

VACUNAS CONTRA NEUMOCOCO

PIO LOPEZ.M.D

.

Director programa de especializacion en

infectologia pediatrica Univalle. HUV.

CEIP. Centro de Estudios en Infectologia Pediatrica.

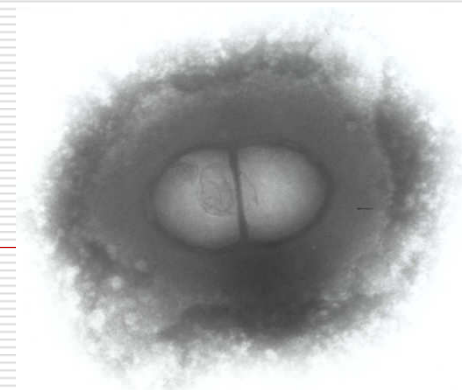
Cali

PIO LOPEZ

- ☐ Investigador Principal en Colombia del Proyecto Compas. (GSK).
 - ☐ Ponente en eventos científicos patrocinados por:
 - ☐ GlaxoSmith Kline.
 - ☐ Bristol Meyer Squibb
 - ☐ Wyeth
 - ☐ Sanofi Aventis.
 - ☐ Merck Colombia.
 - ☐ Shering
 - ☐ Novartis
-

Streptococcus Pneumoniae

- **Cápsula:** Es el principal **factor** de virulencia; la estructura química de los polisacáridos que componen la cápsula configura su distinto comportamiento antigénico y permite su clasificación en 91 serotipos



Streptococcus pneumoniae

Factores de virulencia

POLISACÁRIDO CAPSULAR*

- Esencial para virulencia
- Antifagocítico
- ACS contra PC los más
- Protectores contra neumococo

POLISACÁRIDO DE PARED

- Induce inflamación
- Unión a receptores del **PAF** en endotelio activado



AUTOLISINA

- Lisa la pared
- Esencial para liberación de neumolisina

NEUMOLISINA

- Toxina intracitoplasmática
- Tóxica para muchas células
- Activa complemento

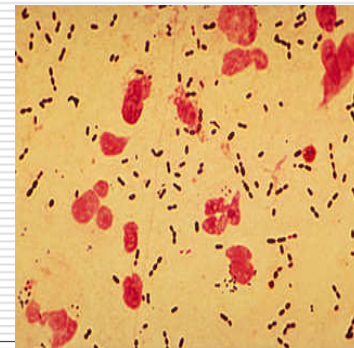
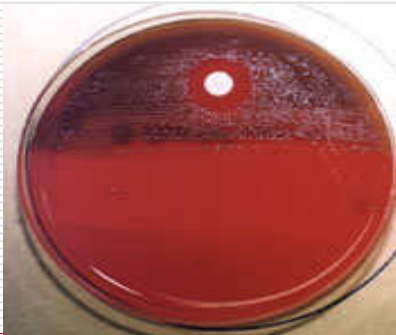
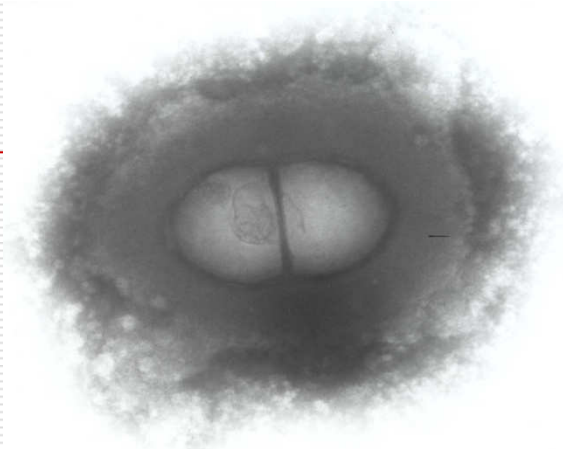
PROTEINA A DE SUPERFICIE *pspA*

- Inmunogénicas
- Esenciales para virulencia

STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE

(neumococo)

- 91 serotipos capsulares en ~45 serogrupos
- Una minoría de serotipos (~15) causa la mayoría de infecciones invasoras



Muertes por Infección Neumocócica

- ❑ ~ 1.6 millones de personas mueren cada año de Neumonía o Meningitis
- ❑ 700.000 a 1 millón de estas muertes niños < 5 años
- ❑ 61% de las muertes en Asia y Africa
- ❑ Muertes por neumococo ocupan la primera causa de muertes prevenibles por vacuna < 5 años

11% de TODAS las muertes en niños son atribuibles al NEUMOCOCO

WHO. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization
—WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2007; **82**: 93–104.



Muertes Inmunoprevenibles en Niños <5 Años en las Americas

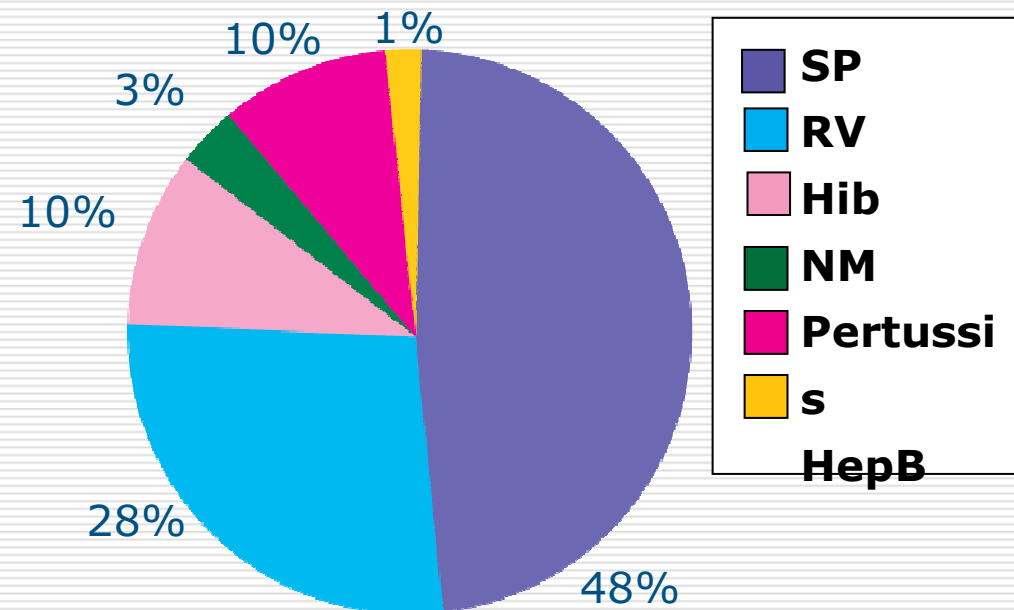
- 20,200 muertes son atribuidas a neumococo

■ **Neumonía**
~16,960

■ **Meningitis ~3,220**

- Casi la mitad de muertes inmunoprevenibles son causadas por neumococo.
- **En Latinoamérica mueren 2.25 niños cada hora por enfermedad neumocócica**

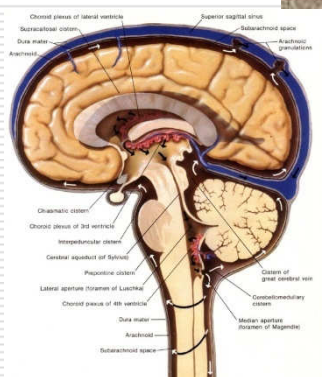
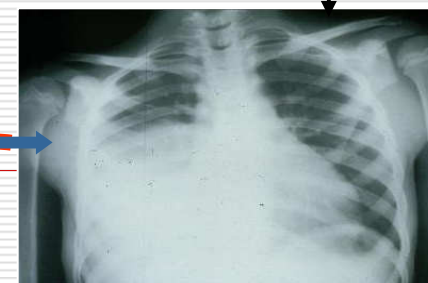
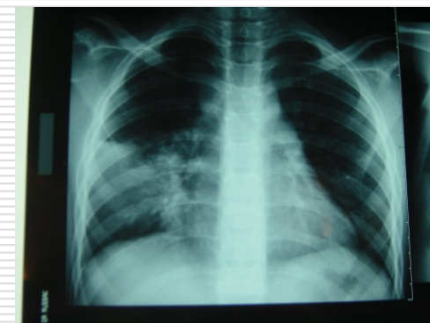
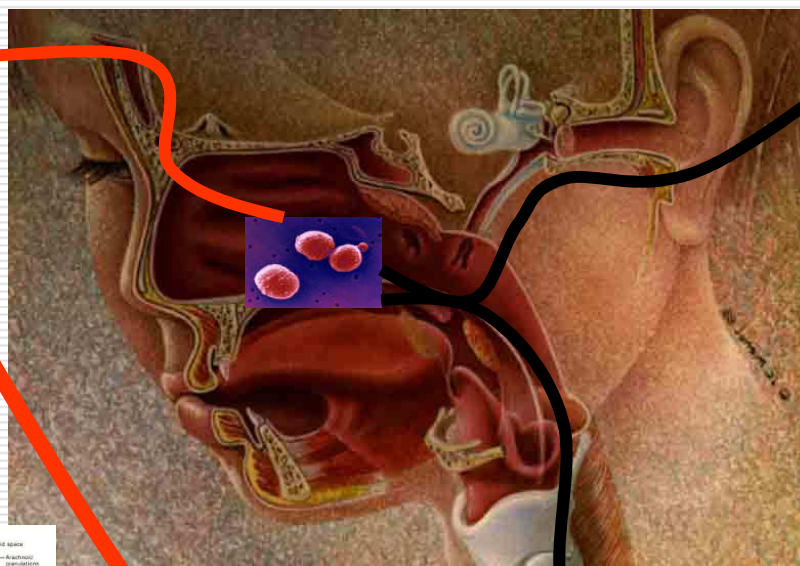
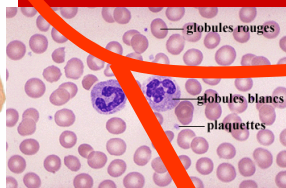
Muertes Inmunoprevenibles en Latinoamérica



En Colombia mueren 3 a 4 niños < de 5 años cada día por enfermedad neumocócica



-
- A diagram of the human circulatory system. The heart is shown in the center, with red arteries branching out to the body and blue veins returning blood to the heart. A red arrow points from the heart to the lungs, and a blue arrow points from the lungs to the heart.

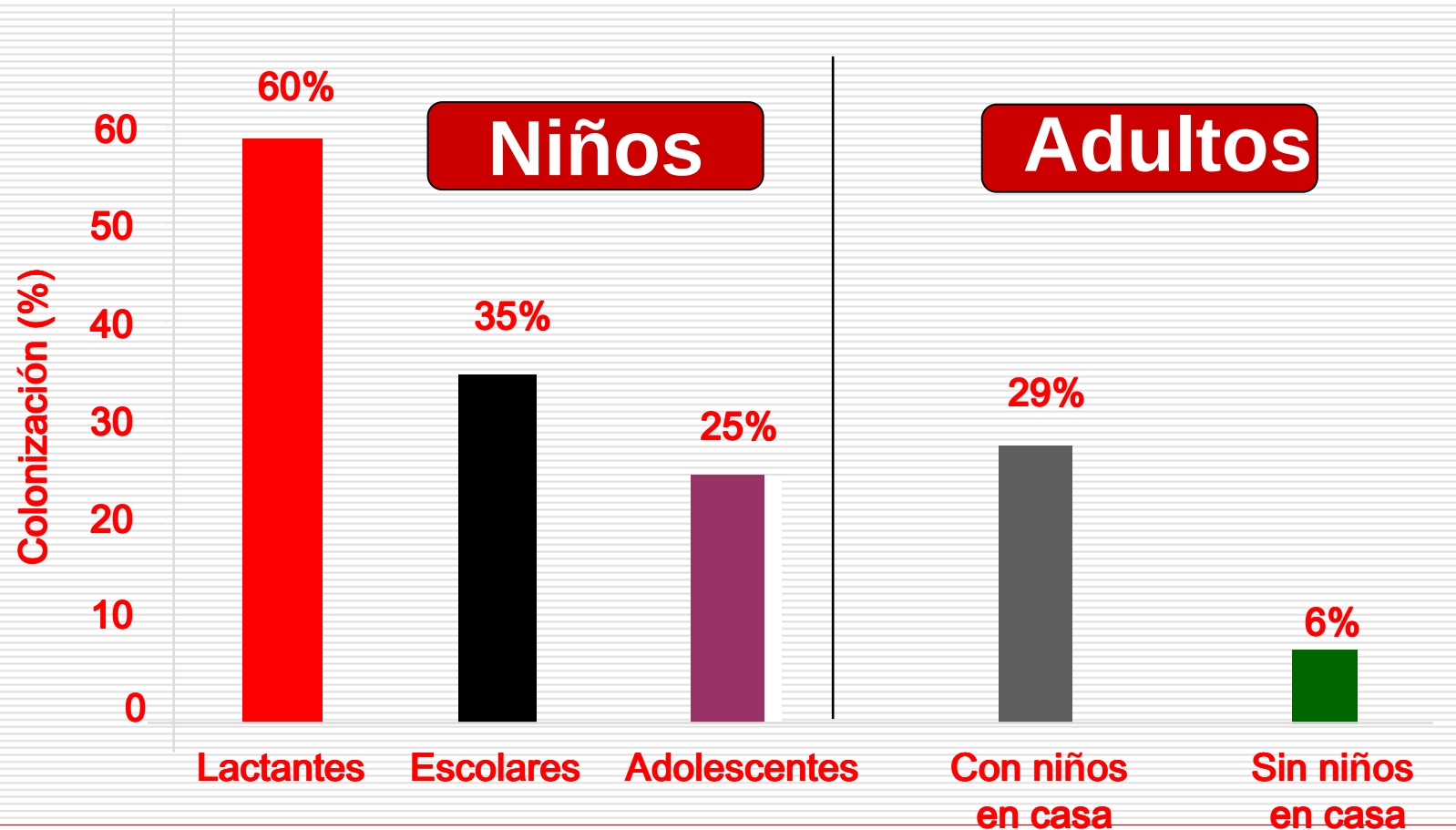


BHE
BHE

Invasión Directa

Infección Hematológica

Portación Nasofaríngea del *S. pneumoniae* en Niños y Adultos*

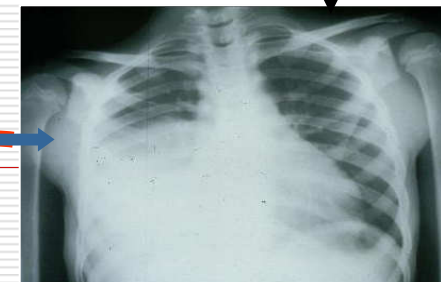
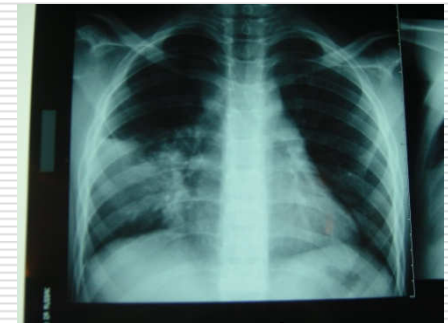
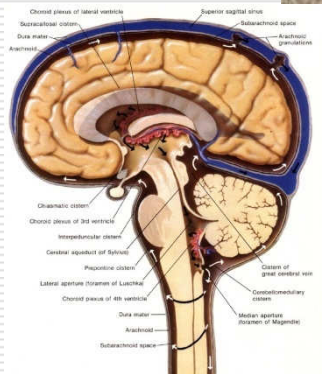
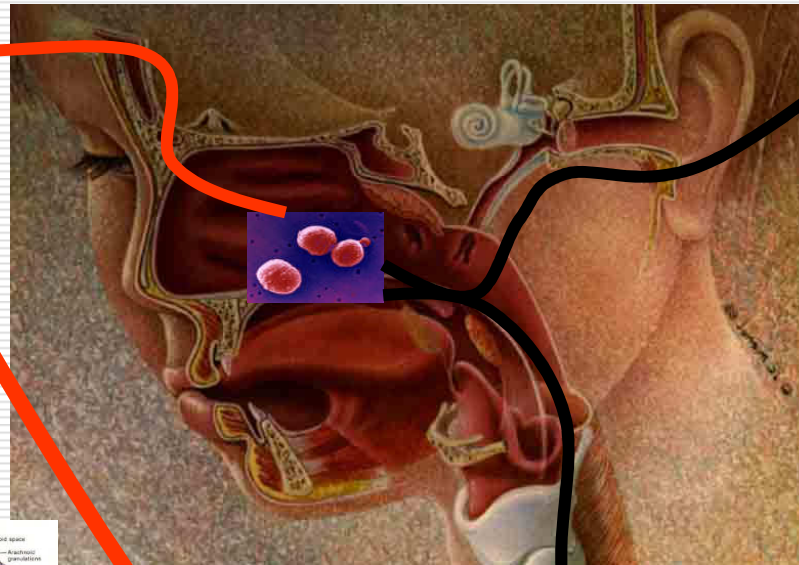
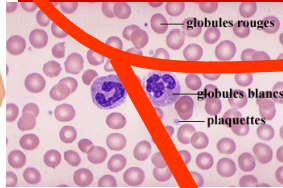
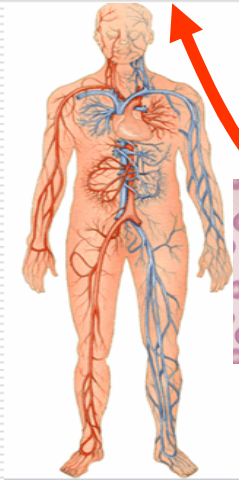
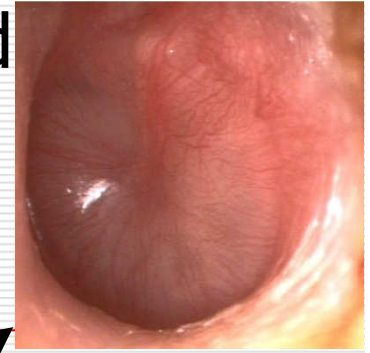


