

VACUNAS DEL PROGRAMA NACIONAL PAI 2006 ¿QUÉ HAY DE NUEVO?

DR. JACOB COHEN V.

PEDIATRA INFECTÓLOGO.

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA,

CLÍNICA LAS CONDES.

PROFESOR ASISTENTE FAC. MEDICINA U. DE CHILE.

HOSPITAL LUIS CALVO MACKENNA.

RESUMEN

Los progresos en mejorar y desarrollar nuevas estrategias en el Programa Nacional de Inmunizaciones (PAI), han sido muy significativos en los últimos años y aún queda mucho por realizar especialmente en la necesidad de ir incorporando nuevas vacunas, como la anti-hepatitis A o racionalizando el programa pensando en cubrir algunas enfermedades en adolescentes y adultos, o cambiando a vacunas con mayor desarrollo tecnológico como es la anti-pertussis acelular.

Se han mejorado coberturas, incorporado nuevas vacunas, como la anti-hepatitis B y se han retirado refuerzos que hoy en día resultan innecesarios, como la BCG en la edad escolar. Se analizan los progresos y el conocimiento actualizado de cada una de las vacunas incorporadas al PAI, Chile 2006.

Keywords: Vacunas, Inmunizaciones, PAI, Programas de inmunizaciones.

SUMMARY

The progresses in improving and developing new strategies in the Chilean national program of immunizations, have been very significant in the last years and still there remains great for realizing Specially in the need to be incorporating new vaccines, as the anti-hepatitis A or rationalizing the program thinking of covering some diseases in teenagers and adults or changing to vaccines with major technological development like is the acellular anti-pertussis

Coverage have got improved, built-in new vaccines, as the anti-hepatitis B and they have withdrawn reinforcements that today turn out to be unnecessary, as the BCG in the school age.

There are analyzed the progresses and the knowledge updated of each of the vaccines incorporated into the PAI, Chile 2006.

INTRODUCCION

Después del descubrimiento de la vacuna antivariólica por Eduardo Jenner en 1796, cruzando por la vacuna antirrábica que colocó Louis Pasteur al niño Meisner casi cien años después, y siguiendo con la extraordinaria proposición del Dr. Von Behring en 1913 para inmunizar masivamente contra la difteria; el desarrollo de las vacunas ha sido tan vertiginoso en los últimos años, que ya se han aprobado más de veintisiete nuevas vacunas, desde 1980. Por esa razón, hoy día, el tema de las vacunas, es un tema emergente y rutinario en todo congreso o curso de la especialidad, tanto a nivel nacional como internacional enmarcándose, además, en una nueva subespecialidad dentro de la Infectología: la Vaccinología.

Con este enorme desarrollo que ellas han experimentado, deben ser objeto de un importante recurso médico en la prevención y erradicación de numerosas enfermedades infecciosas; justamente, con ese objetivo epidemiológico se elaboran los programas de inmunizaciones.

Estos programas se diseñan según diferentes estrategias y recursos de los diferentes países involucrados en el Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI), en un esfuerzo conjunto de los países que integran la Organización Mundial de la Salud (OMS), y en el caso del nuestro, la Organización Panamericana de la Salud (OPS), para poder alcanzar a inmunizar por lo menos al 90% de la población infantil menor de cinco años, con todos los antígenos del programa, buscar la erradicación de la poliomielitis y el sarampión más la eliminación del tétanos neonatal en la próxima década.

Tal como se expresó anteriormente, se ha introducido al mercado mundial, nuevas vacunas que por diferentes razones no están incluidas, por ahora, en el programa PAI, pero que resultan ser un recuso de preventión muy importante; por otro lado vacunas incluidas en el PAI han mejorado tecnológicamente, combinándolas con otros antígenos, mejorado sustancialmente su capacidad inmunogénica, agregándole haptenos o

disminuyendo significativamente su potencial reactogénico.

