padres de los niños.

Eso ha llevado a que en varios países se desarrollen estrategias al respecto. Por ejemplo Francia, Canadá, Australia y otros países han incorporado *Pertussis* acelular para vacunar a los adolescentes.

En Costa Rica se ha desarrollado la estrategia del "capullo" (cocoon) que consiste en vacunar a la madre y padre del recién nacido al alta de la maternidad.

Últimamente se ha publicado experiencia con vacuna de pertussis acelular en recién nacidos, lo que podría ser otra forma de protección.

Uruguay tiene pruebas de la existencia de tos convulsiva y necesita definir una estrategia al respecto. Hay una vacuna acelular autorizada en el Uruguay para adolescentes y adultos (Bostrix®) y existe otra en el mercado internacional: Adacel®.

Rotavirus

Rotavirus es la causa más frecuente de diarrea en niños. Al llegar a los 5 años de edad prácticamente todos habrán tenido contacto con el virus. En países como Uruguay la mortalidad por rotavirus (por diarrea en general) es baja, pero la morbilidad es alta. Rotavirus es causa frecuente de consulta, hospitalización y contaminación intrahospitalaria.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) sugiere a los países miembros considerar la inclusión de vacuna de rotavirus en los calendarios de inmunización.

La enfermedad diarreica aguda es, por diversas y conocidas razones, más grave en niños provenientes de hogares pobres por lo que esta vacuna, además, es de interés social.

Inmunidad asociada a rotavirus

La infección natural confiere inmunidad protectora contra reinfección aunque no completa y es más efectiva contra reinfecciones sintomáticas. La infección natural se asocia a elevación de títulos de anticuerpos específicos séricos y de mucosas y en esto se basan las vacunas.

Hay dos vacunas licenciadas en cuyos estudios de fase III intervinieron niños de Latinoamérica: Rotateq® y Rotarix®. En ambas se descartó que tuvieran asociación con invaginación intestinal, causa que hizo retirar del mercado la anterior vacuna de rotavirus.

Rotateq® es una vacuna a gérmenes vivos atenuados que se administra en tres dosis por vía oral a los 2, 4 y 6 meses de vida.

Rotarix® es una vacuna a gérmenes vivos atenuados, que se administra en dos dosis por vía oral a los 2 y 4 meses de vida.

En EE.UU. las dos vacunas se recomiendan por igual.

Vacuna del virus del papiloma humano (HPV)

El principal beneficio de esta vacuna es la protección que brinda contra el cáncer de cuello uterino y probablemente otros cánceres anogenitales producidos por el HPV.

Después de la de hepatitis B, que previene el carcinoma hepático provocado por dicho virus, ésta es la segunda vacuna que previene de cáncer.

Si bien el cáncer cervical es considerado una enfermedad prevenible, permanece como uno de los tres más frecuentes entre mujeres menores de 45 años en casi el 90% de los países.

Se han descrito unos 100 tipos de HPV de los cuales unos 40 infectan el área genital.

Algunos de éstos tienen alto riesgo de provocar cáncer cervical (y otros tipos de cáncer anogenitales) entre los que se destacan el 16, 18, 45 y 31.

Los HPV de alto riesgo se detectan en 99% de los cánceres cervicales y aproximadamente el 70% de los cánceres cervicales en el mundo son causados por los tipos 16 y 18. Si bien la infección con los tipos de HPV

de alto riesgo es considerada necesaria para el desarrollo de cáncer cervical, ella no es suficiente ya que la mayoría de las mujeres que tienen estos HPV no desarrollan cáncer.

Hay dos vacunas en el mercado de venta libre: Gardasil®, vacuna recombinante, tetravalente (tipos 6, 11, 16, 18) con adyuvante; y Cervarix®, que contiene antígenos de los tipos 16 y 18, con adyuvante.

Ambas son inyectables, se aplican por vía intramuscular en tres dosis los meses 0, 2 y 6 y se pueden indicar a partir de los 9 años de edad.

Si bien el costo de estas vacunas es elevado, en el análisis costo-beneficio se debe tener en cuenta que el cáncer de cuello uterino es, según los países, la segunda o tercera causa de muerte por cáncer en mujeres. Afecta en un gran porcentaje a mujeres jóvenes.