*promedios tomados de más de 30 estudios en el mundo

Lancet Infect Dis 2004; 4:144; J Antimicrob Chemother 2002; 50:S2, 59-73

Fisiopatología de la Enfermedad Neumocócica

- No existe infección neumocócica sin colonización nasofaríngea previa



BHE
BHE

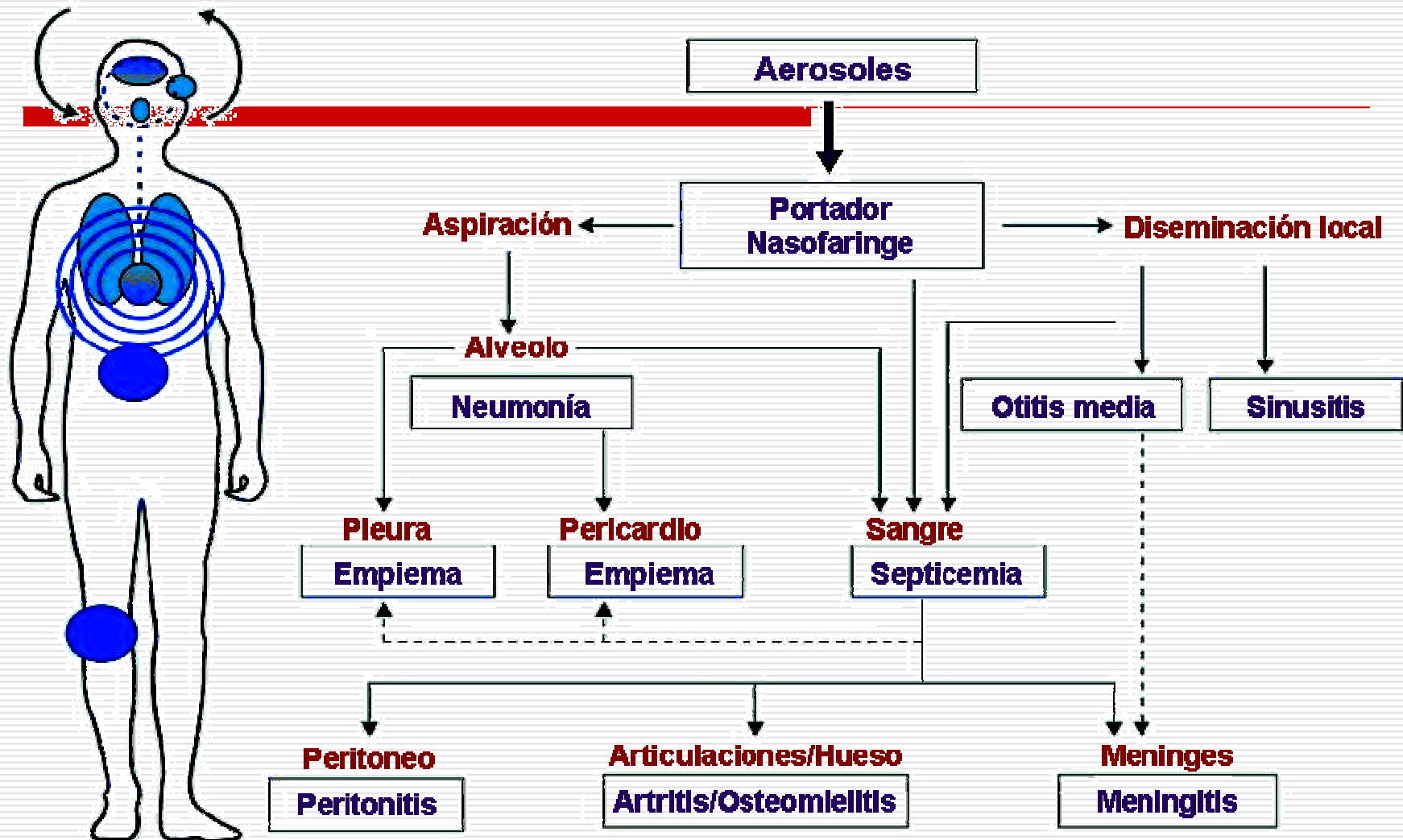


**Invasión
Directa**

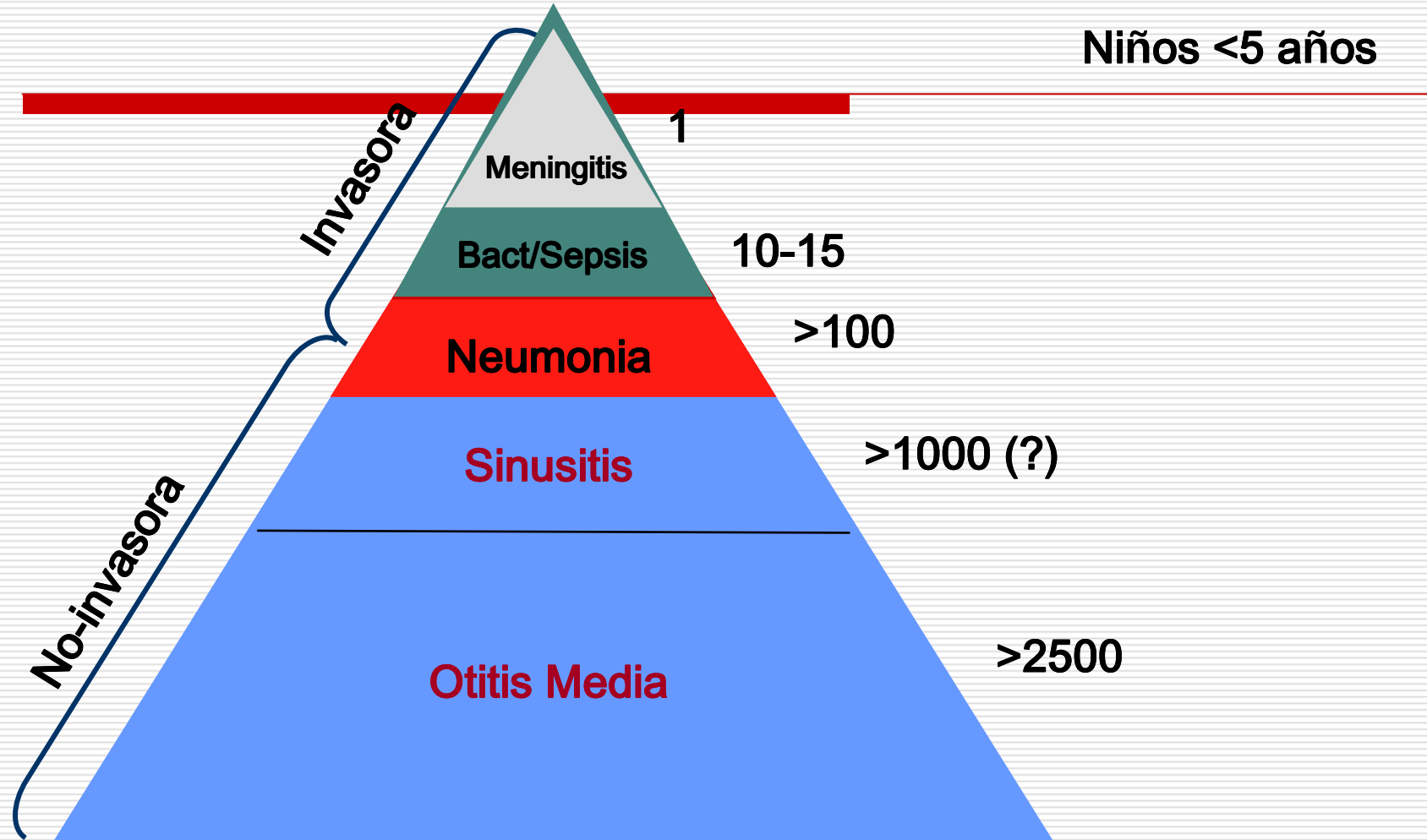


**Infección
Hematógena**

Fisiopatología



*Carga de Enfermedad Neumocócica**



*Estimaciones (Pediatrics 2000;106:637-76; Am J Managed Care 1999; 5:S971)



VACUNAS CONTRA NEUMOCOCO



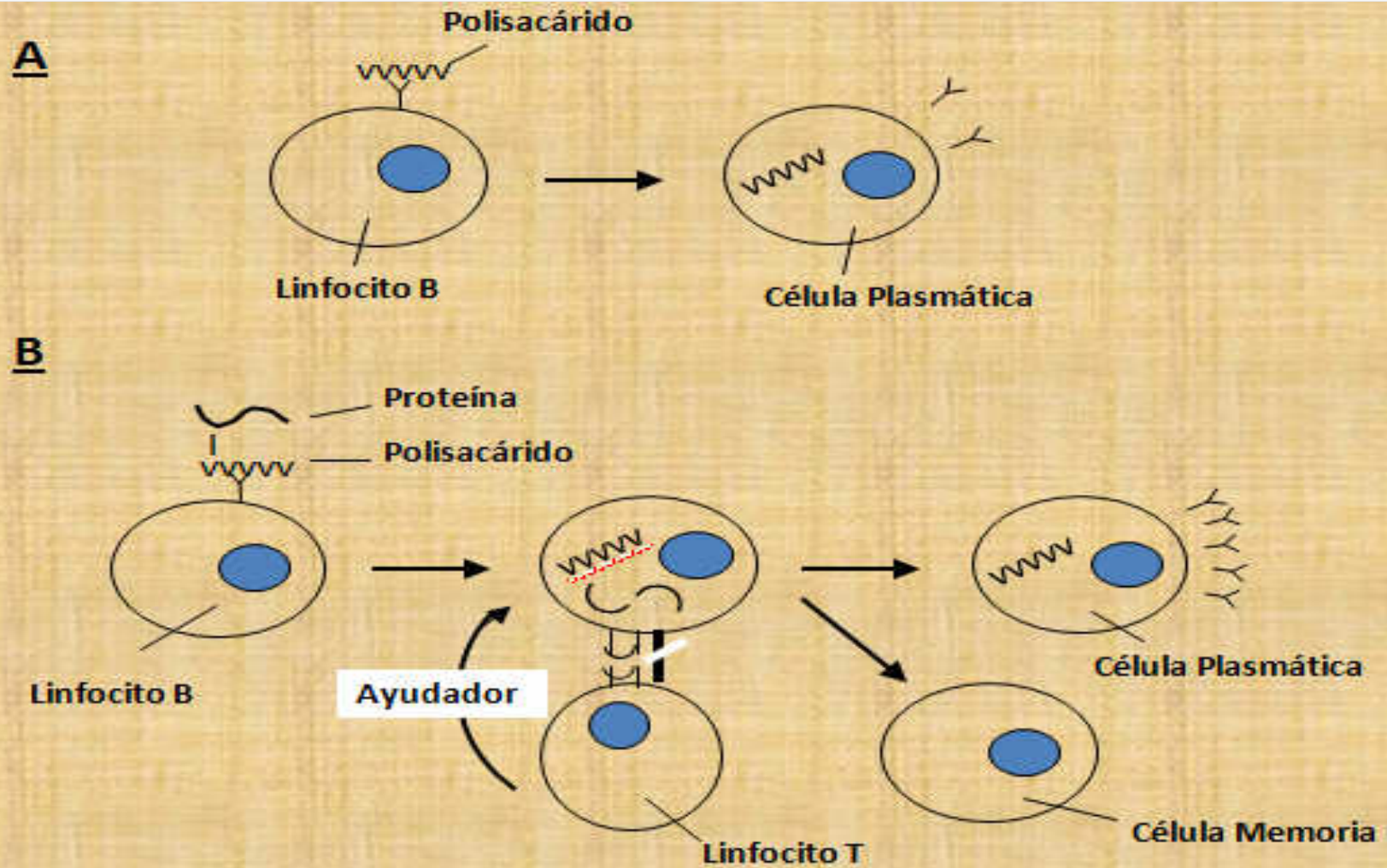
Meta de la vacuna ideal...

- ☐ Proteja niños contra formas clínicas de enfermedad neumocócica
 - Bacteriemia/Sepsis/Meningitis
 - Neumonía
 - Otitis Media Aguda/Sinusitis
 - ☐ Pueda incorporarse al calendario de inmunización infantil
 - ☐ Cubra serotipos circulantes en todas las áreas geográficas
 - ☐ Cubra serotipos involucrados en pacientes de diferentes edades
 - ☐ Cubra serotipos más virulentos y resistentes
 - ☐ Ejercer un gran efecto "rebaño"
 - ☐ No induzca enfermedad de "reemplazo"
 - ☐ Sea segura y barata
-

VACUNA POLISACÁRIDA DE 23 SERTIPOS

- 23 serotipos responsables de > 90% de enfermedad invasora en niños y adultos
- Recomendada en niños y adultos de alto riesgo para enfermedad neumocócica severa
- No inmunogénica en niños menores de 2 años
-
- No reduce portación nasofaríngea
- Fenómeno de hipo-respuesta inmunológica

VACUNAS CONJUGADAS



Vacunas Neumocócicas Conjugadas

PCV7

4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F

CRM197

PHiD-CV

4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F

1, 5, 7F

NTHi proteina
D

T

D

NTHi proteina D

PCV13

4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F

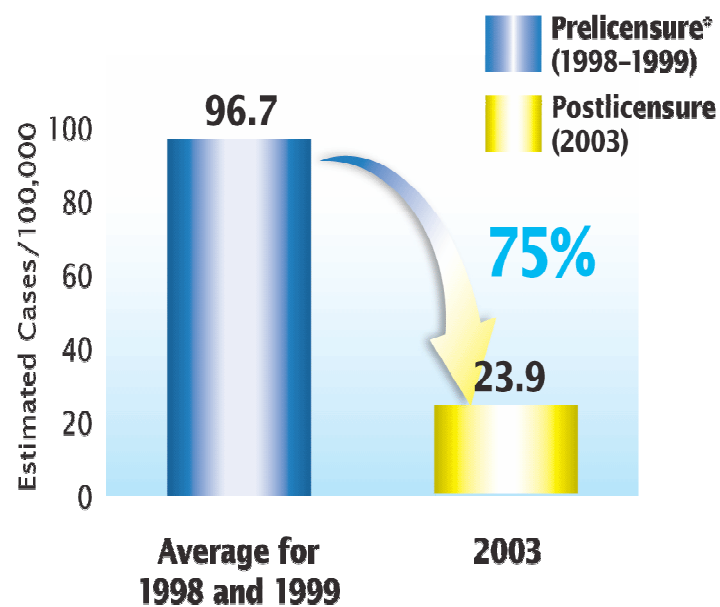
1, 5, 7F

3, 6A, 19A

CRM197

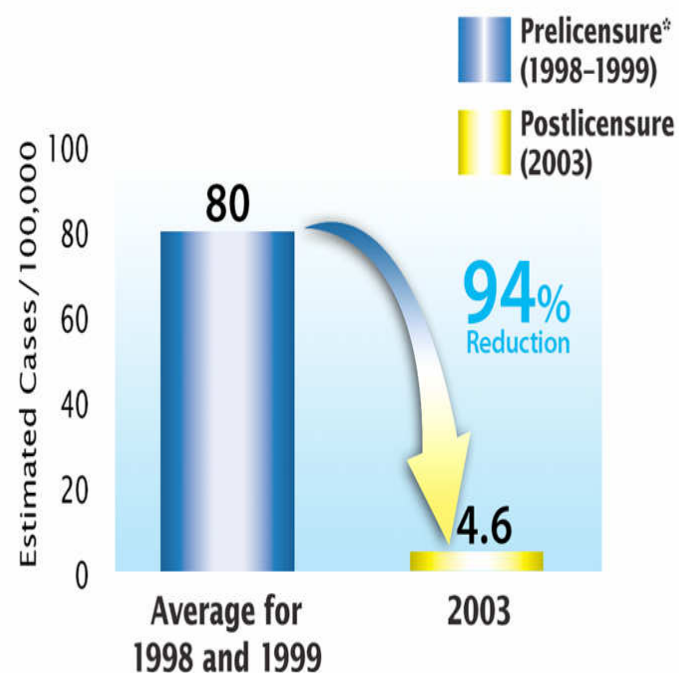
Impacto en la Incidencia de Enfermedad Invasiva < 5 años USA

Serotipos vacunales y no vacunales



* Prevenar was licensed in the US in 2000.
CDC. MMWR 2005;54(36):893-7.