Los logros epidemiológicos de las vacunas en relación a índices de morbimortalidad de las enfermedades inmunoprevenibles son muy significativos; enfermedades como la viruela hoy se encuentra erradicada de la tierra, otras como poliomielitis, sarampión o difteria en vías de ser controladas y terceras como rubéola, coqueluche, parotiditis, hepatitis B o tétanos disminuidas a tasas muy significativas en comparación a la época prevacunas.

El motivo de este artículo es actualizar, analizar el programa nacional y discutir los cambios que se han sucedido en los últimos años.

VACUNAS PAI

Los programas gubernamentales de inmunización se inician en Chile en la primera mitad del siglo XX, destacando la vacunación anti-variólica, que permitió la erradicación en nuestro país de la viruela en los años 50, diecisiete años antes que la erradicación de ella a nivel mundial. En el programa de control antituberculoso, Chile fue un pionero regional, en el inicio de la vacunación nacional con B.C.G. en 1949. A lo largo de la historia de las vacunas, Chile se ha destacado a nivel regional e internacional, especialmente en esta materia, por la organización que se ha dado en Salud y en sus programas de inmunizaciones, con una base operativa amplia y sólida, especialmente después del año 1952 con el nacimiento del Servicio Nacional de Salud.

El Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI) se establece en Chile en 1978, cuatro años después de la aprobación de la creación del PAI para todos los países del mundo (Asamblea OMS 2757) en Mayo de 1974. En el inicio, se incorporaron las vacunas para las siguientes enfermedades, especialmente dirigido a la población infantil (1): difteria, coqueluche, tétanos, poliomielitis, tuberculosis y sarampión.

Objetivos del Programa Nacional Ampliado de Inmunizaciones:

- Disminuir la morbilidad y la mortalidad de las enfermedades prevenibles por vacunas que estén contenidas en el programa del Ministerio de Salud.
- Erradicar la Poliomielitis y el Sarampión.
- Mantener niveles de protección adecuados mediante programas de vacunación de refuerzo a edades mayores.

Características de las Vacunas Del PAI

- Obligatorias y gratuitas.
- Un derecho de toda la población y un deber del Estado garantizarlo.
- Mantener niveles de protección adecuados mediante programas de vacunación de refuerzo a edades mayores.
- Deben ser registradas.
- La incorporación de nuevas vacunas se garantizan con un respaldo presupuestario fiscal específico.
- Se administra la vacuna anti-influenza para los adultos mayores y pacientes con enfermedades crónicas específicas.

Desde el año 1996 se vienen introduciendo cambios significativos al programa, primero con la introducción de la vacuna anti-hemophilus

TABLA 1/ CALENDARIO DE INMUNIZACIONES CHILE 2006

EDAD	VACUNA	PROTEGE CONTRA
Recién Nacido	B.C.G.	Tuberculosis
2, 4 y 6 Meses	Hepatitis B **, DTP, Polio Oral, Hemophilus, Influenzae b* (Hib)	Hepatitis B, Difteria, Tétano, Tos Convulsiva, Poliomelitis, Infecciones graves producidas por Hib.
1 Año	Tresvírica	Sarampión, Rubéola, Paperas
18 Meses	Polio Oral (Primer Refuerzo) D.T.P. (Primer Refuerzo)	
4 Años	D.T.P. (Segundo Refuerzo)	
1º Básico	Tresvírica	
2ºBásico	Toxoide DT	Difteria Tétanos

* A PARTIR DEL SEGUNDO SEMESTRE DE 1996 ** A PARTIR DEL SEGUNDO SEMESTRE DE 2005

influenzae tipob, después el año 2005 la introducción de la vacuna anti-Hepatitis B y finalmente la eliminación de la revacunación de polio oral al cuarto año de vida y la revacunación B.C.G. durante el 1º año básico (ver Tabla 1).

B.C.G.