Las vacunas no son sustitutas del screening de rutina para cáncer cervical y las mujeres que reciben la vacuna deben también realizarse el screening.

El Papanicolau tiene hasta un 30% de falsos negativos; además muchas mujeres no hacen el control en forma rutinaria.

5) Vacunas del viajero

Hoy en día es frecuente que los niños viajen a diversas partes del mundo. Para los viajeros, el riesgo de contraer infecciones evitables por vacunas depende del destino al que se dirigen, la duración y naturaleza del viaje. En general el riesgo de contraer una enfermedad infecciosa en los países en vías de desarrollo es mayor cuando se viaja a medios rurales, y se participa de las formas de vida de la población autóctona, que cuando el viaje se limita a los circuitos turísticos de las grandes ciudades.

De todas formas hay que recordar que en los países desarrollados también pueden existir riesgos: encefalitis centroeuropea, que se transmite por garrapatas en las zonas boscosas de países del centro de Europa o la enfermedad de Lyme en zonas de la costa este de EE.UU.

La hepatitis A es la enfermedad evitable que los viajeros contraen mayoritariamente (se calcula en 20 casos por 1000 viajeros por mes).

Frente a la consulta por viaje se recomienda: a) actualización de las vacunas sistemáticas del CEV; b) administrar las vacunas específicas para el destino del viajero y c) analizar los antecedentes del niño en cuanto a enfermedades previas o predisponentes.

Muchas veces resulta difícil programar las inmunizaciones necesarias, fundamentalmente si la consulta es pocos días antes del viaje. A este respecto una premisa de importancia es que la mayoría de las vacu-

nas pueden combinarse sin temor a reducir la inmunogenicidad ni aumentar las reacciones adversas.

Las vacunas inactivadas o por ingeniería genética pueden aplicarse al mismo tiempo o con cualquier intervalo antes o después de otras vacunas inactivadas o atenuadas.

Las vacunas atenuadas (gérmenes vivos) deben administrarse en forma simultánea o con 30 días de diferencia de otras vacunas atenuadas.

Las vacunas de virus atenuados (MMR, varicela, OPV) deben administrarse por lo menos 2 semanas antes o 3 meses después de haber recibido inmunoglobulinas.

Vacunas probables no sistemáticas

Hepatitis A

Recordar que en Uruguay es sistemática pero a partir del año 2008; los mayores pueden no estar protegidos y debe ser indicada cuando se viaja a países de endemicidad intermedia o alta.

Fiebre amarilla

Es una vacuna de virus vivos atenuados, Stamaril®. Está indicada a partir de los 9 meses, antes de esa edad puede ser riesgosa. Se administra por vía intramuscular y es efectiva a partir de los 10 días de administrada.

El certificado internacional de vacunación tiene validez a partir de los 10 días de recibida y dura 10 años.

Fiebre tifoidea

Hay dos vacunas:

- a) Vivotif® es una vacuna a gérmenes vivos y atenuados. Está indicada en mayores de 6 años y consta de 3 cápsulas que se administran por vía oral en días alternos. Contraindicada en inmunodeprimidos.
- b) Typhim Vi® es una vacuna de polisacáridos, inyectable i/m y se recomienda solamente después de los 2 años.

Cólera

Es una vacuna de bacterias vivas atenuadas, Orochol®. Está indicada en mayores de 2 años y se administra por vía oral.

En caso de duda sobre qué vacunas aconsejar, de acuerdo a los países a los que viajará el niño, se recomienda recurrir a sitios web de información, particularmente el de la Organización Mundial de la Salud: "International travel and health" 2010 Edition, en: www.who.int/ith/en/

Tabla 1

Administración simultánea. Combinación	Intervalo recomendado entre las dosis
Productos conteniendo AC o Ag inactivados	Pueden ser administrados simultáneamente en diferentes sitios en cualquier tiempo e intervalo entre las dosis.
Productos conteniendo AC y Ag vivos	No deben ser administrados simultáneamente. Si la administración simultánea de vacuna de sarampión o varicela es inevitable, administrar en diferentes sitios y revacunar o hacer test de seroconversión luego del intervalo necesario.