Serotipos vacunales

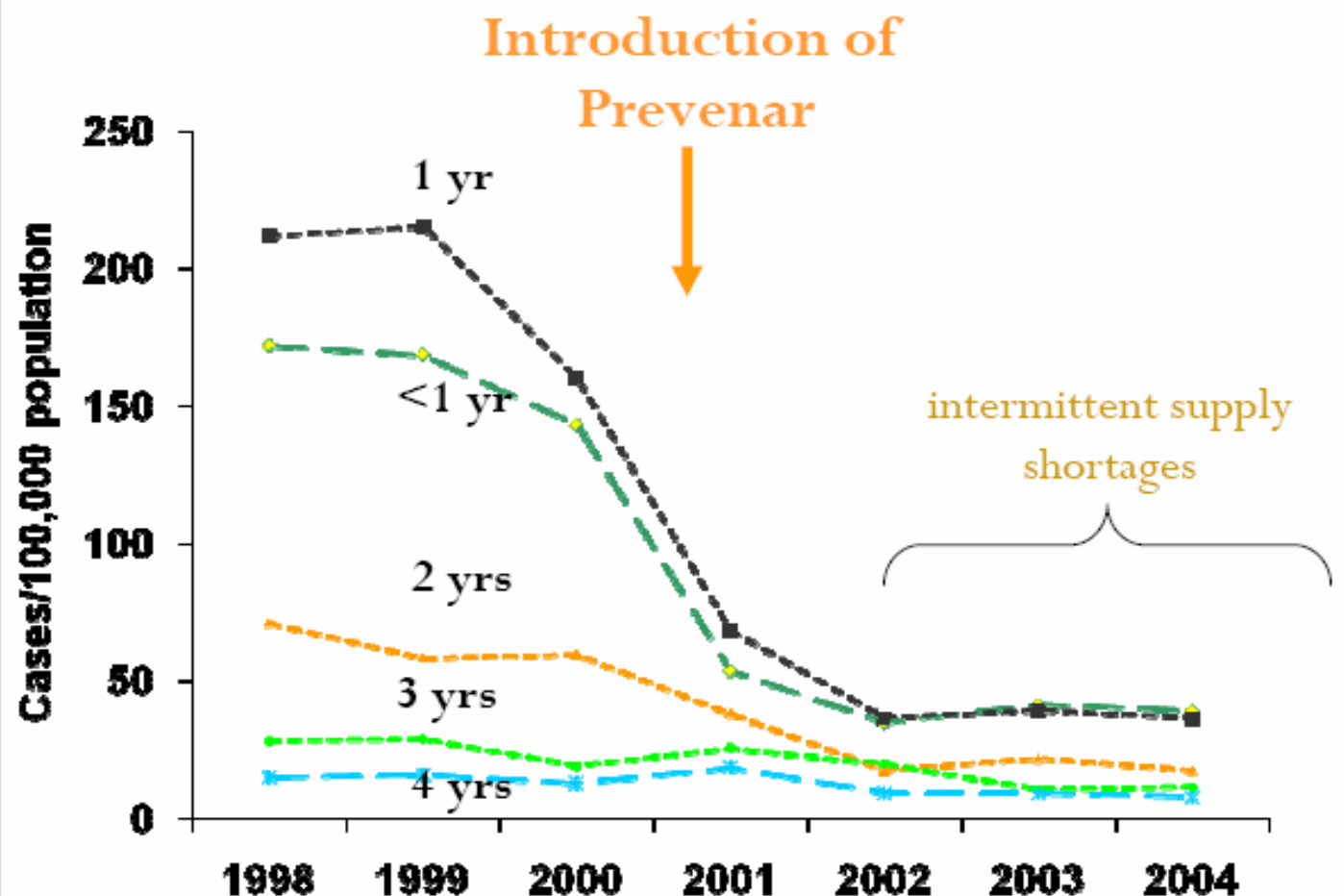


**Vacuna PCV7 introducida en
2000**

CDC. MMWR. 2005; 54(No. 36): 893-897.

Efectividad de Prevenar™ (VNC7) en niños <5 años
Tasa de enfermedad neumocócica invasiva (ENI)
US, 1998-2004

: **98%**



2004 vs baseline

- 77% (<1 yr)
- 83% (1 yr)
- 73% (2 yr)
- 61% (3 yr)
- 49% (4 yr)

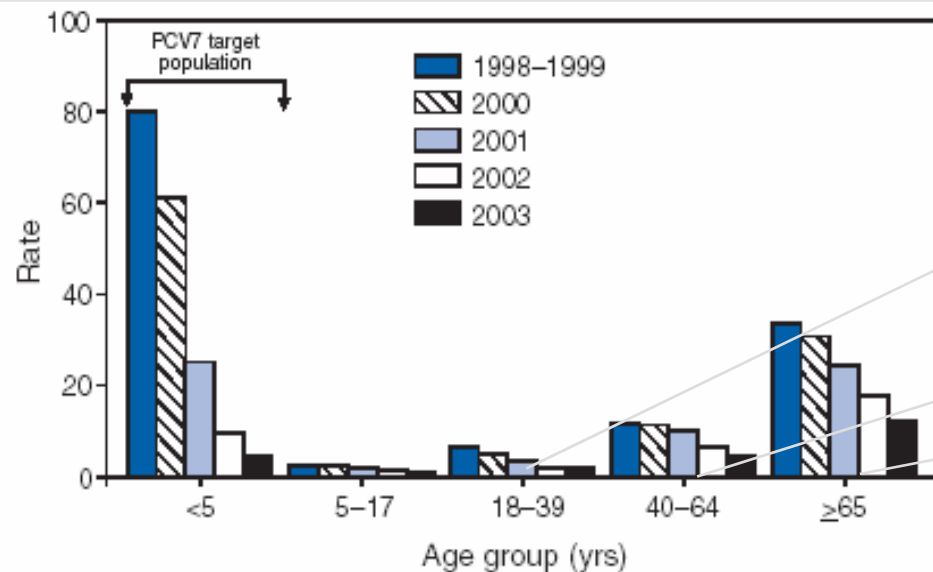
PCV7: 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (Wyeth) given

@ 2,4,6 mos + booster;

Source: C. Whitney, CDC

Efecto "Rebaño" (Inmunidad comunitaria)

Se observó este efecto en
niños y adultos



* Per 100,000 population.

† For each age group, the decrease in VT IPD rate for 2003 compared with the 1998-1999 baseline is statistically significant ($p < 0.05$).

-41%

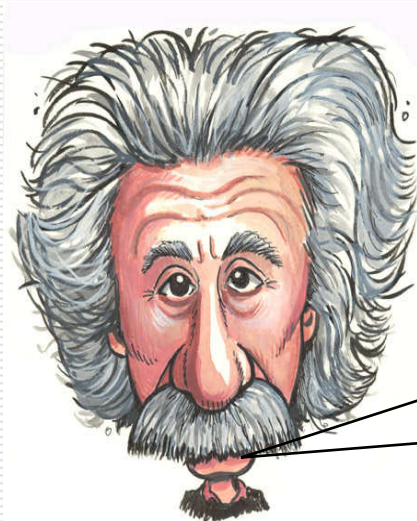
-20%

-31%

**JAMA 294;294 ; 2043 -
51;2005**

MMWR 2005;56:893-7

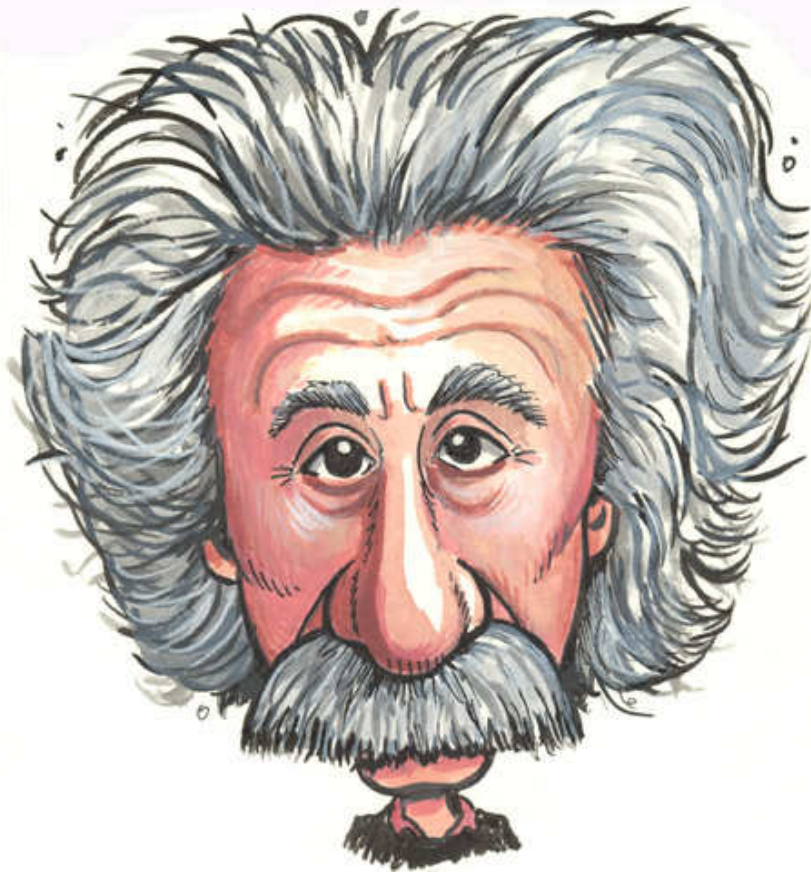
Cambios en ENI 1998-99 a 2003



**Efectivamente
!!
Sin
embargo...**

**PCV7 ha logrado un
gran impacto en
aquellos lugares donde
se ha usado
masivamente!!!**





***... Todavía
tenemos
desafíos
pendientes!***

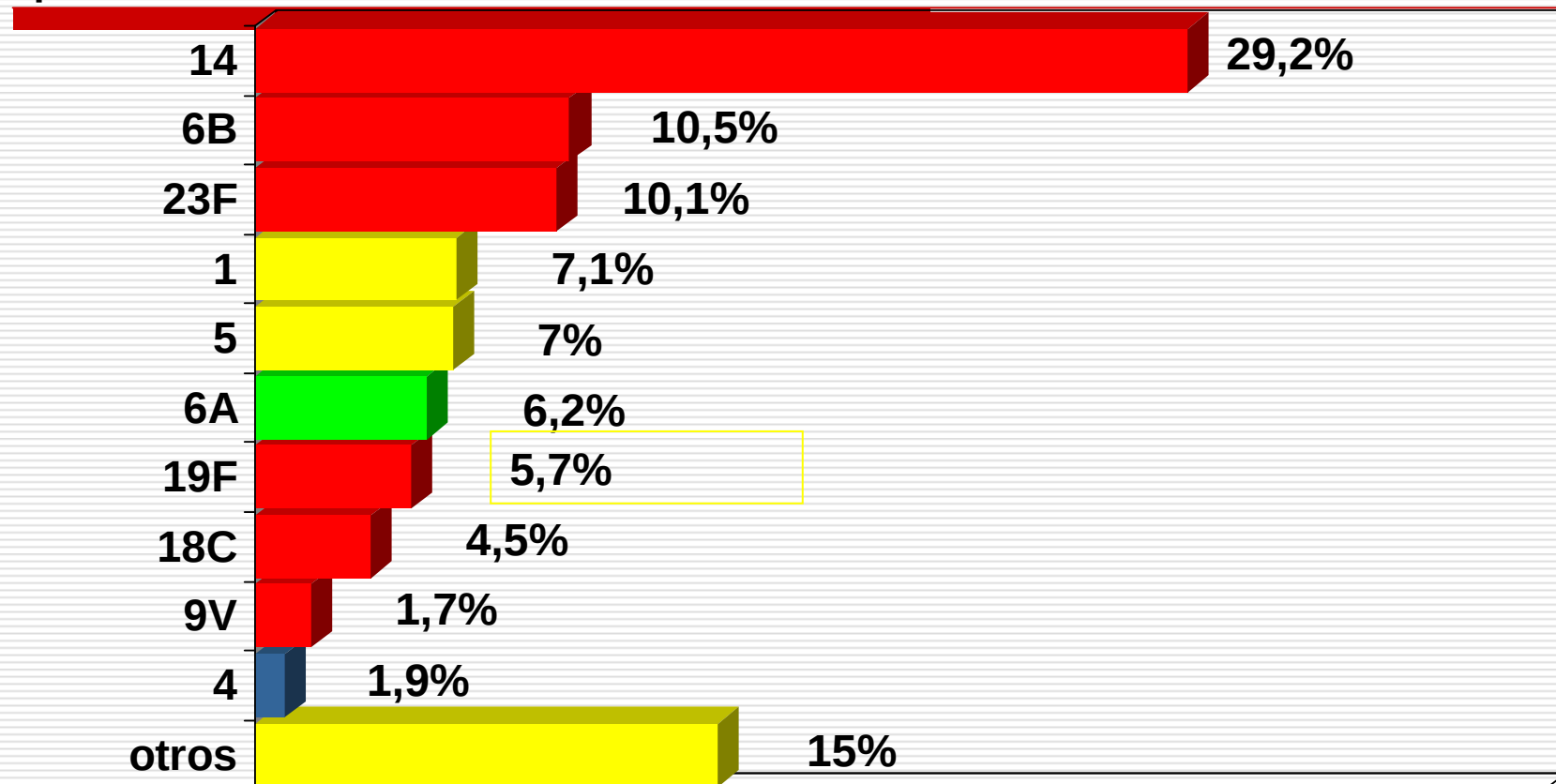
Cobertura de Vacuna la neumocócica heptavalente en algunos países de la Región de las Américas, niños < 6 años de edad