La tuberculosis es un problema global de salud pública con un fuerte impacto en los países en desarrollo. La OMS estima que una tercera parte de la población mundial está infectada por *Mycobacterium tuberculosis*, y que anualmente se producen más de nueve millones de casos nuevos y alrededor de tres millones de ellos, fallecen (2,3). En América, la OPS notifica al año 250.000 casos y alrededor de 20.000 defunciones relacionadas con esta enfermedad (4,5).

En Estados Unidos se comunicó un incremento de un 20% en un período comprendido entre 1985-96, asociado a la pandemia de SIDA, al deterioro en la infraestructura de los programas de control de la tuberculosis, a la migración de individuos de áreas endémicas y a la aparición, en los últimos años, de cepas multiresistentes, problema emergente en salud pública, en relación al tratamiento y control de esta enfermedad (5).

En Chile se produjeron 2.737 nuevos casos entre 2006-7 con una tendencia a mantener las tasas semejantes a los últimos diez años (6). La vacuna BCG se utiliza desde 1921. Fue desarrollada en 1906 por Albert Calmette y Camille Guerin en Francia; se incorporó en 1974 en los programas de inmunizaciones de la OMS para países en vías de

desarrollo y actualmente se aplica rutinariamente en la mayoría de los países del mundo donde la enfermedad es endémica.

La eficacia de la vacuna BCG es controversial, tiene poco impacto en la transmisión del *M. tuberculosis* ya que puede no evitar la enfermedad en personas expuestas al bacilo, justificándose fundamentalmente por que evita las formas graves de la enfermedad, considerando en la actualidad una eficacia protectora del 75% (IC95%, 61-84%) contra las formas extrapulmonares, principalmente la miliar y meníngea (7).

En los casos en donde la exposición al bacilo no está documentada, la protección es alrededor de 90% (IC95%, 65-99%). Para explicar estas diferencias se han considerado factores como tipo de vacuna, edad de aplicación, situación geográfica, características étnicas y tipo de enfermedad tuberculosa, sin que hasta el momento exista una conclusión definitiva al respecto (8,9).

El tiempo de protección de la vacuna BCG es de aproximadamente 15 años. En general la vacuna se considera segura, con una incidencia de efectos adversos de 0.1 a 3.6% como adenitis supurada (1/100), osteítis (1/100.000), lupus vulgaris y BCG diseminada (1/1.000.000) (2, 10, 11).

La diseminación BCG se presenta en aquellos pacientes con una susceptibilidad intrínseca de la inmunidad; de ellos, alrededor de 37% son inmunodeficiencia combinada severa, 9% con enfermedad granulomatosa crónica, 1% con síndrome de Di George y un 3% en inmunodeficiencias secundarias no diagnosticadas, como el SIDA. Se han reportado recientemente formas diseminadas en otras inmunodeficiencias, como alteraciones del eje interleukina 12 interferón gamma (IL12/IFN), síndrome de hiper IgE, etc. Sin embargo se han descrito casos de enfermedad diseminada por BCG en pacientes a quienes no ha sido posible, en las condiciones actuales de diagnóstico, confirmar una inmunodeficiencia (12). La gran crítica al uso del BCG fue la pérdida de la intradermoreacción, PPD, como método de diagnóstico de enfermedad, lo cual ha llevado a desarrollar pruebas de laboratorio in Vitro para diferenciar infección por *M. tuberculosis* de la BCG.

Desde mayo del 2005 una nueva prueba de laboratorio que se realiza in Vitro, QuantiFERON-TB® (QFT-G, fabricada por Cellestis Limitada, Carnegie-Victoria, Australia), fue aprobada por la Administración de Drogas y Alimentos estadounidense (FDA) como una prueba diagnóstica de infección por *M. tuberculosis*, incluyendo tanto infección latente (LTBI) como tuberculosis activa (ATB).