6. Algunas guías prácticas

- Cuando se administran dos o más vacunas con antígenos inactivados pueden administrarse simultáneamente o en cualquier intervalo entre las dosis.
- Cuando se administran vacunas de antígenos inactivados y vacunas a gérmenes vivos pueden administrarse simultáneamente o en cualquier intervalo entre las dosis.
- Cuando se administran dos o más vacunas a gérmenes vivos pueden administrarse simultáneamente o con un intervalo de al menos 4 semanas.

Guías para administrar productos conteniendo anticuerpos (AC) y vacunas (productos conteniendo sangre, inmunoglobulinas sea endovenosa o intramuscular)

Ver tabla 1.

Vacunas a gérmenes vivos atenuados.

- BCG.
- MMR (sarampión, rubéola, paperas).
- Varicela.
- OPV (polio vía oral)
- Rotavirus.
- Fiebre amarilla.
- Cólera.
- Fiebre tifoidea.

Los niños nacidos pretérmino se deben vacunar de acuerdo a su edad cronológica (no edad corregida).

7. Seguridad y contraindicaciones de las vacunas

Las vacunaciones son de las intervenciones sanitarias más rentables y difundidas. Sin embargo ninguna vacuna es totalmente segura o efectiva. Además, cuando una vacuna es eficaz la enfermedad a la que está dirigida es menos frecuente. En estos casos, las reacciones adversas relacionadas con la vacunación, tanto las provocadas por las vacunas (reales) como las asociadas con ellas sólo por coincidencia, se vuelven cada vez más frecuentes e importantes.

También se debe tener en cuenta que los efectos adversos de los productos farmacéuticos (por ejemplo vacunas) que se administran a personas sanas, sobre todo niños pequeños, para evitar enfermedades se toleran mucho menos que los causados por productos que se administran a personas enfermas con fines curativos (por ejemplo insulina, antibióticos).

Los riesgos adversos severos (encefalopatía aguda post vacuna de pertussis a células enteras, síndrome de Guillain Barré post vacuna de la gripe, parálisis asociada con OPV) son de una frecuencia de entre 1 por 100.000 a 1 por millón de dosis y por tanto es casi imposible investigarlos mediante estudios epidemiológicos.

En 1991 la OMS recomendó que en todos los programas nacionales se implementara la vigilancia de los efectos adversos tras la vacunación. Las reacciones adversas deben ser denunciadas a la sección correspondiente del Ministerio de Salud Pública.

Debido a la eficacia y seguridad de las vacunas que se utilizan actualmente, son muy pocas las contraindicaciones absolutas de vacunación.

Estas son: a) reacción anafiláctica a dosis previas de la vacuna; b) reacción anafiláctica grave a alguno de los componentes de la vacuna y c) enfermedad aguda, moderada o grave con o sin fiebre.

No son contraindicaciones para la vacunación:

- Enfermedad aguda benigna como proceso catarral, otitis media aguda o diarrea en un niño sano.
- Niño en tratamiento con antibióticos o en fase de convalecencia de una enfermedad leve.
- Reacciones leves previas como dolor, enrojecimiento o inflamación en el lugar de la inyección o fiebre menor a 40°5.
- Embarazo en la madre o cuidadora del niño.
- Prematuridad.

Al indicar una vacuna es bueno hacer un pequeño interrogatorio sobre las condiciones generales del niño/adolescente y quienes lo rodean:

- ¿Ha presentado alguna reacción adversa grave a vacunas previas?
- ¿Tiene alguna enfermedad que comprometa el sistema inmunitario o recibe medicación inmunosupresora (entre ellos corticoides)?
- ¿Tiene alguna enfermedad que produzca alteraciones de la coagulación o trombocitopenia?
- ¿Ha recibido transfusiones o inmunoglobulinas en el último año?
- ¿Ha recibido alguna vacuna a gérmenes vivos en las últimas 4 semanas?
- ¿Convive con alguna persona que tenga una enfermedad que cause inmunosupresión?
- Si es una adolescente mujer, ¿es posible que esté embarazada o que lo haga en los meses próximos?

Se debe recordar siempre que la posibilidad de tener una complicación grave por una enfermedad infecciosa evitable por vacuna, es al menos 1000 veces mayor que el de una reacción adversa grave producida por la misma.