Distribución de Serotipos en < 5 años

Tipos
capsulares



Incluidos en vacuna



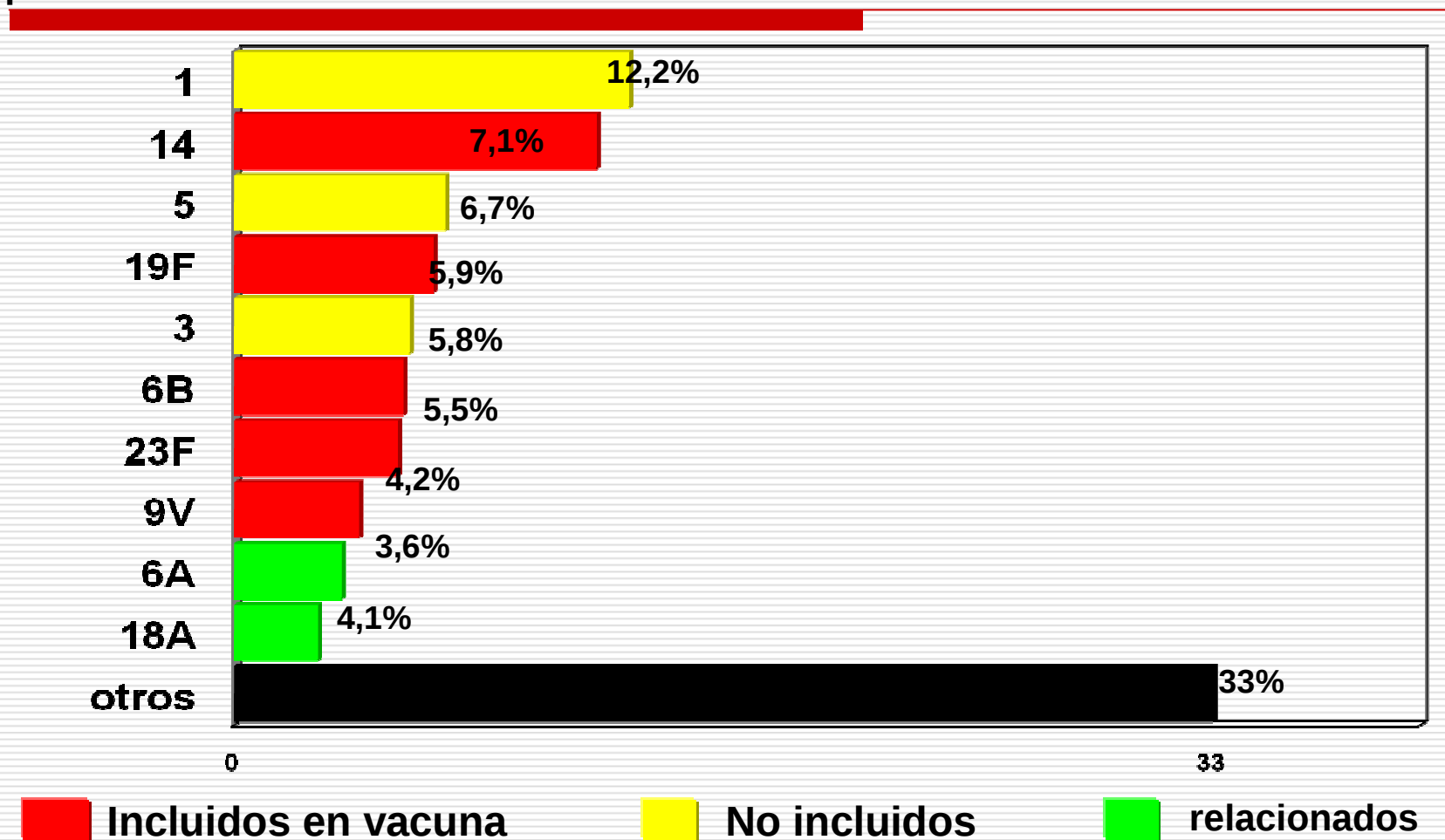
No incluidos

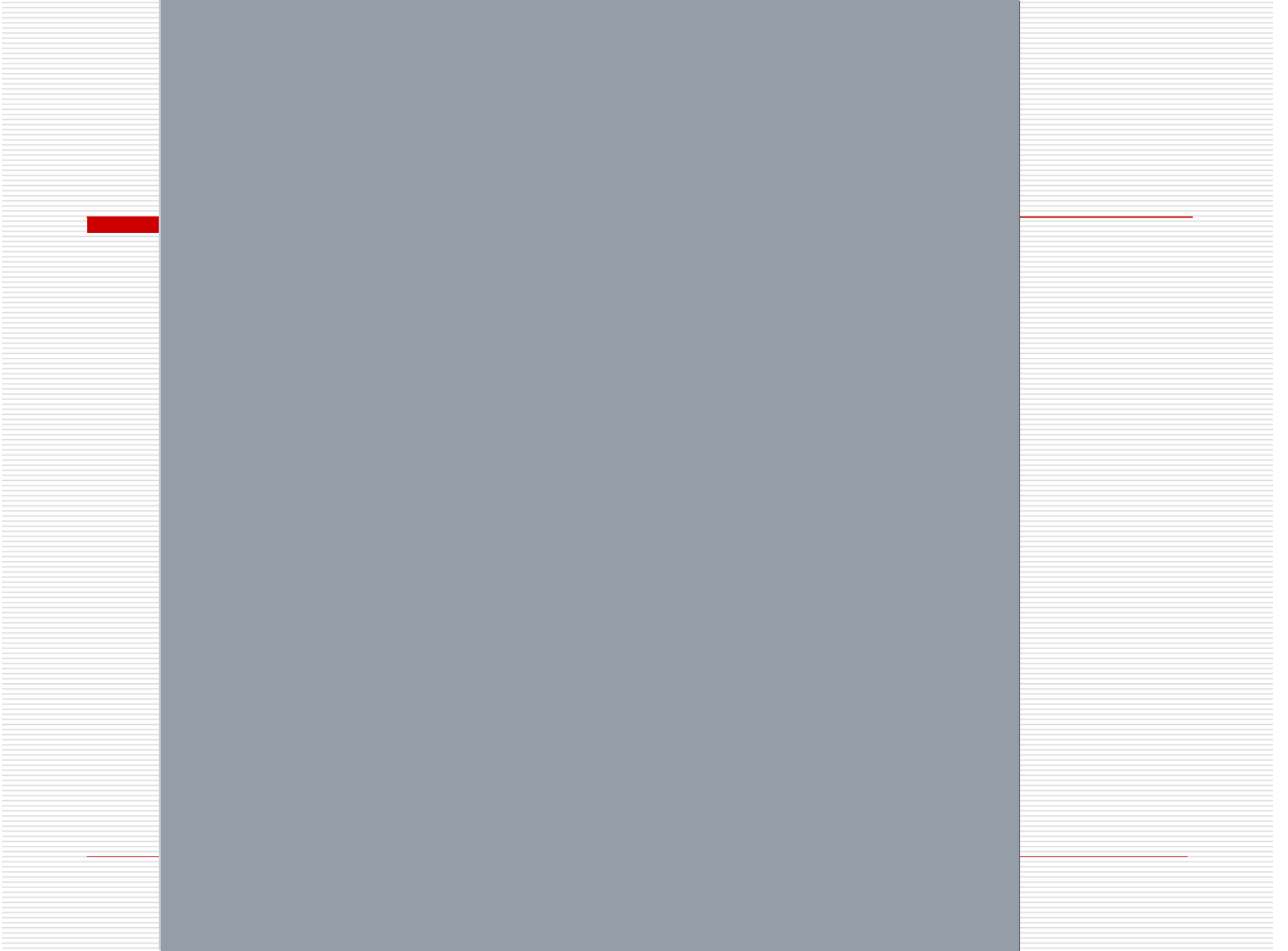


relacionados

Distribución de Serotipos en > 5 años

Tipos
capsulares







-
- ❑ La prevalencia de colonización nasofaringea de neumococo disminuyó de 55.7%(137/246) en no vacunados a 44.2%(87/197) ($p=0.01$) en niños vacunados.
 - ❑ La proporción de niños portadores de serotipos incluidos en PCV7 disminuyó de 23.6% (58/246) a 7.6% (15/197)($p<0.001$).
 - ❑ La disminución en la portación de los serotipos vacunales fue balanceada por un incremento en la proporción de serotipos no incluidos en la vacuna heptavalente: Serotipos 15A,15B,15C 11A y 35B
 - ❑ En relación con enfermedad invasiva los serotipos incluidos en la vacuna disminuyeron de 69.1% (235/340) en los años 2005-2009 a 38.0% (32/84) en los años 2010/2011 ($p<0.001$)
 - ❑ La resistencia a la penicilina en cepas productoras de enfermedad invasiva disminuyó de 41.1% en la época pre vacunación a 14.2 en el periodo post vacunación

VACCINE 31 (2013)

VACUNA DECAVALENTE

PHiD-CV

4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F

1, 5, 7F

NTHi proteina D

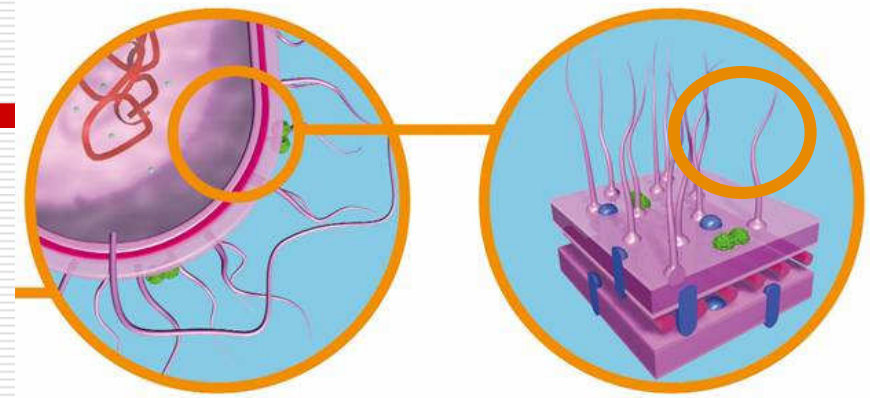
T

D

NTHi proteina D

Proteína D

- 42 kDa.
- Lipoproteína (LPD).
- Expuesta a la membrana celular.
- Enzima.
 - Fosfodiesterasa de glicerofosfodiéster.



- Expresada en todas las cepas estudiadas de *H. influenzae* no tipificable.¹
- Genéticamente estable entre cepas (~ 700 cepas de Hi).² ADN (97,5%) y secuencia proteica (98,3%).

La Proteína D de NTHi está expuesta a la superficie celular

Janson H et al. Infect Immun 1994

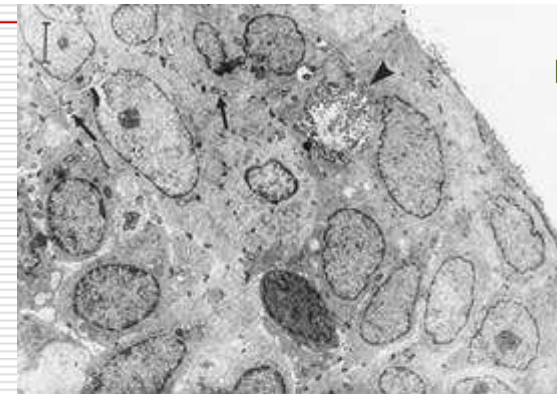
1. Akkoyunlu M et al. *Inf Immun.* 1991; 2. Forsgren A, et al., *Clin Infect Dis* 2008; 3. V. Bouchet 2007 ISRAOM-Tampa,US;

Proteína D

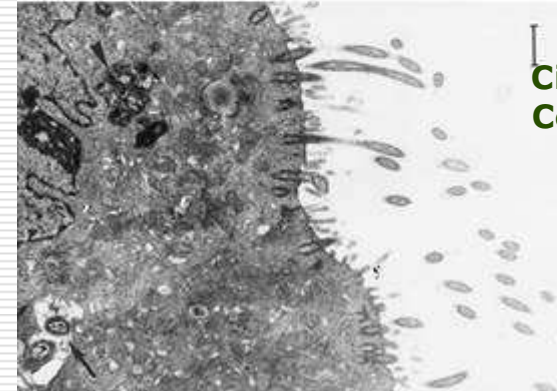
Rol en la patogénesis de NTHi (3)

La Proteína D facilita la infección con NTHi

- Contribuye al daño y a la inhibición del movimiento ciliar de las células epiteliales del huesped.¹
- Disminuye la depuración bacteriana de los pulmones y del oído medio.^{2,3}



**Pérdida ciliar
NTHi tipo
silvestre**



**Cilios intactos
Cepa mutante
a la que
le falta
Proteína D**

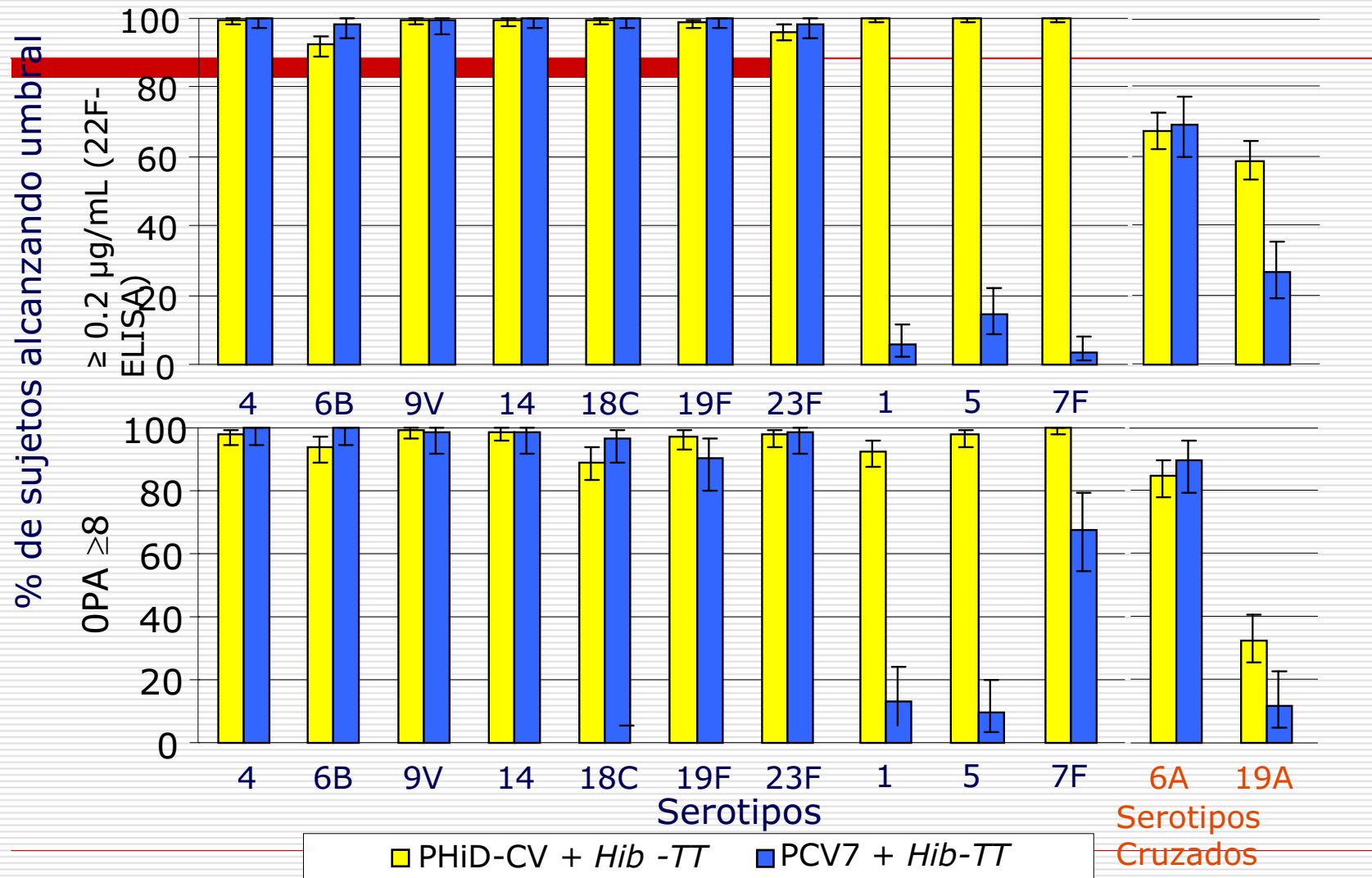
La Proteína D es un factor de virulencia

Microscopía electronica de cultivo de adenoides humana 48 horas después de la inoculación con NTHi

1. Janson et al. *J Infect Dis* 1999; 2. Poolman Vaccine 2001;
3. Bakaletz LO et al. *Inf Immun.* 1999

INMUNOGENICIDAD POST-DOSIS 3

PHiD-CV vs PCV7 (Corea del Sur)

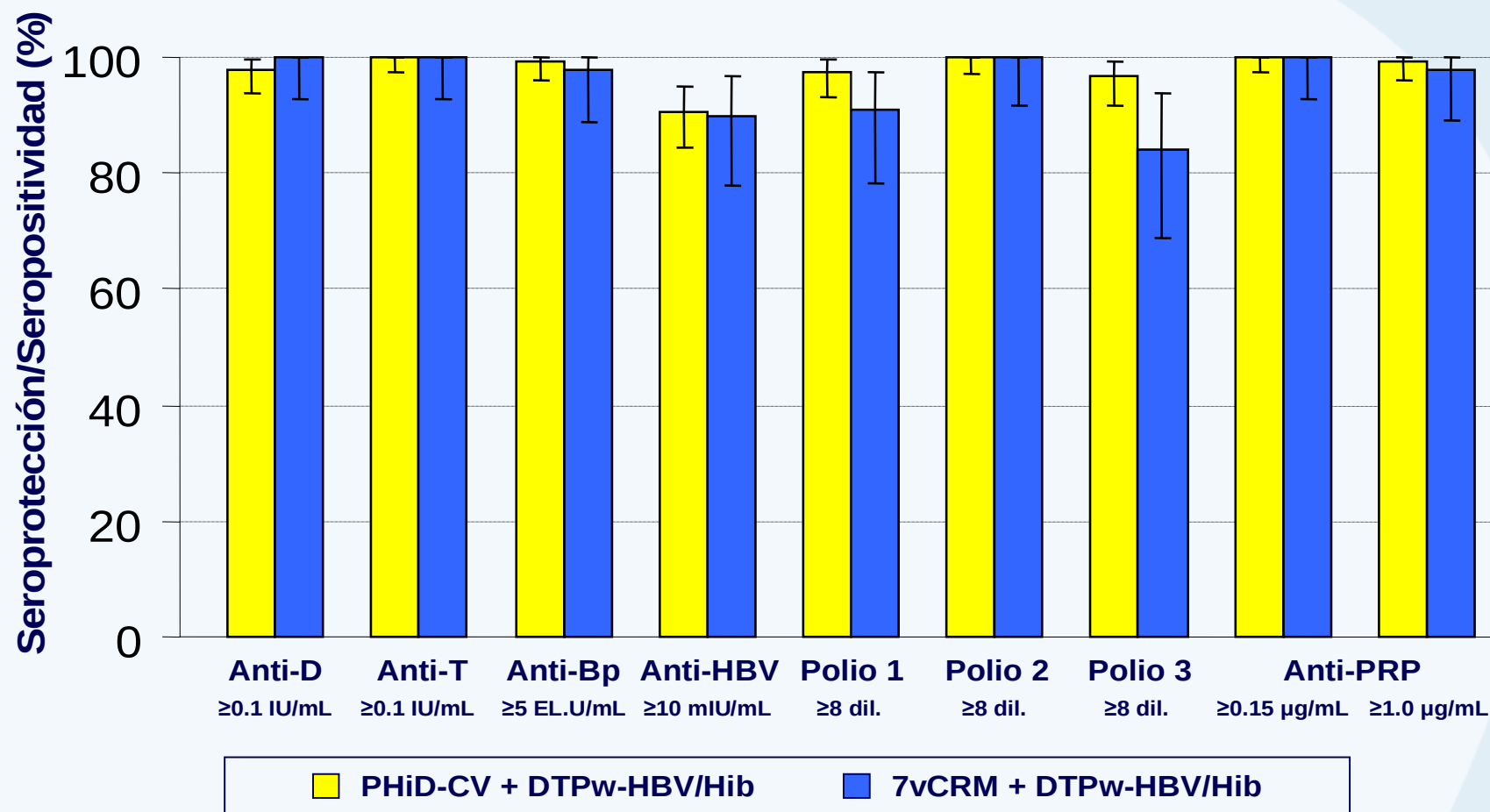


Study 10PN-PD-DIT-036 (NCT00680914)