Esta prueba inmunoenzimática (ELISA) detecta la liberación de gama interferón (IFN-G) en sangre fresca heparinizada de personas sensibilizadas, cuando es incubada con las mezclas de dos péptidos sintéticos que simulan dos proteínas presentes en *M. tuberculosis*: Antígeno secretor temprano- 6 (ESAT-6) y proteína filtrada cultivada - 10 (CFP-10). Ambas proteínas son secretadas sólo y exclusivamente por *Mycobacterium* patógenos, *tuberculosis* o *bovis* y no por la cepa BCG u otros no patógenos. Esta prueba resulta ser mucho más específica y sensible que el PPD (13, 14, 15).

Desde el año 2005 se elimina en nuestro país la revacunación BCG en el primer año básico, determinado por un lado, por la poca utilidad de este refuerzo en cuanto a producir efecto booster y/o disminuir las tasas de enfermedad y por otro lado la gran incidencia en los escolares de efectos adversos, como dolor, impotencia funcional del brazo, supuración crónica o fenómeno de Koch (6).

Actualmente se están buscando nuevas vacunas, más seguras y efectivas que la BCG, basadas en cepas vivas atenuadas de *M. tuberculosis*, en vacunas purificadas de antígenos proteicos de diferentes especies de *Mycobacterium* ssp. o en el desarrollo de vacunas por ingeniería genética.

VACUNA ANTI-HEPATITIS B

La infección por hepatitis B es un serio problema de salud pública mundial. Existen dos billones de personas infectadas en el mundo y de ellas, trescientos cincuenta millones con infección crónica.

La infección por este virus es un hecho prevenible, especialmente por vacuna, cuyo objetivo principal es impedir la infección crónica, sus secuelas y el estado de portador (16). El objetivo secundario es imposibilitar la infección aguda (17).

Las vacunas actualmente disponibles, son seguras y con una efectividad de más de 95% en la prevención de infección crónica, al aplicar esquema completo de tres dosis, en los menores de dos años.

Desde 1991 la OMS recomendó la incorporación de vacuna anti-hepatitis B (HB) en los programas PAI. En el año 2002 un total de 154 países la tenían incorporada a sus programas.

Si bien en nuestro país la prevalencia de esta infección es baja, considerando la recomendación de la OMS, para eliminar la portación del virus y evitar la cronicidad, así como la disponibilidad de vacunas combinadas, se incluyó a partir del año 2005 en el programa nacional.

Las vacunas de primera generación incluyeron antígenos derivados de plasma de portadores, llamadas vacunas plasmáticas; que se obtenían por medio de la purificación e inactivación del HBsAg con nulo contenido de viriones completos. Estas vacunas demostraron una eficacia de más de 85% en diferentes estudios (18).

Las vacunas de segunda generación actualmente en uso, son el resultado de la aplicación de la biología molecular y de la recombinación genética del ADN lo que ha permitido expresar el HBsAg del virus en diversas células entre las que se destaca la levadura común, *Saccharomyces cerevisiae*.

El conocimiento preciso de la secuencia de aminoácidos del principal polipéptido estructural de la cubierta del virus y de las porciones de moléculas que actúan como dominantes antigenicos, han abierto la posibilidad de conseguir sintetizar péptidos del gen S, para obtener así lo que se denominarían vacunas de tercera generación. Este tipo de vacunas, en la práctica, se encuentra en etapa de investigación.

Los esquemas de vacunación anti-hepatitis B pueden ser a los 2, 4 y 6 meses de vida o en su equivalente a los 0, 1 y 6 meses, con respuesta de inmunogenicidad comparable (19).

TABLA 2/ ESQUEMA DE VACUNACIÓN EN NIÑOS, ADOLESCENTES O ADULTOS NO VACUNADOS

EDAD	ESQUEMA
Niños (1-10 años)	0-1-6 meses 0-2-4 meses
Adolescentes (11-19 años)	0-1-6 meses 0-1-4 meses 0-1-4 meses
Adultos (>20años)	0-1-6 meses 0-1-4 meses 0-1-2 meses

Actualmente es suficiente dos dosis a los 0 y 6 meses con vacuna combinada anti hepatitis A y B (Ej: Twinrix®) o sola (Ej: Engerix-B®) en niños.