8. Perspectivas a futuro

El siglo XX logró avances espectaculares en el control de enfermedades infecciosas a través de las vacunas. Pese a ello quedan muchos desafíos para lograr el control de paludismo, dengue, tuberculosis y SIDA, entre otros.

El desarrollo de la investigación en biología, microbiología, inmunología, bioquímica y genética molecular permite avances notables y enfoques nuevos en el diseño de nuevas vacunas. Las técnicas de recombinación de DNA y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) son herramientas de gran valor para la identificación y aislamiento de los genes de virulencia de los microorganismos.

Existen tres tipos de vacunas en general.

Una vacuna atenuada, generalmente, es un preparado a partir de un microorganismo vivo capaz de replicarse por sí mismo en el hospedador o de infectar células y funciones como un inmunógeno sin causar la enfermedad natural.

Una vacuna inactivada o de subunidad es un inmunógeno incapaz de replicarse en el hospedador.

Una vacuna de ácido nucleico (generalmente ADN) carece de capacidad de replicación en seres humanos y es absorbida por las células dentro de las cuales promueve la síntesis del/los antígeno/s vacunal/es.

Para decidir qué tipo de vacuna se ha de desarrollar es preciso tener en cuenta la patogenia, la epidemiología y la inmunobiología de la enfermedad en cuestión, así como la posibilidad técnica de las diversas alternativas de los diseños.

Las vacunas habituales conocidas se denominan preventivas; hay mucho interés y se desarrolla abundante investigación para lograr vacunas terapéuticas que actuarían sobre algunas enfermedades infecciosas (SIDA) o para otros procesos crónicos como cáncer o diabetes mellitus.

Las técnicas utilizadas son varias y no es el propósito de esta presentación analizarlas. Pero el uso de adyuvantes inmunes o inmunomoduladores que aceleren o prolonguen la respuesta inmunológica, el encapsulamiento de antígenos en polímeros biodegradables que permitan una liberación prolongada de esos antígenos (evitando las dosis *booster*), la utilización de vectores, microorganismos no patógenos a los que se le incorporan genes mutantes responsables de la patogenicidad de otros microorganismos, son solamente algunas de las técnicas que se desarrollan.

Es también de importancia poder participar en las investigaciones de seguridad, eficacia y vigilancia de las vacunas. Esto estimula el estudio y desarrolla capacidades de los equipos de salud. Las vacunas de rotavirus Rotarix® y Rotateq® incluyeron en cada estudio más de 60.000 niños entre ellos de varios países latinoamericanos. Uruguay tiene capacidad intelectual y posibilidades de participar en estudios que permitan valorar seguridad, inmunogenicidad, reactogenicidad, obviamente que cumpliendo con las normas éticas de rigor.

9. Páginas web sobre vacunas

Ésta es una lista de algunos de los sitios web que ofrecen información sobre vacunas.

En general estas páginas ofrecen información útil para el equipo de salud pero también para el público en general.

Muchas tienen links con bibliografías de valor.

- www.cispimmunize.org
- www.who.int/vaccines
- www.immunizationinfo.org
- www.immunise.health.gov.au/
- www.vaccinealliance.org
- www.travelhealth.co.uk
- www.who.int/ith/
- www.who.int/ith/en/

10. Bibliografía consultada

Introducción

1. **Centers for Disease Control and Prevention.** General recommendations on Immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2006; 55 (RR-15): 1-46.

BCG

2. **Connelly K, Starke J.** Vacuna de bacilo de Calmett-Guerin. En: Plotkin S, Orenstein W, Picazo J. Vacunas. 1 ed. española. Nueva York: Elsevier, 2004: 179-209.
3. **Quian J, Picón T, Galazka J, Gutiérrez S, Cafferata ML, Rodríguez I, et al.** Síndrome de inmunodeficiencia adquirida en niños: formas graves de enfermedad por BCG. *Rev Enf Infecc Pediatr* 2000; 14 (54): 62-7.
4. **Tregnaghi M, Ceballos A.** Manual de vacunas de Latinoamérica. 3 ed. latinoamer. Slipe, 2005.