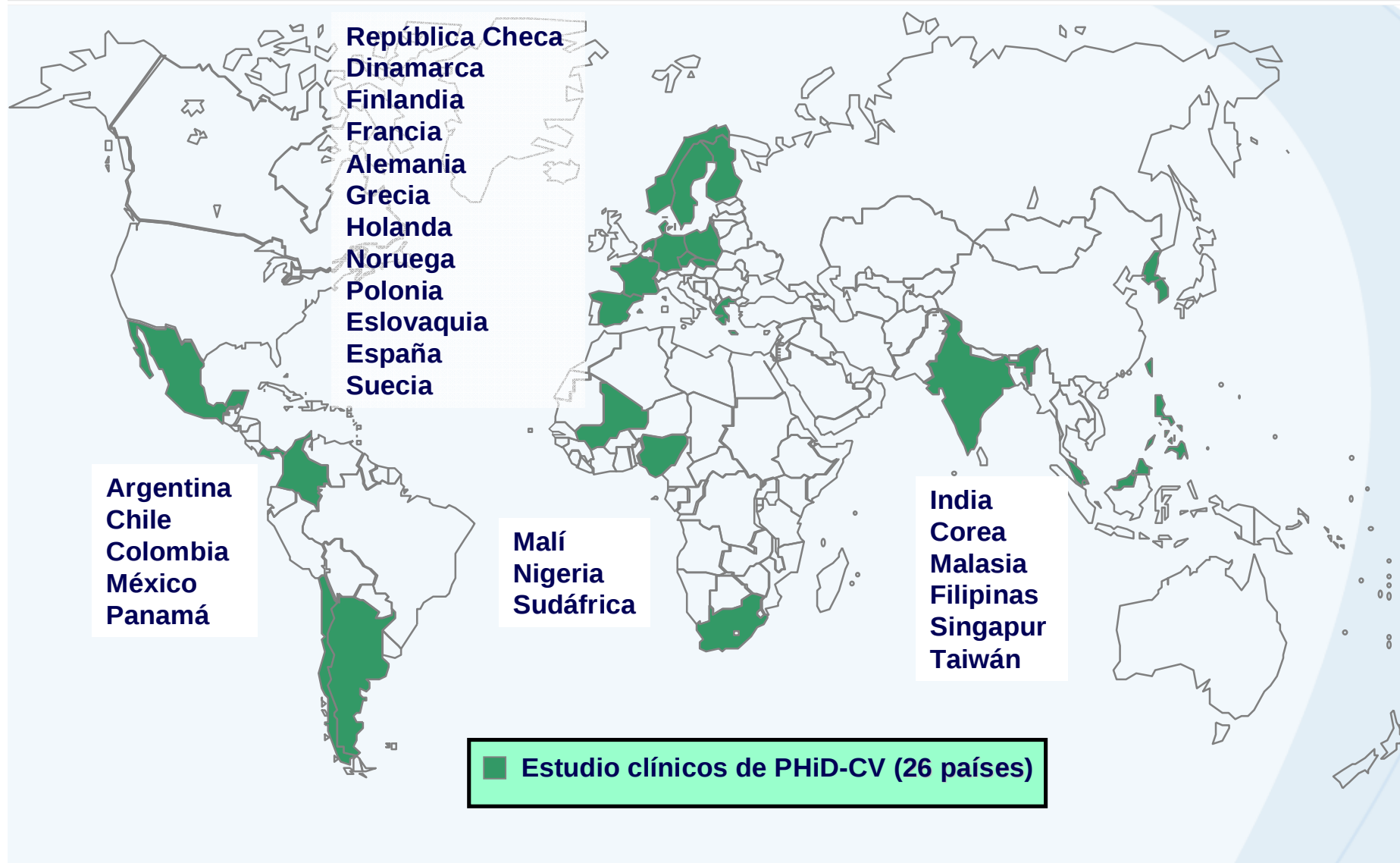
Kim K-H et al. ISPPD-7 Tel Aviv, 14-18 March 2010 (Abstract 472)

Anti-D, T, P, HBV, polio y Hib: tasas de seroprotección y seropositividad un mes post-dosis

3

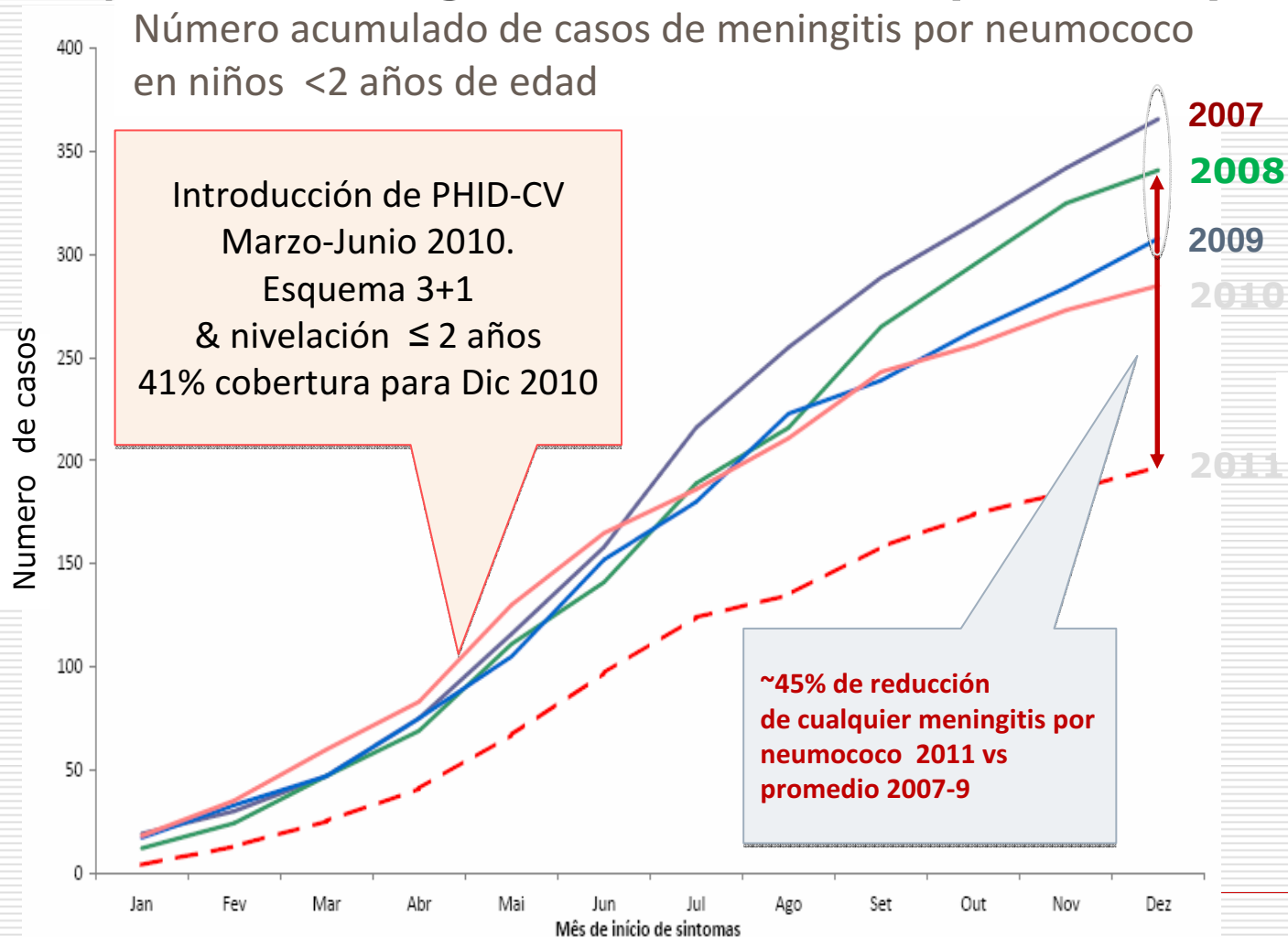


Synflorix® cuenta con un programa de desarrollo clínico amplio en más de 26 países en 4 diferentes continentes.



Meningitis por Neumococo

Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica do Brasil (SAUDE)





Principles of
management

**Lineamientos Técnicos y Operativos para la
Universalización de la Vacuna Contra el
Neumococo en el Esquema del Programa
Ampliado de Inmunizaciones
Colombia 2011**

Downloaded At: 11:53 11 September 2009



UNIVERSALIZACIÓN DE
LA VACUNA A LA
COHORTE NACIDA A
PARTIR DEL
1 DE NOVIEMBRE DE
2010



ESQUEMA DE VACUNACIÓN COLOMBIA 2012

Recién Nacido



VACUNA	DOSIS
Antituberculosa-BCG	Única
Hepatitis B	De recién nacido

2 Meses



Pentavalente	Difteria- Tos Ferina- Tétanos (DPT).	Primera
	Haemophilus influenzae Tipo B	
	Hepatitis B	
Vacunación de Polio VOP		Primera
Vacuna Oral de rotavirus		Primera
Vacuna contra el Neumococo		Primera

ESQUEMA DE VACUNACIÓN COLOMBIA 2012



4 Meses



Pentavalente	Difteria- Tos Ferina- Tétanos (DPT).	segunda
	Haemophilus influenzae Tipo B	
	Hepatitis B	
Vacunación de Polio VOP		segunda
Vacuna Oral de rotavirus		segunda
Vacuna contra el Neumococo		segunda

6 MESES



VACUNA		DOSIS
<i>Pentavalente</i>	<i>Difteria – Tos ferina- tétanos (DPT)</i>	<i>Tercera</i>
	<i>Haemophillu Influenzae Tipo B</i>	
	<i>Hepatitis B</i>	
Vacuna Oral Polio- VOP		Tercera

6 -23

MESES



Vacuna de Influenza	Primera
	<i>Segunda a las cuatro semanas de primera</i>

12 MESES



Sarampión -Rubeola –paperas (SRP)	Primera
<i>Fiebre amarilla FA</i>	<i>Única</i>
Vacuna contra Neumococo	Tercera
<u>Vacuna contra Hepatitis A *</u>	<i>Única</i>

vacuna de trece serotipos

VACUNA PCV13

- ☐ Licencia de aprobación por FDA **Febrero 24, 2010**
- ☐ Recomendaciones aprobadas por ACIP **Febrero 24, 2010**
- ☐ Recomendaciones publicadas por CDC **Marzo 12, 2010**

VACUNA DE 13 SEROTIPOS

DATOS INICIALES*

- ❖ G-2117 (N=2117 NIÑOS ALEMANES)
- ❖ G-2119 (N=613 NIÑOS FRANCESES)
- ❖ G-2118 (N=278 NIÑOS INGLESES)
- ❖ G-2116 (N=269 NIÑOS POLACOS)

“SIMILAR SEGURIDAD E INMUNOGENICIDAD A LA HEPTAVALENTE + $>0.35\text{mcg/ml}$ CONTRA 6 SEROTIPOS ADICIONALES ($>90\%$ VACUNADOS)”

*ICAAC/IDSA, WASHINGTON OCT 2008

VACUNA DE TRECE SEROTIPOS



PEDIATRICS®

OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS

Policy Statement Recommendations for the Prevention of Streptococcus pneumoniae Infections in Infants and Children: Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV13) and Pneumococcal Polysaccharide Vaccine (PPSV23)

COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES

Pediatrics published online May 24, 2010;

DOI: 10.1542/peds.2010-1280

The online version of this article, along with updated information and services, is located on the World Wide Web at:

<http://www.pediatrics.org>

RECOMENDACIONES AAP

- ❑ Vacunacion rutinaria a todos los niños entre 2 a 59 meses :2-
- ❑ 4-6 meses mas un refuerzo a los 15 meses
- ❑ Vacunacion con PCV13 a los niños entre 60 a 71 meses con factores de riesgo que incrementen su posibilidad de adquirir infeccion por neumococo
- ❑ Niños que habian iniciado su vacunación con PCV7 pueden Continuar con PCV13



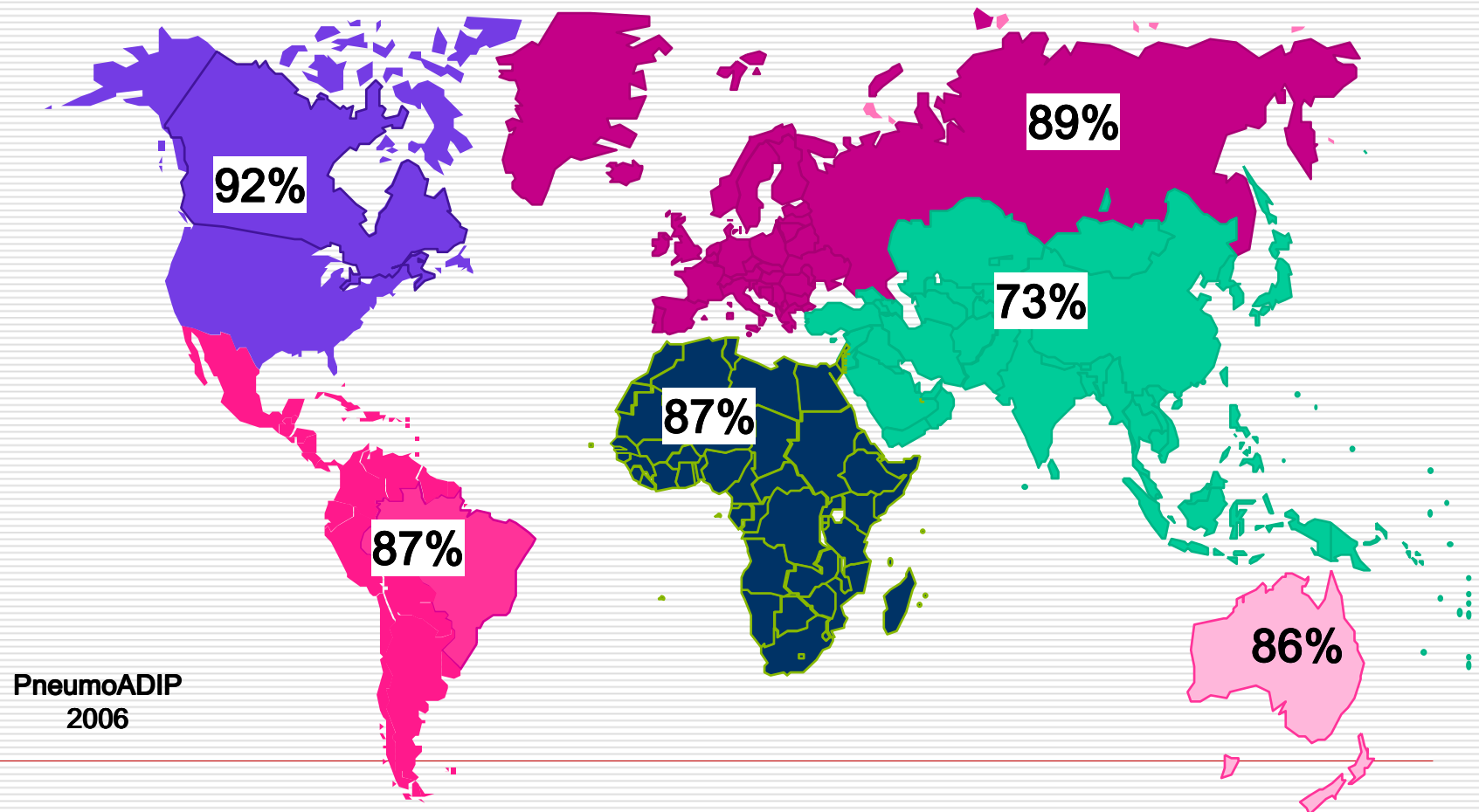
RECOMENDACIONES PCV 13

- ❑ Una dosis suplementaria de PCV13 se debe aplicar a niños sanos de 14 a 59 meses de edad, que hayan recibido vacunación completa con PCV7, al menos 8 semanas de la última dosis de PCV7.
 - ❑ Una dosis única de PCV13 puede ser administrada a personas entre 6 a 18 años , con factores de riesgo para adquirir infección neumocócica.
 - ❑ Niños mayores de 2 años con factores de riesgo deben recibir PPSV23 tan pronto se conozca el Dx, el esquema de PCV13 debe ser completado antes de recibir la dosis de PPSV23, con un refuerzo 5 años después.
Red Book 2012
-