En niños, adolescentes o adultos no vacunados se recomendó hasta hace poco, un esquema según Tabla 2.

DIFERIA-TÉTANO-PERTUSIS (DPT)

Enfermedades como la difteria y el tétanos tienen distribución universal, pero su incidencia ha disminuido considerablemente en países como el nuestro, con programas PAI permanentes. Ambas presentan un descenso importante en las Américas como resultado de la introducción de la vacuna DPT a partir de la década de los años 70.

La vacuna DPT se introdujo en Chile en 1954, desde 1973 la coqueluche se presenta en brote epidémicos cílicos; desde 1996 la morbilidad va en descenso desde 20.4 x 100.000 hab. a 9.7 en 1999. En el caso del tétano y la difteria, estas se presentan casi exclusivamente en pacientes no vacunados o con esquemas incompletos. Anualmente se reportan en el mundo un millón de fallecidos por estas causas, la mayoría en países de extrema pobreza (1, 19). En el caso de Chile la difteria tiene una tasa promedio de 0.02 a 0 x 100.000 hab., el último fallecido fue el año 1991. En relación al tétanos desde 1995 no se notifica un caso de tétano neonatal (1).

El coqueluche antes del año 1940 era la principal causa de morbimortalidad infantil en todos los países del mundo. Actualmente se estima que cerca de 355.000 niños mueren cada año en América (19).

El uso de la vacunas a células enteras contra *Bordetella pertussis*, combinada con toxoíde tetánico y diftérico desde 1940 hasta hoy día, ha producido como resultado, una reducción sustancial de la enfermedad en todo el mundo y en particular en toda América.

La vacuna DPT es una asociación de toxoíde diftérico y tetánico más una suspensión de cultivos de microorganismos en fase I de *B. pertussis* inactivada por formalina o calor y absorbidos en hidróxido o fosfato de aluminio (20).

La importante incidencia de reacciones adversas asociadas a la vacuna anti-pertussis a células enteras, indujo al desarrollo de vacunas con fracciones antigenicas subcelulares o acelulares, dando como resultado una disminución muy significativa en los efectos secundarios (21). Las vacunas acelulares contienen toxoíde pertusinógeno, sin endotoxina o una fracción casi indetectable (lo que la hace menos reactogénica), con uno o más inmunógenos bacterianos como hemaglutinina filamentosa, pertactina o fimbrias tipo 2 ó 3.

Tanto las vacunas a células entera como las acelulares vienen combinadas con la anti-difteria, anti-tetánica, anti-hemophilus influenzae, anti-hepatitis B o polio inyectable (Salk), es a que hay triple acelular (para adultos y adolescentes) cuádruple, quíntuple y sextuple.

La inmunogenicidad de las vacunas acelulares y su eficacia es comparable a las vacunas de células enteras, su ventaja más significativa es su menor reactogenicidad y la posibilidad de usar en niños mayores de siete años, adolescentes e incluso en adultos.

En relación a las complicaciones graves en menores de siete años, cuando se presentan, la revacunación no debe aplicarse nuevamente y estas contraindicaciones son tan válidas para las vacunas de células enteras como las acelulares, y son las siguientes (22):

- Reacción anafiláctica dentro de los tres días post-vacuna
- Encefalopatía no atribuible a otra causa dentro de los siete días post-vacuna
- Enfermedad neurológica progresiva (Ej. convulsiones, síndrome de West, etc.)

Contraindicaciones relativas (possible, tomando precauciones):

- Fiebre >40.5°C dentro de las 48 hrs. pos-vacuna
- Colapso o síndrome de hipotonía-hiporrespiración
- Llanto persistente > de tres horas
- Convulsión febril o afebril

Desde la década de los 90, en diferentes países del mundo, se ha detectado un incremento significativo de casos de coqueluche; es así como en Estados Unidos, el año 1974 se reportaron 1.010 casos demostrados, frente a 11.647 el año 2003. Esto se debe especialmente al aumento significativo de casos en adolescentes y el aumento significativo de portadores (reservorio) en los adultos. Por ello a partir de junio de 2005 se recomienda en ese país, revacunación con vacuna acelular más toxoíde diftérico y tetánico a todo niño entre 11 y 18 años (17).