Tétanos

5. **Wassilak S, Roper M, Murphy T, Orenstein W.** Toxide tetánico. En: Plotkin S, Orenstein W, Picazo J. Vacunas. 1 ed. española. Nueva York: Elsevier, 2004: 765-802.

Difteria

6. **Wharton M, Vitek C.** Toxide diftérico. En: Plotkin S, Orenstein W, Picazo J. Vacunas. 1 ed. española. Nueva York: Elsevier, 2004: 211-28.

Tos ferina

7. **Edwards K, Decker M.** Vacuna anti-tos ferina. En: Plotkin S, Orenstein W, Picazo J. Vacunas. 1 ed. española. Nueva York: Elsevier, 2004: 481-543
8. **Quian J, Cerisola A, Russomano F, Fernandez A, Capeta M, Uriarte R, et al.** Infecciones por *Bordetella pertussis* en niños menores de un año hospitalizados y sus contactos del hogar. *Arch Pediatr Urug* 2006; 77(3): 229-36.
9. **Kowalik F, Prata A, Fernández V, Carvalho P, Avila M, Goh D, et al.** Prospective multinacional study of pertussis infection in hospitalized infants and their household contacts. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 238-42.
10. **Wood N, McIntyre P, Marshall H, Robertson D.** Acellular pertussis vaccine at birth and one month induces antibody responses by two months of age. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29(3): 209-15.

Haemophilus influenzae B

11. **Wenger J, Ward J.** Vacuna anti-Haemophilus influenzae. En: Plotkin S, Orenstein W, Picazo J. Vacunas. 1 ed. española. Nueva York: Elsevier, 2004: 229-68.

Hepatitis B

12. **Moscatelli R, Mazzulla A, Facchini C, Martínez A, Gutiérrez S, Montano A.** Índice de cobertura de la vacuna antihepatitis B en una población de riesgo. *Arch Pediatr Urug* 2006; 77(1): 18-23.
13. **Bayas J, Bruguera M.** Hepatitis B. En: de Aristegui J. Vacunaciones en el niño. Bilbao: Ciclo Editorial, 2004: 464-82.

Poliomielitis

14. **Pirez C, Olivera I, Dibarboure H, Montano A, Barañano R, Badia F, et al.** Seroprevalence of anti-polio antibodies in a population 7 months to 39 years of age in Uruguay; implication for future polio vaccination strategies. *Vaccine* 2009; 27(20): 2689-94.

15. **Sutter R, Kew O, Cochi S.** Vacuna anti-poliovirus de virus vivos. En: Plotkin S, Orenstein W, Picazo J. Vacunas. 1 ed. española. Nueva York: Elsevier, 2004: 671-726.

16. **Plotkin S, Vidor E.** Vacuna anti-poliovirus inactivada. En: Plotkin S, Orenstein W, Picazo J. Vacunas. 1 ed. española. Nueva York: Elsevier, 2004: 645-69.

Antineumocócica conjugada

17. **Centers for Disease Control and Prevention.** Licensure of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) and recommendations for use among children. Advisory Committee on Immunizations Practices (ACIP) 2010. *MMWR* 2010; 59(9): 258-61.
18. **Bryant K, Block S, Baker S, Gruber W, Scott D.** Safety and immunogenicity of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics* 2010; 125: 866-75.

Sarampión

19. **Strebel P, Papania M, Halsey N.** Vacuna anti-sarampión. En: Plotkin S, Orenstein W, Picazo J. Vacunas. 1 ed. española. Nueva York: Elsevier, 2004: 397-450.

Rubéola

20. **Plotkin S, Reef S.** Vacuna anti-rubéola. En: Plotkin S, Orenstein W, Picazo J. Vacunas. 1 ed. española. Nueva York: Elsevier, 2004: 727-64.

Parotiditis

21. **Gonzalo de Liria C, de Aristegui J.** Sarampión, rubéola y parotiditis (Vacuna Triple Vírica). En: de Aristegui J. Vacunaciones en el niño. Bilbao: Ciclo Editorial, 2004: 608-33.