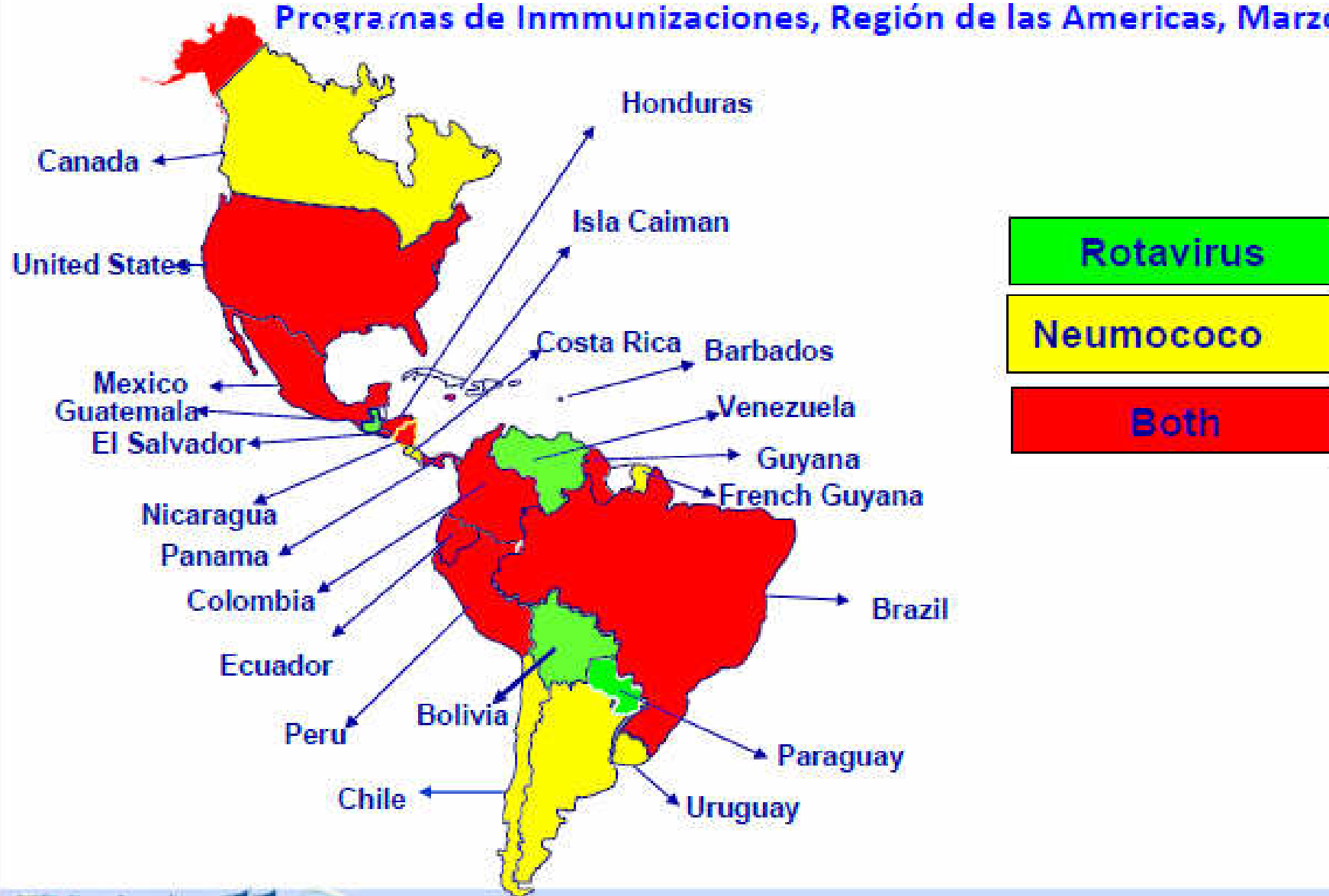


Proporción de enfermedad neumocócica pediátrica prevenible por vacunación

13-valente



**Vacunas contra el Rotavirus y neumococo conjugada en los
Programas de Inmunizaciones, Región de las Américas, Marzo 2012.**



Conclusiones

- ❑ La infección neumocócica invasora representa una de las principales causas de morbilidad, mortalidad y secuelas en todos los países del mundo.
- ❑ Una gran cantidad de limitaciones diagnósticas contribuye a menospreciar la carga de enfermedad neumocócica invasora, particularmente en regiones subdesarrolladas.
- ❑ El impacto económico que produce la enfermedad neumocócica invasora es substancial, tanto en el sistema sanitario, como en la sociedad como en el individuo afectado.
- ❑ La prevención por vacunas es la mejor estrategia para reducir considerablemente la carga y severidad de la enfermedad neumocócica invasora mediante una relación costo-beneficio ampliamente favorable.

CONCLUSIONES FINALES

- ❑ EXCELENTE EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE LA VACUNA PCV7. LAS NUEVAS VACUNAS (SYNFLORIX, PREVENAR13) APORTAN BENEFICIOS ADICIONALES IMPORTANTES
 - ❑ DECISIÓN DE INCORPORAR SYNFLORIX O PREVENAR13 AL CALENDARIO INFANTIL DE INMUNIZACIONES DEBE TOMAR EN CUENTA DATOS EPIDEMIOLÓGICOS LOCALES, OBJETIVOS PERSEGUIDOS Y ESTUDIOS DE COSTO-BENEFICIO
-





Gracias



**EN EMBARAZADAS
DESPUÉS DE LA SEMANA**



VACUNA	DOSIS
<i>dTpa</i>	<i>Dosis Única</i>

**MUJERES EN POSTPARTO Y
POST ABORTO SUCEPTIBLES**



<i>Sarampión- Rubeola</i>	<i>Dosis Única</i>
----------------------------------	---------------------------

MUJERES MAYORES DE 9



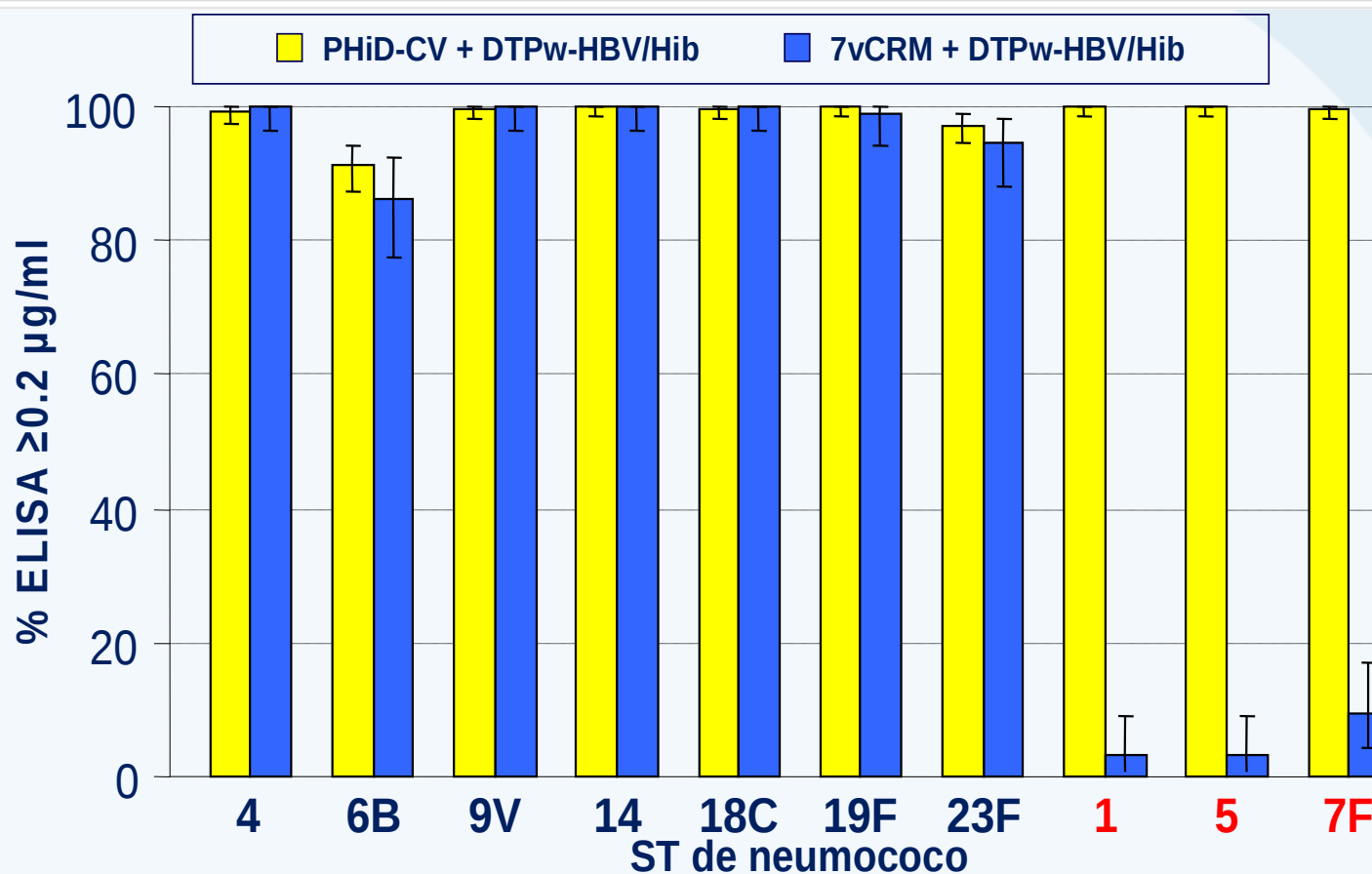
<i>Papiloma Virus</i>	<i>Dos dosis.</i>
------------------------------	--------------------------



Gracias

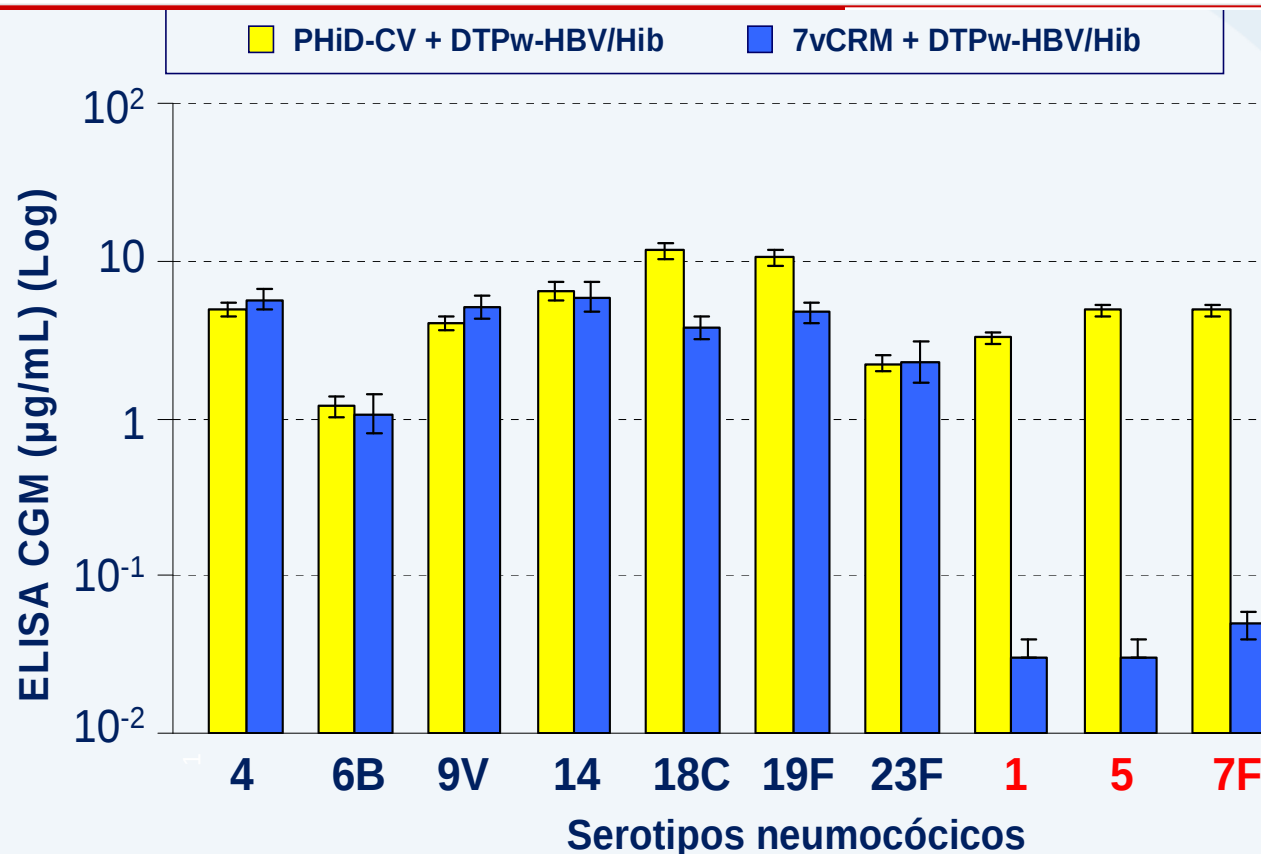


Porcentaje de anticuerpos anti-neumococo $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$ un mes post-dosis 3 (ELISA 22F)



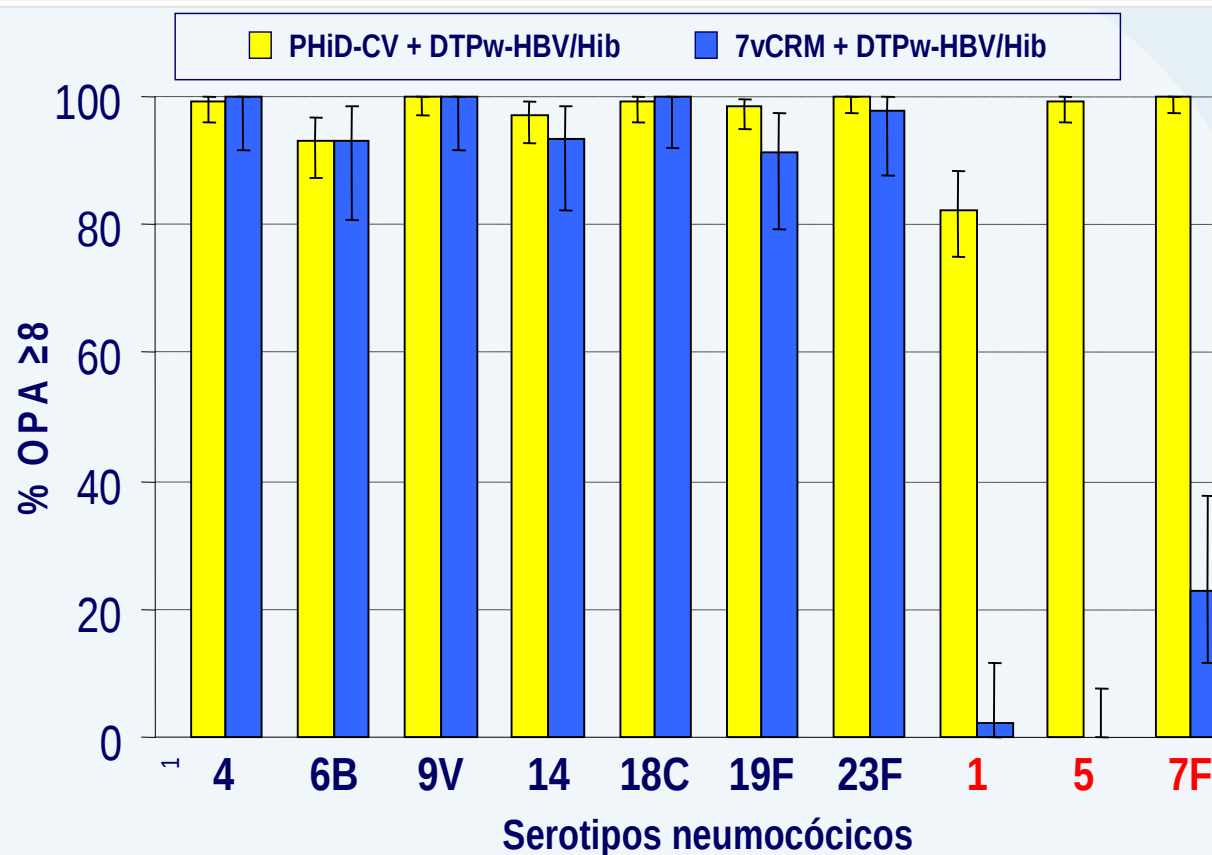
- % de lactantes con anticuerpos $\geq 0.2 \mu\text{g/mL}$ estuvo dentro del mismo rango para ambos grupos para ST comunes (PHiD-CV: $\geq 91.2\%$; 7vCRM: $\geq 86.3\%$).

Títulos de Anticuerpos antineumocócicos (GMCs) un mes post-dosis 3 (ELISA 22F)



- Las CGM's de anticuerpos más altas fueron observadas en el grupo PHiD-CV para los ST 1, 5, 7F, 18C y 19F.