POLIOMIELITIS

En 1988 la OMS se propuso erradicar la poliomielitis del mundo para el año 2000, sin embargo el último caso de poliomielitis en América ocurrió el año 1991 en Perú; hasta finales del 2003 la transmisión endémica del virus polio ocurría sólo en regiones remotas de tres países, India, Nigeria y Pakistán; se espera la interrupción de la transmisión a nivel mundial para fines del 2006 (23,24). Sin embargo, mientras no haya erradicación mundial de la poliomielitis, existirá el riesgo de nuevos casos producidos por virus salvaje importado, por lo que se hace

necesario mantener elevadas coberturas de vacunación, especialmente en población infantil.

La principal estrategia adoptada por la OMS para la erradicación de la polio se basa en el uso de vacuna oral (OPV), como en ocasiones este virus vacuna puede adquirir características epidémicas y producir en algunos casos poliomielitis paralítica asociada a vacuna (PPAV), los países industrializados, que llevan varios años sin casos de enfermedad por virus salvaje pero sí casos de enfermedad asociada a vacuna, han adoptaron el cambio de vacuna oral (OPV) a vacuna inyectable (IPV) que evita los casos de parálisis post vacuna (24).

La vacunación anti poliomielitis se inició en Chile en 1961 con vacuna inyectable (Salk) y a fines de 1962 se continuó con vacuna oral (Sabin), hasta nuestros días.

Los individuos receptores de OPV excretan cepas vacinales por varias semanas, por lo que una PPAV puede ocurrir no sólo en el vacunado, sino también en contactos, generalmente niños no vacunados, jóvenes o adultos no inmunizados; especial cuidado hay que tener en los contactos que están inmunosuprimidos, por la gravedad de la PPAV que podría tener (25). Se estima el riesgo promedio de PPAV, en Estados Unidos, en un caso por 2,4 millones de dosis, siendo mayor el riesgo en la primera (1/ 750.000 vacunados) (25,26).

El último caso de poliomielitis por virus salvaje en nuestro país se produjo en 1975, siendo el tercer país en el mundo en obtener semejante éxito. El certificado de erradicación lo obtuvimos en 1992. En Chile se han comunicado cuatro casos de PPAV, dos en 1986, otros dos en 1992 y 1997 (27, 28).

Dada la situación epidemiológica actual de la poliomielitis en nuestro país, debería en un futuro próximo considerarse el cambio del esquema de vacunación, de vacuna oral (OPV) por vacuna inyectable (IPV) por el momento es indispensable disponer de vacuna inyectable (IPV) para pacientes inmunosuprimidos o sus contactos.

ANTI-HEMOPHILUS INFLUENZAE TIPO B

Con la introducción al programa de esta vacuna a partir de julio de 1996 en Chile, se ha llegado a la virtual desaparición de las infecciones invasoras causadas por este agente. La preocupación de la aparición de casos clínicos graves por enfermedad invasora por otros serotipos que no sean B o por cepas no capsuladas, después de la introducción al programa de esta vacuna, se ha disipado con el seguimiento del comportamiento epidemiológico de las infecciones por *Hemophilus* spp., en que ello ha resultado excepcionalmente. La efectividad del programa con vacuna anti-*Hemophilus influenzae* tipo b (Hib) ha superado las expectativas basadas en cobertura por la capacidad de disminuir la portación faríngea.

Los casos clínicos de enfermedad invasora por *Hemophilus influenzae* tipo b que se presentan en forma esporádica, en nuestro país se debe en la inmensa mayoría de ellos a programas incompletos o niños no respondedores o inmunosuprimidos.