Varicela

22. **Quian J, Rüttimann R, Romero C, Dall'Orso P, Cerisola A, Breuer M.** Impact of universal varicella vaccination on 1-year-old in Uruguay: 1997-2005. *Arch Dis Child* 2008; 93: 845-50.
23. **Quian J, Protasio A, Dall'Orso P, Mas M, Romero C, Ferreira N, et al.** Estudio de un brote de varicela en un pueblo del Uruguay. *Rev Chil Infect* 2010; 27(1): 47-51.
24. **Gershon A, Takahashi M, Seward J.** Vacuna frente a la varicela. En: Plotkin S, Orenstein W, Picazo J. Vacunas. 1 ed. española. Nueva York: Elsevier, 2004: 803-44.

Hepatitis A

25. **Montano A, Barañano R, Lageard B, Moratorio G, Dibarboure H, García A, et al.** Prevalencia de hepatitis A en niños de 2 a 14 años y en población laboral de 18 a 49 años en Montevideo, Uruguay. *Rev Med Uruguay* 2001; 17: 84-98.
26. **Quian J, Rüttimann R, Matrai L.** Prevalencia de anticuerpos contra hepatitis A en una población de Montevideo, Uruguay. *Arch Pediatr Urug* 2005; 76(2): 100-5.
27. **Dagan R, Leventhal A, Amis E, Slater P, Ashur Y, Shouvel D.** Incidence of hepatitis A in Israel following universal immunization in toddlers. *JAMA* 2005; 294: 202-10.

28. **Wasley A, Samandari T, Bell B.** Incidence of hepatitis A in the United States in the era of vaccination. *JAMA* 2005; 294: 194-201.

Vacuna de la gripe

29. **De Mucio, B Iraola I, Laurani H, Goñi L, Hortal M.** Primera experiencia nacional de vacunación anti-influenza en población infantil. *Arch Pediatr Urug* 2006; 77(1): 13-7.

Vacunas antigripales inactivadas

30. **Fukuda K, Levandowski R, Bridges C, Cox N.** Vacunas antigripales inactivadas. En: Plotkin S, Orenstein W, Picazo J. *Vacunas*. 1 ed. española. Nueva York: Elsevier, 2004: 341-75.
31. **Quián J, Gutiérrez S, Pujadas M, Dibarboure H, Rodríguez F, Chakerian N, et al.** Cobertura de vacunación antigripal en niños de Montevideo (año 2006). *Arch Pediatr Urug* 2009; 80(4): 257-61.
32. **Quián J, Gutiérrez S, Dibarboure H, Muslera A, Iroa A, Arocena E.** Vacunación antigripal en personal de salud del Hospital Pediátrico del Centro Hospitalario Pereira Rossell. Evolución de la cobertura del año 2006 al 2008. *Rev Med Urug* (en prensa)
33. **Hortal M.** Vacuna antigripal en la infancia: ventajas adicionales. Editorial. *Arch Pediatr Urug* 2009; 80(1): 4.
34. **Vaja Z, Tamas F, Jankovics I.** Safety and immunogenicity of a 2009 pandemic influenza A H1N1 vaccine when administered alone or simultaneously with the seasonal influenza vaccine for the 2009-10 influenza season: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375: 49-55.
35. **Feng X, Qing H, Zhi J, Hua H, Wu J, Cai F, et al.** Safety and immunogenicity of 2009 pandemic influenza A H1N1 vaccines in China: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 375: 56-66.

Virus del papiloma humano

36. **Shiller J, Lowy D.** Vacunas frente al virus del papiloma humano para la prevención del cáncer cervical. En: Plotkin S, Orenstein W, Picazo J. *Vacunas*. 1 ed. española. Nueva York: Elsevier, 2004: 1307-15.
37. **Centers for Disease Control and Prevention.** Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2007; 56 (RR-2): 1-24.
38. **Galani E, Christodoulou C.** Human papilloma viruses and cancer in the post-vaccine era. *Clin Microbiol Infect* 2009 15(11): 977-81.

Antineumocócica 23 valente

39. **Russell F, Licciardi P, Balloch A, Biaukula V, Tikodua L, Carapetis J, et al.** Safety and immunogenicity of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine at 12 months of age, following one, two or three doses of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in infancy. *Vaccine* 2010; 28: 3086-94.