Porcentaje de respuestas OPA contra neumococo ≥ 8 un mes post- dosis 3

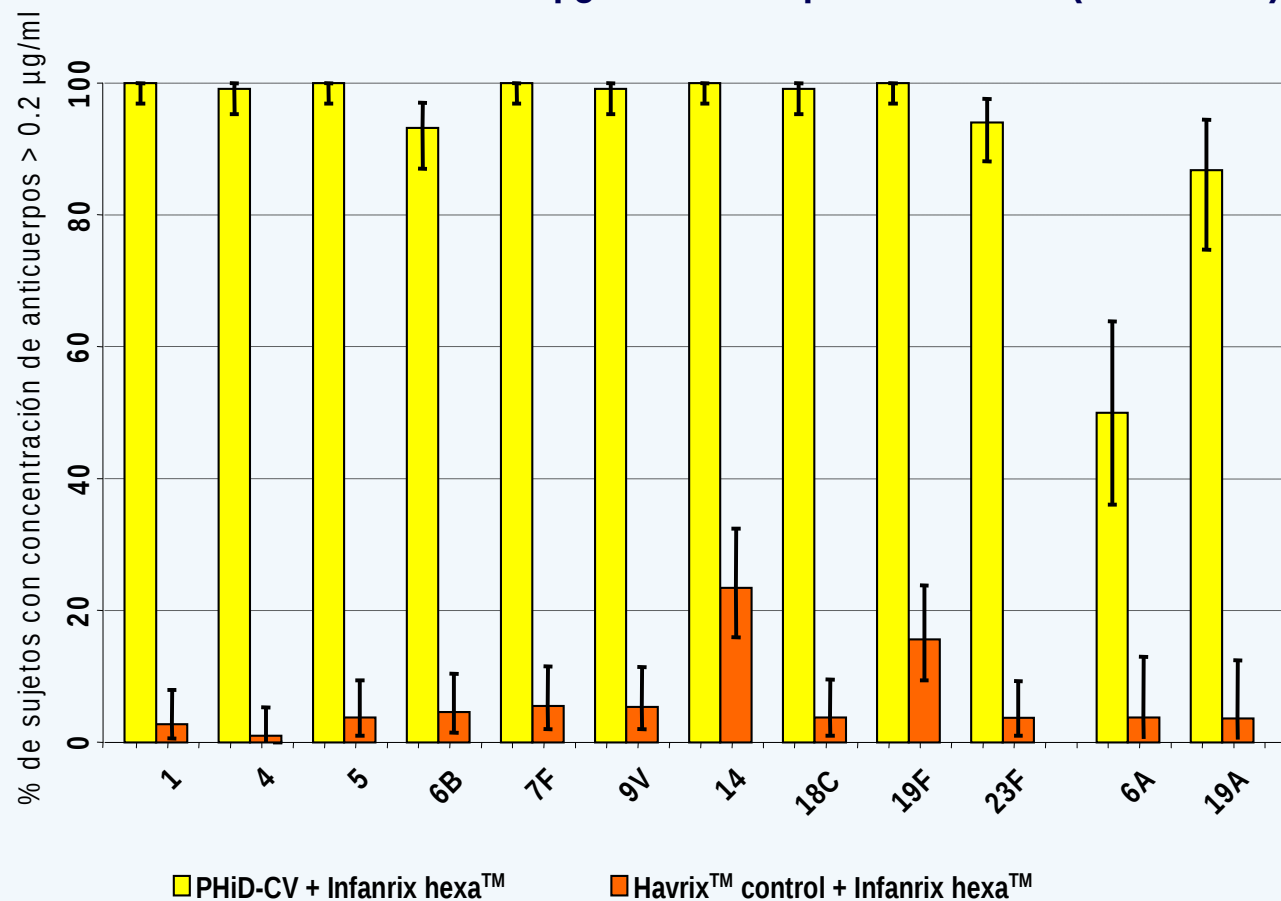


- % de lactantes con actividad de OPA ≥ 8 estuvo dentro del mismo rango para ambos grupos para la mayoría de ST comunes.

anticuerpos funcionales OPA se han observado frente a serotipos relacionados, no incluidos en la vacuna, como 6A y

19A.8

% de sujetos que alcanzaron una concentración de anticuerpos antineumocócicos $\geq 0.2 \mu\text{g/ml}$ un mes post-3ra dosis (22F-ELISA)



☐ **Información sobre *Synflorix*®**

- ☐ (*Vacuna anti-S. pneumoniae conjugada a proteína D de H. influenzae no tipificable*)
-

Comparación de la inmunogenicidad de esquemas 2+1 de PCV7 en niños de RU

● Reino Unido (RU):

- *Prevenar™* administrado de acuerdo con esquema 2-3 ó 2-4 meses
- *Pediacel™* /Men C co-administrado

ELISA (% $\geq$ 0,35 ug/mL)

Esquema	6B	23F	Comentarios
2-3 meses	20-30%	30-40%	6 casos de ENI debidos a 6B (ST incluido en la vacuna)
2-4 meses	45-50%	57-63%	

***Prevenar™* – Respuestas ELISA post-primarias pobres (% $\geq$ 0,35 ug/mL) para 6B – 23F en RU en 2 esquemas diferentes de dosis**

Southern et al. ESPID 2008, Graz, Austria, ISPPD-6 2008, Reykjavik, Iceland,

PCV7 – *Prevenar*: vacuna neumocócica conjugada heptavalente –Marca Registrada de Wyeth Pharmaceuticals
Pediacel – DTPa-IPV-Hib – Marca Registrada de Sanofi-Pasteur-MSD

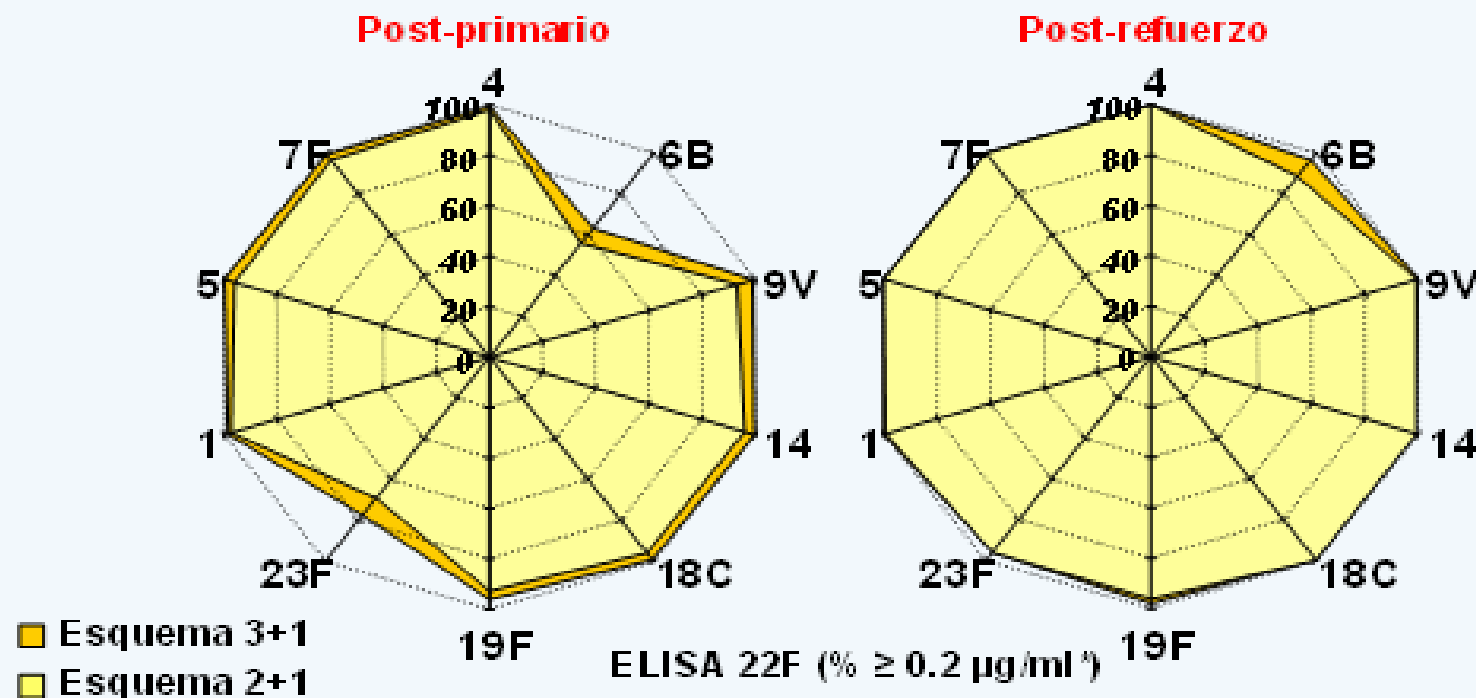
Mayor inmunogenicidad del esquema primario de 3 dosis vs. esquema primario de 2 dosis

Grupos de estudio: PHiD-CV a 3, 5 y 12 meses de edad

PHiD-CV a 3, 4, 5 y 12 meses de edad

Edad media a la 1ra visita = 12 semanas en ambos grupos

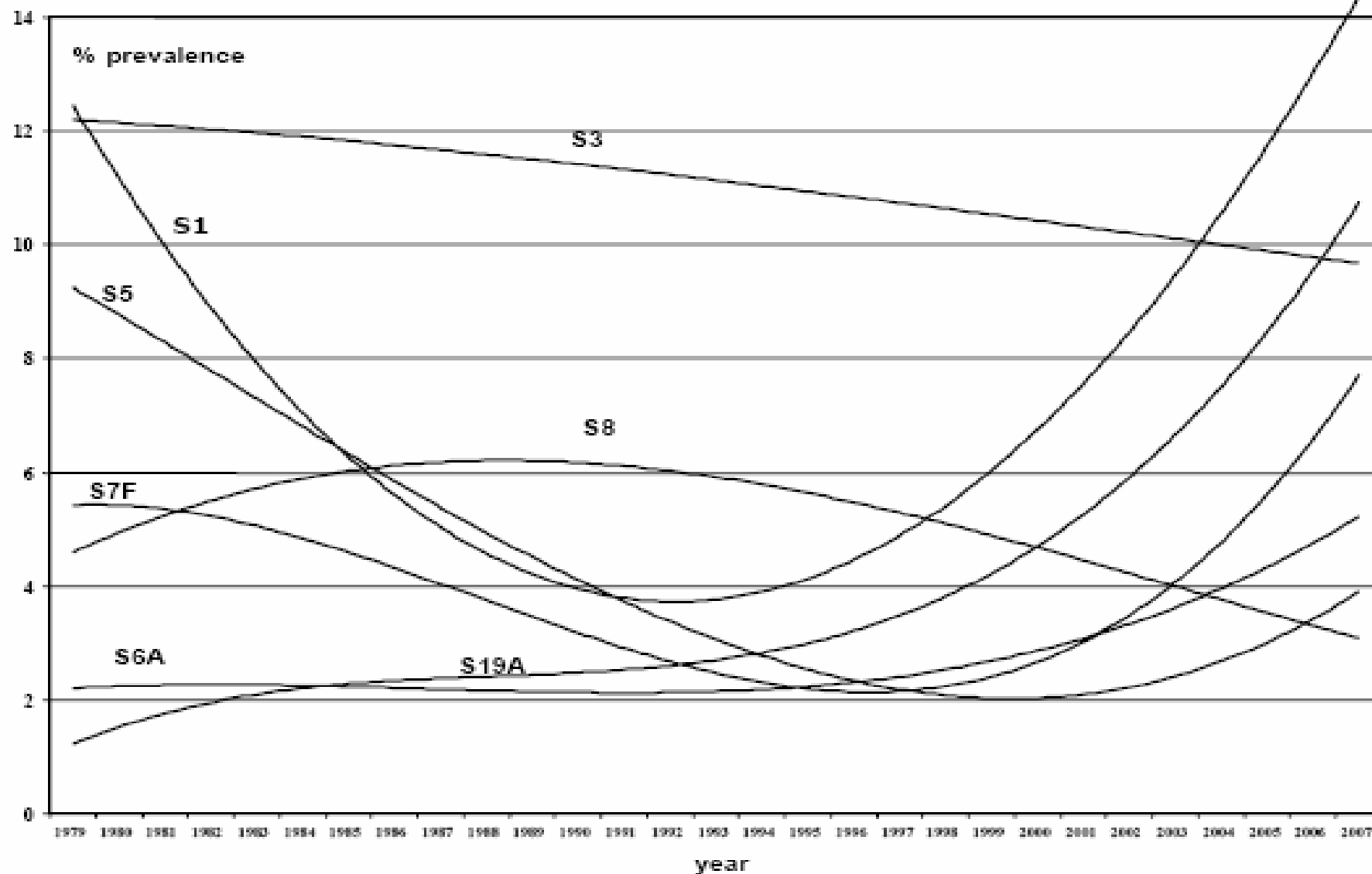
Co-administración con DTPa a 3, 5 y 12 meses



10PN-PD-DIT-002: confidential, manuscript in preparation

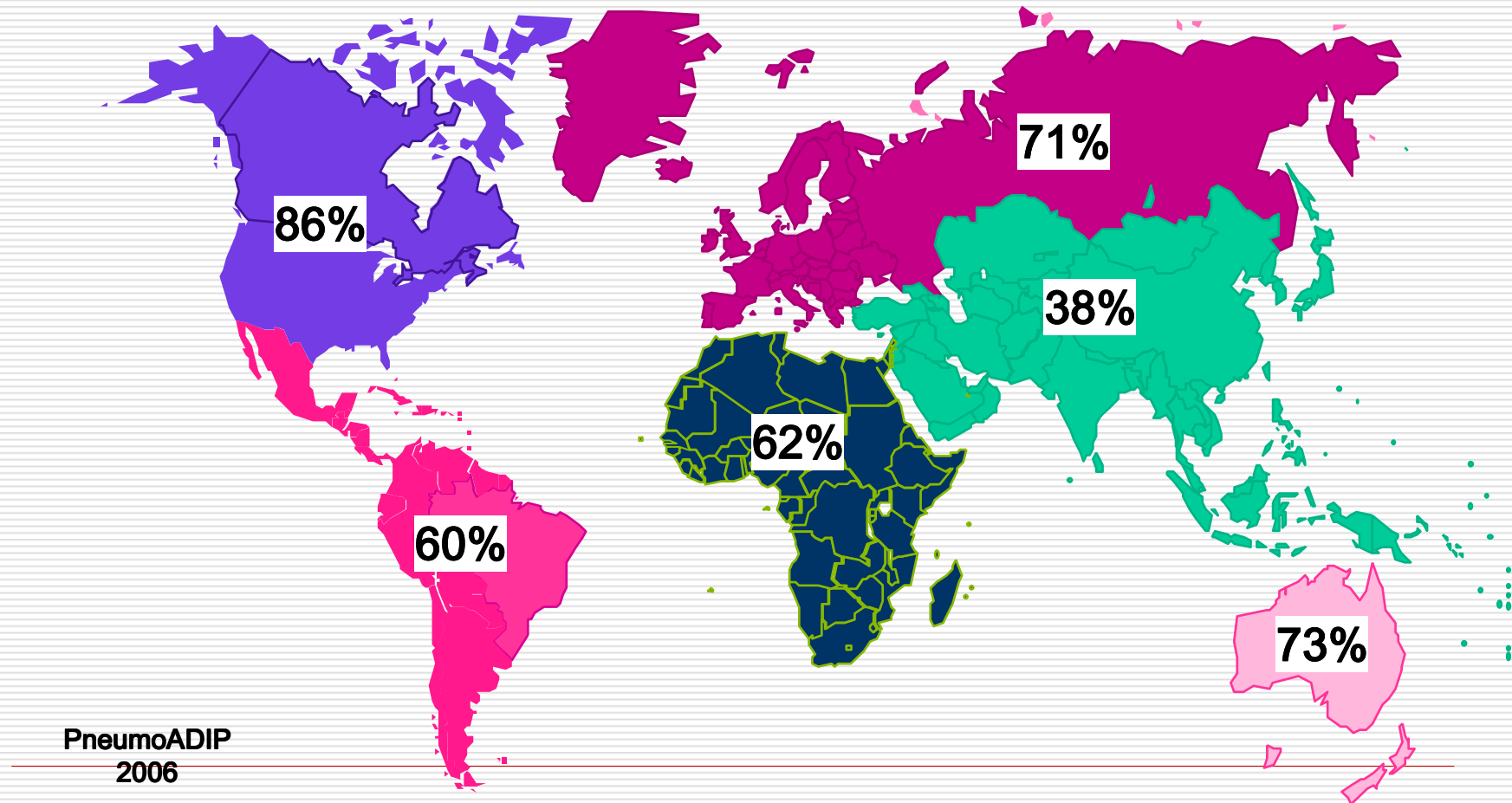
- Aunque la relevancia clínica se desconoce, si bien se observó un porcentaje más bajo de sujetos que alcanzaron títulos ≥ 8 medidos por OPA para algunos serotipos en el esquema de 2 dosis, estas diferencias fueron no mayores al 10%.