TRESVÍRICA

La vacuna tresvírica, que contiene virus vivos atenuados de sarampión, rubéola y parotiditis obtuvo su licencia en la década de los 70. En Chile, con el fin de evitar la posible interferencia con anticuerpos maternos circulantes, la vacuna se recomienda a partir del año de vida. Con este esquema la seroconversión para sarampión y parotiditis es 95% y para rubéola 98%. La protección conferida por esta vacuna es duradera y probablemente por toda la vida. En relación a la prevención de rubéola connatal se recomienda un refuerzo en el 1º Año Básico, además cubre probables fallas en la cobertura evitando brotes al aumentar, teóricamente, los susceptibles (19,29).

Por tratarse de una vacuna combinada, resulta difícil identificar el o los antígenos relacionados con efectos secundarios. Manifestaciones como artritis y artralgias se relacionan con vacuna rubéola, la inflamación de las parótidas con la vacuna contra la parotiditis. Entre un 5-15% de los vacunados a los diez días después de la vacuna los niños pueden presentar un cuadro catarral con o sin fiebre y que dura entre dos o tres días. En aproximadamente un 20% de los vacunados presentan exantema atribuible a la vacuna sarampión.

La gran expectativa en relación a vacuna tresvírica, es la asociación en una vacuna con antígenos de vacuna anti-varicela, lo que a futuro será la vacuna cuadrivírica.

VACUNAS COMBINADAS

Existe la tendencia universal de asociar en una sola vacuna la mayor cantidad de antígenos posible, sin que haya un aumento en la reactividad y se mantenga inalterado su efecto inmunizante o en el mejor de los casos se potencie.

Es así como existen vacunas DPT acelulares o a células completas combinadas con IPV, Hib y HB, llamada séxtuple y recientemente la aparición de la séxtuple combinada con antimeningocócica C (Men C) (31). Finalmente hay que destacar que los logros de los programas PAI son evidentes e indiscutibles, destacando la disminución muy significativa de la morbilidad infantil, la erradicación de enfermedades, el control de otras y en vías de eliminación de muchas que hasta hace pocos años parecía un imposible.

BIBLIOGRAFÍA

1/ VALENZUELA B., M. TERESA. Desarrollo y futuro del Programa Ampliado de Inmunizaciones en Chile. Rev. chil. infectol., 2001, vol.18 supl.1, p.31-36. ISSN 0716-1018.

2/ World Health Organization. World health report 2003: Global Tuberculosis control. Génova: WHO/CDS/TB, 2003

3/ CDC. Reported tuberculosis in the United States, 2004. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, CDC; 2005