Rotavirus

40. **Méndez M, López C, Taramaso R, Ferrari A, Wolf G,**

Goldaracena C, et al. Diarrea aguda asociada a rotavirus en el Servicio de Recién Nacidos del Hospital Pereira Rossell. *Arch Pediatr Urug* 1987; 58(3): 117-23.

41. **Ramírez Y, Pastorini J, Russi J, Ferrari A.** Enfermedad diarreica aguda. Características de la población asistida en el CASMU. Abril 1997-Abril 1998. *Arch Pediatr Urug*. 2001; 72(2): 110-5.
42. **Delfino M, Boulay M, Sandini D, LePera V, Viera C, Alvez M, et al.** Infección intrahospitalaria por rotavirus en Salas generales de pediatría del Centro Hospitalario Pereira Rossell. *Arch Pediatr Urug* 2006; 77(4): 349-54.
43. **Viettro A, Monteverde N, Pinchak C.** Características clínicas y etiológicas de la enfermedad diarreica aguda en niños menores de 5 años hospitalizados en el Hospital Central de las Fuerzas Armadas (2004-2006). *Arch Pediatr Urug* 2009; 80(1): 17-22.
44. **Korinek M, Rendi-Wagner P, Kundi M, Kronik R, Kollaritsch H.** Universal mass vaccination against rotavirus gastroenteritis. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29(4): 319-23.
45. **Centers for Disease Control and Prevention.** Reduction in rotavirus after vaccine introduction. United States, 2000-2009. *MMWR* 2009/58(41); 1146-9.
46. **Vesikari T, Matson D, Dennehy P, Van Damme P, Santosham M, Rodriguez Z, et al.** Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2006; 354: 23-33.
47. **Ruiz-Palacios G, Perez I, Velazquez F, Abate H, Breuer T, Costa S, et al.** Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med* 2006; 354: 11-22.
48. **Centers for Disease Control and Prevention.** Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR* 2009; 58 (RR02): 1-25.

Vacunas antimeningococo

49. **Granoff D, Feavers I, Borrow R.** Vacunas antimeningocócicas. En: Plotkin S, Orenstein W, Picazo J. *Vacunas*. 1 ed. española. Nueva York: Elsevier, 2004: 995-1026.
50. **Tan L, Carlone G, Borrow R.** Advances in the development of vaccines against *Neisseria meningitidis*. *N Engl J Med* 2010; 362: 1511-1520
51. **Granoff D.** Review of meningococcal group B vaccines. *Clin Infect Dis* 2010; 50: S54-S65.
52. **Poland G.** Prevention of meningococcal disease: current use of polysaccharide and conjugate vaccines. *Clin Infect Dis* 2010; 50: S45-S53.

Vacuna antirrábica

53. **Calbo Torrecillas F.** Rabia humana. En: de Aristegui J. *Vacunaciones en el niño*. Bilbao: Ciclo Editorial, 2004: 578-607.

Vacunas del viajero

54. **Barnett E, Kozarsky P, Steffen R.** Vacunas para viajes internacionales. En: Plotkin S, Orenstein W, Picazo J. *Vacunas*. 1 ed. española. Nueva York: Elsevier, 2004: 1565-85.
55. **Ruiz J, Hernández A.** Vacunación del niño viajero. En: de

Aristegui J. Vacunaciones en el niño. Bilbao: Ciclo Editorial, 2004: 923-36.

Contraindicaciones. Seguridad de las vacunas

56. **Hernández T, Corretger J.** Seguridad, precauciones y contraindicaciones de las vacunas: reacciones adversas. En: de Aristegui J. Vacunaciones en el niño. Bilbao: Ciclo Editorial, 2004: 110-27.
57. **Chen R, Davis R, Cedi K.** Seguridad de las vacunaciones.

En: Plotkin S, Orenstein W, Picazo J. Vacunas. 1 ed. española. Nueva York: Elsevier, 2004: 1629-55.

Perspectivas a futuro

58. **Gil de Miguel A, Carrasco P.** Vacunas del futuro. En: de Aristegui J. Vacunaciones en el niño. Bilbao: Ciclo Editorial, 2004: 691-8.
59. **Ellis R.** Las tecnologías para elaborar vacunas nuevas. En: Plotkin S, Orenstein W, Picazo J. Vacunas. 1 ed. española. Nueva York: Elsevier, 2004: 1225-45.