TENDENCIAS DE LOS SEROTIPOS NO VACUNALES A LO LARGO DE LOS ÚLTIMOS 29 AÑOS



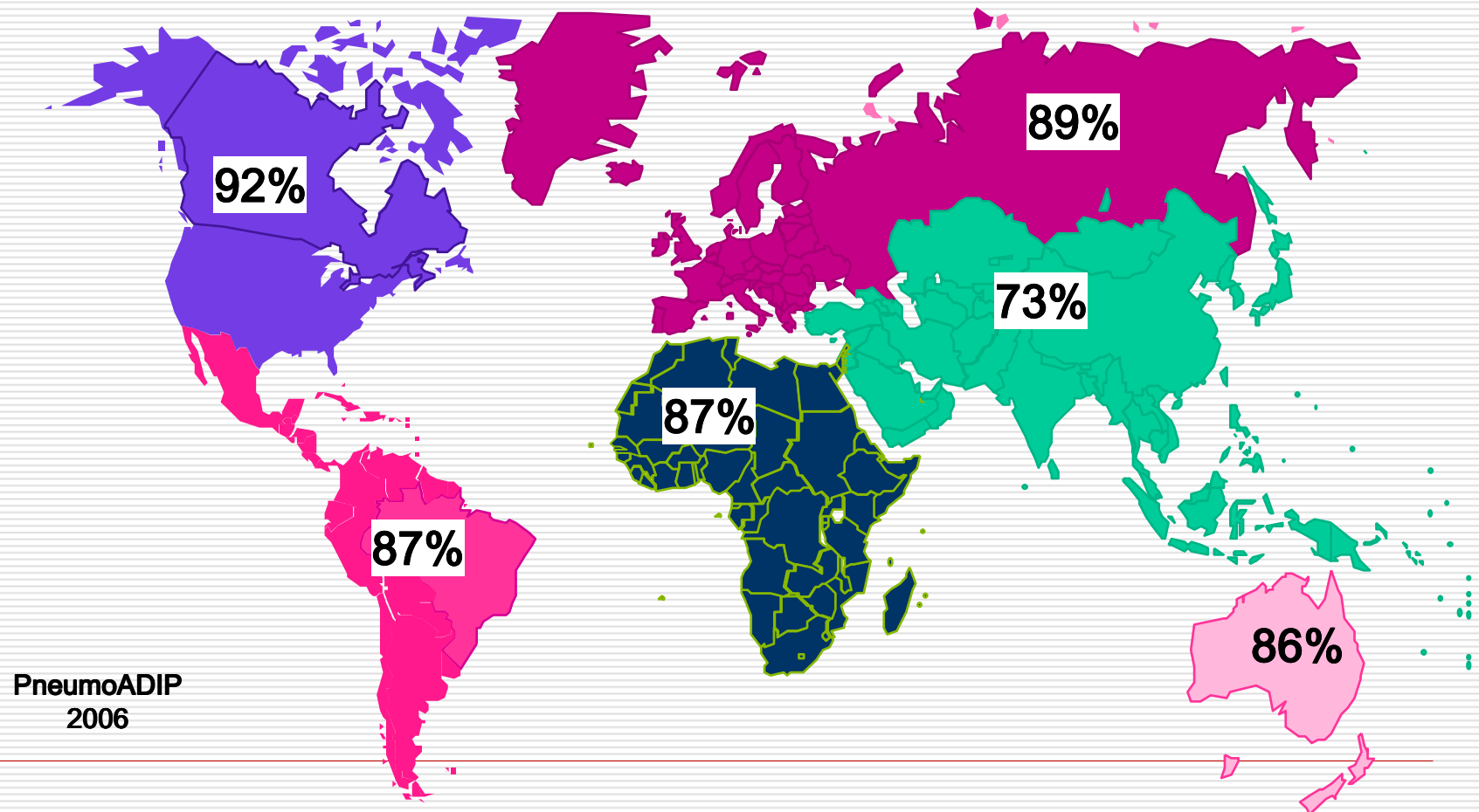
Proporción de enfermedad neumocócica pediátrica prevenible por vacunación

7-valente



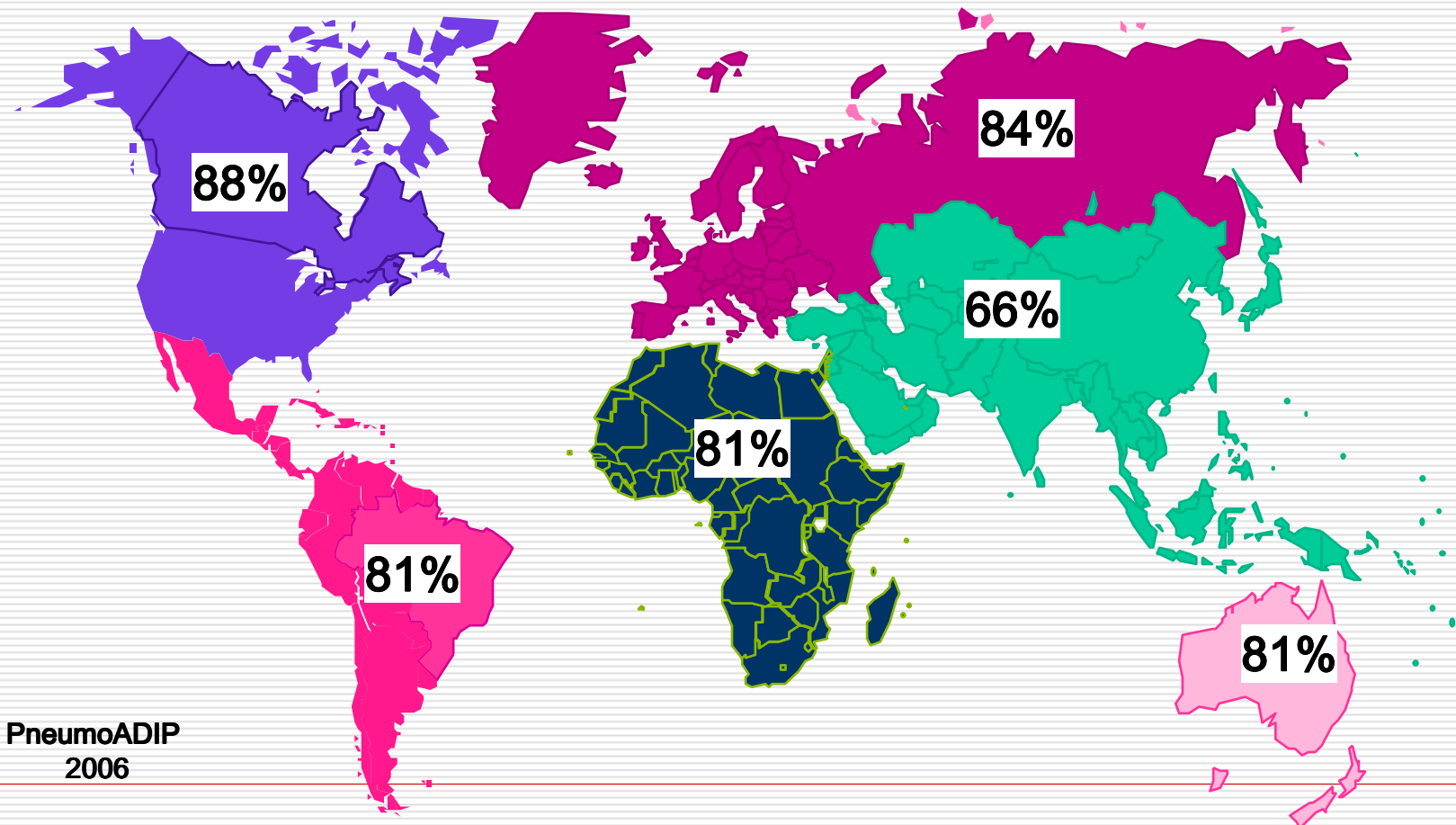
Proporción de enfermedad neumocócica pediátrica prevenible por vacunación

13-valente



Proporción de enfermedad neumocócica pediátrica prevenible por vacunación

10-valente



Inmunidad cruzada contra serotipo 6A medido por OPA (con 2 dosis)

Post esquema primario 2 dosis

PHiD-CV

DTPa-HBV-IPV/Hib + Meningitec™
coadministration

DTPa-HBV-IPV/Hib + NeisVac-C™
coadministration

DTPa-HBV-IPV + Hib-MenC coadministrada

PCV7

DTPa-HBV-IPV + Hib-MenC coadministrada

Serotipo 6B

N % >8 GMT

50 64.0 97.8

52 59.6 77.4

46 65.2 112.8

146 34.9 22.8

Serotipo 6A

N % >8 GMT

45 64.4 45.6

48 58.3 35.9

40 55.0 35.7

42 26.2 14

CONFIDENCIAL

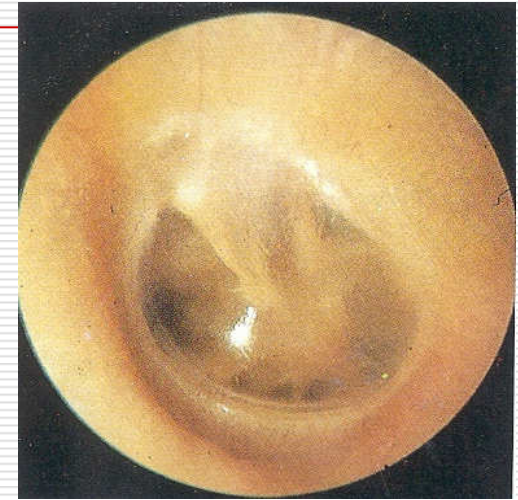
Study PHiD-CV011, aceptado para publicación

Meningitec™ es una marca registrada de Wyeth
NeisVac-C™ es una marca registrada de Baxter

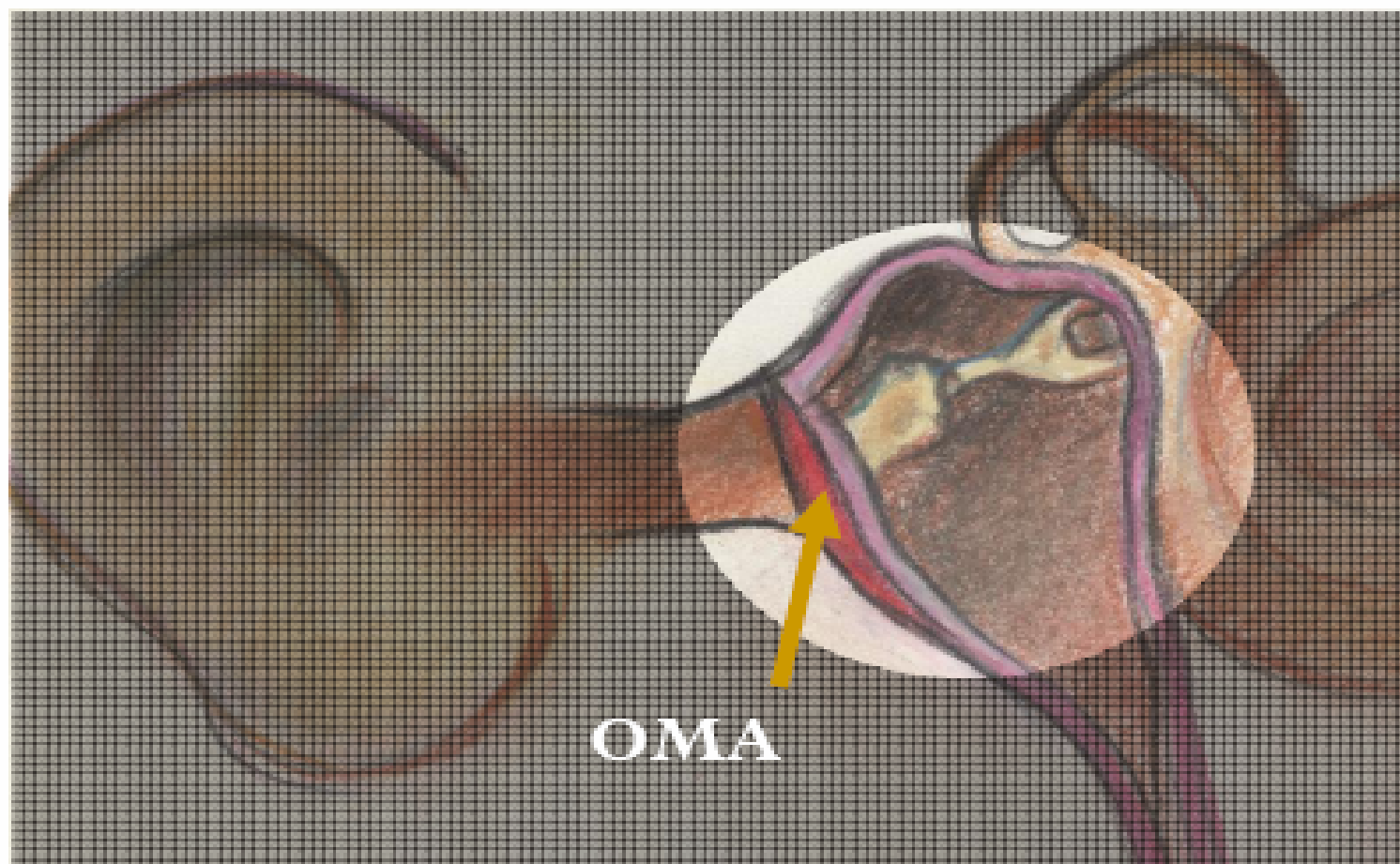
OTITIS MEDIA AGUDA

La Otitis Media Aguda (OMA) es una enfermedad de importancia en salud pública asociada con una significativa carga clínica y económica para la familia y los sistemas de salud.¹⁷

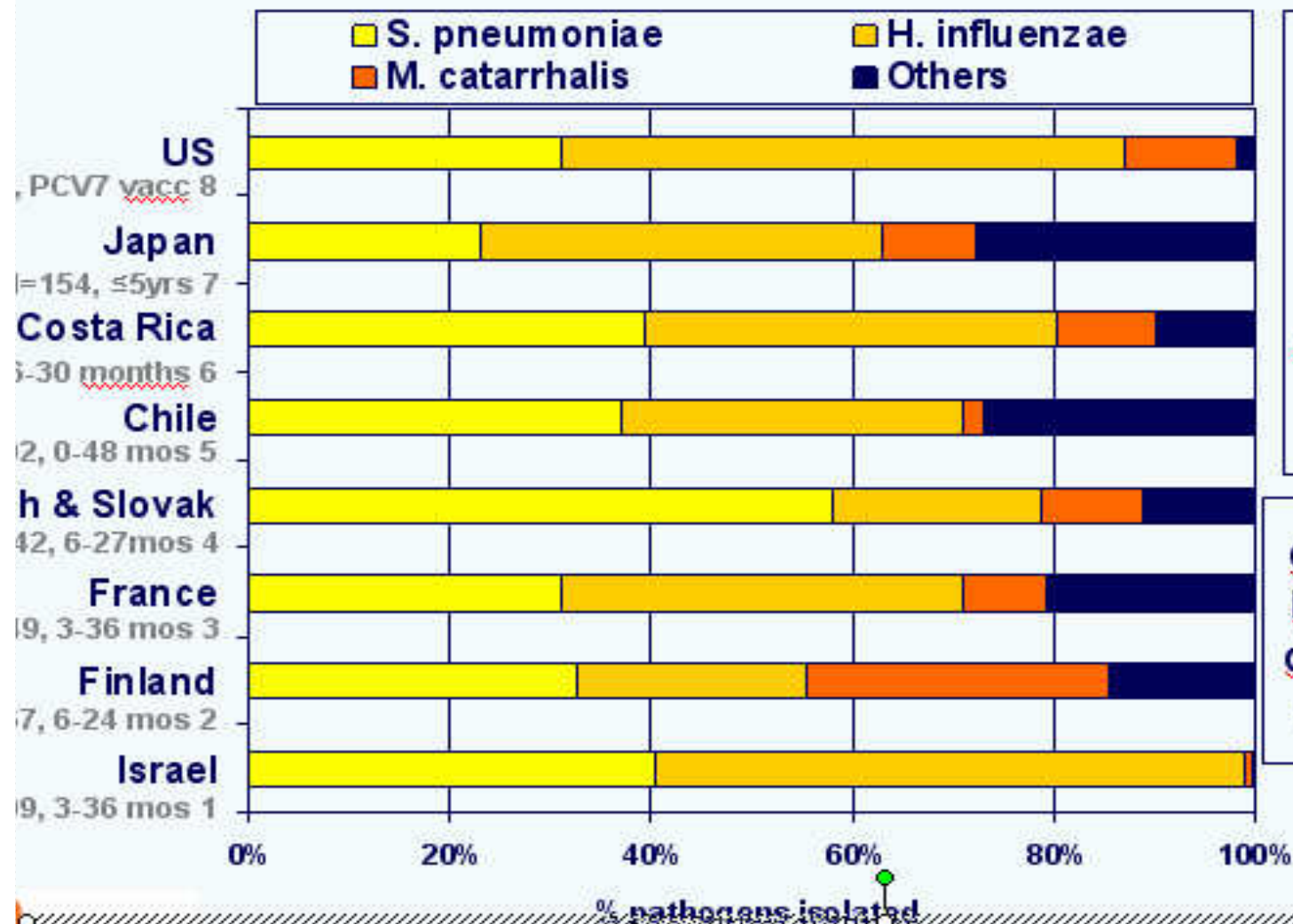
- **Principal causa de consultas médicas ambulatorias en niños <3 años de edad.¹⁷**
- **Responsable de hasta el 90% de todo consumo de antibacterianos en niños ≤ 2 años de edad**
- **Un tercio de los niños que sufren de un episodio de OM tienen la probabilidad de sufrir un segundo a la edad de tres años con riesgo de complicaciones a mediano y largo plazo.¹⁸**
- **Impacto sobre la Calidad de Vida.**
- **Tiempo fuera del trabajo para los padres**



¿Es la OMA una enfermedad inmunoprevenible?



Bacteriología de OMA en niños pequeños



S. pneumoniae
+
H. influenzae
=
Los dos
patógenos
bacterianos más
importantes de
OMA

Gran mayoría de
los *H. influenzae*
que causan OMA
son notificables

1. Liebowitz PIDJ 2003; 2. Eskola New Engl J Med 2001; 3. Gebanno PIDJ 2001; 4. Prymula Lancet 2006; 5. Rosenblut PIDJ 2001; 6. Arguedas PIDJ 2005; 7. Nishimura 2003; 8. Block PIDJ 2004

AL AÑO DE LAS TERCERAS DOSIS



VACUNA	DOSIS
<i>Difteria- Tétano- Tosferina</i>	<i>Primer refuerzo</i>
<i>Vacuna Oral de Polio VOP</i>	<i>Primer Refuerzo</i>

5 AÑOS



<i>Difteria- Tétano- Tosferina</i>	<i>Segundo Refuerzo</i>
<i>Vacuna Oral de Polio VOP</i>	<i>Segundo refuerzo</i>
<i>Sarampión-rubeola- Paperas</i>	<i>Refuerzo</i>

MUJERES EN EDAD FERTIL (10-49 años)



Toxoide tetánico diftérico del adulto (td)

MEF 5 dosis
Td1 : dosis inicial
Td2: al mes de Td1
Td3: a los 6 meses de td1.
Td4: al año td3
Td5: al año de td4