- 4/** CDC: Trends in tuberculosis mobility-United Stated, 2004 MMWR 2005; 54: 245-9.
- 5/** OPS. Evaluación epidemiológica de la tuberculosis. Tendencia en algunos países de las Américas. Bol. Epidemiol. 2001; 8:1-5.
- 6/** Ministerio de Salud de Chile. www.minsal.cl: DEIS. 2006.
- 7/** Colditz Ca, Berkey Cs, Mosteller F et al; The efficacy of Bacillus Calmette-Guérin vaccination of new-borns and infants in the prevention of tuberculosis: meta-analyses of the published literature. Pediatrics 1995; 96: 29-35.
- 8/** Anupam S, Surjit S, Jatinder G, Sirinivasa R, Meera S. The natural course of nonsuppurative of Calmette and Guérin bacillus lymphadenitis. Pediatric Infect Dis J 2002; 21: 446-48.
- 9/** Milstien Jb, Gibson Jj. Quality control of BCG vaccine by WHO: a review of factor that may influence vaccine effectiveness and safety. Bull World Health Organ 1990; 68: 93-108.
- 10/** Colditz Ca, Brewer T, Berkey Cs, Mosteller F, et al ; Efficacy of BCG in the prevention of tuberculosis: meta-analyses of the published literature. JAMA 1994; 171: 698-702.
- 11/** Castro-rodriguez Ja, Gonzalesr, Girardi G. Osteítis caused by bacille Calmette-Guérin vaccination: an emergent problem in Chile? Int J Tuberc Lung Dis. 1997; 1(5): 417-21.
- 12/** Casanova Jl, Jouanguy E. Immunological condition of children with BCG disseminated infection. Lancet 1995; 436-581.
- 13/** PAI M, RILEY LW, COLFORD JM Jr. Interferon-g assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. Lancet Infect Dis 2004; 4:761-76.
- 14/** Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, et al. Specific detection of tuberculosis infection: an interferon-g-based assay using new antigens. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170:59-64.
- 15/** CDC: Guidelines for using the QuantiFERON-TB® test. MMWR 2003, 52 (Nº RR-2): 15-8.
- 16/** Immunization Action Coalition. Hepatitis B prevention mandates. St. Paul, MN: Immunization Action Coalition; 2005. Available at: <http://www.iammune.org/laws/hepb.htm>.
- 17/** CDC: National, State, and Urban area vaccination coverage among children age 19-35 months – USA. 2004. MMWR 2005; 54: 717-2.
- 18/** Hadler Sc, De Monzón Ma, Rivero D, et al; Effect of timing of hepatitis B vaccine doses on response to vaccine in Yucpa Indians. Vaccine 1989; 7: 106-110.
- 19/** Tregnaghi Mw, Ceballos A, De Aristegui J, Martin P A, et al. Manual de Vacunas de Latinoamerica, OPS y S.I.L.P.E; Editorial RR Donnelley Moore; Edición 2005.
- 20/** Jenkinson D. Duration of effectiveness of pertussis vaccine: evidence from a 10-year community study. B.M.J. 1988; 296: 612--4.
- 21/** Edwards KE, Decker MD. Pertussis vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. Vaccines. Philadelphia, PA: WB Saunders; 2004: 471-528.
- 22/** Tanaka M, Vitek CR, Pascual FB, Bisgard KM, Tate JE, Murphy TV. Trends in pertussis among infants in the United States, 1980–1999. JAMA 2003; 22:2968-75.
- 23/** CDC. Global Polio Eradication Initiative Strategic Plan, 2004. MMWR 2004; 53: 107-108.
- 24/** Wright P F, Kim-Farley RJ, De Cuadros CA; et al; Strategies for the global eradication of poliomyelitis by the year 2000. NEJM 1991; 325: 1774-9.
- 25/** Gold R. Current polio vaccines: safety and efficacy. Infect Med (suppl.) 1996; 34-42.
- 26/** Plotkin S A; Developed countries should use inactivated polio vaccine for the prevention of poliomyelitis. Rev Med Virol 1997; 7: 75-81.
- 27/** Chavez A P; Norambuena X, Gonzales J, et al. Poliomielitis paralítica asociada a vacuna. Presentación de dos casos, Rev Chile infect 1999, 16(2): 127-132.
- 28/** Gonzales E, Cordero J. Poliomielitis asociada a vacuna: dos casos clínicos. Rev Méd. Chile 1988; 116: 461-4.
- 29/** Pickering L, Baker C, Overturf G Prober C. Red Book: Enfermedades Infecciosas en Pediatría: Informe del Comité de Enfermedades Infecciosas de la American Academy of Pediatrics Editorial Médica Panamericana 26th ed. 2003.
- 30/** POTIN S, Marcela y VALENCIA B, M. Alicia. Vacunación del niño prematuro: Un tema a veces olvidado. Rev. chil. infectol., dic. 2005, vol.22, no.4, p.339-344. ISSN 0716-1018.
- 31/** Tejedor, J C, Moro M, Ruiz-Contrera J et al. Inmunogenicity and Reactogenicity of primary immunization with Hexavalente DPT acelular HB, IPV, Hib y MenC. Pediatr Infect Dis J 2006; 25: 713-20.