

Capítulo 1

PRINCIPIOS Y RECOMENDACIONES GENERALES



1.1. PRINCIPIOS GENERALES

Introducción

La *inmunidad* es la capacidad del cuerpo humano para defenderse de agentes invasores específicos, como virus, bacterias y tejidos extraños. Los *antígenos* son las sustancias que el organismo reconoce como extrañas y que provocan respuestas inmunitarias.

El término *inmunización* es más amplio que el de vacunación, y hace referencia al proceso de inducción o provisión de inmunidad artificial a un individuo sano susceptible mediante la administración de un producto inmunobiológico. Existen dos tipos de inmunización: activa (vacunación) y pasiva (suero o inmunoglobulinas).

La **inmunización activa** tiene por objeto la inducción y producción de respuestas inmunitarias específicas protectoras (anticuerpos y/o inmunidad mediada por linfocitos T) mediante la administración de diferentes formas de antígenos (vacunas, toxoides).

El término *vacuna* deriva de la palabra inglesa *vaccine*, denominación del virus utilizado desde Jenner para la vacunación antivariólica.

La **inmunización pasiva** se basa en la administración al individuo sano susceptible de anticuerpos producidos de forma exógena (inmunoglobulinas procedentes de donantes humanos o animales) con el objeto de proporcionarle una protección inmediata pero temporal frente al agente infeccioso en cuestión.

La **protección individual o inmunidad individual** es la protección que obtiene un individuo cuando recibe vacunas que le protegerán frente a las enfermedades hacia las que vayan dirigidas.

La protección colectiva o inmunidad de grupo, algunas vacunas pueden proteger a toda la población porque evitan la transmisión del agente infeccioso. Las enfermedades que pueden generar inmunidad de grupo son las que se transmiten persona a persona, tienen un huésped único y proporcionan inmunidad específica y duradera (Ejemplo: sarampión, polio, varicela, etc).

Conceptos básicos

1. VACUNA

Suspensión de microorganismos vivos, atenuados o porciones antigénicas de dichos agentes, que, introducidos en un huésped, producen respuesta inmunitaria adaptativa

(especificidad + memoria) para prevenir la enfermedad causada por dichos microorganismos.

1. TOXOIDE

Toxinas bacterianas modificadas, convertidas en no tóxicas, pero con capacidad de estimular la formación de antitoxinas.

3. INMUNOGLOBULINA

Solución que contiene anticuerpos obtenida a partir de sangre humana y utilizada para mantener la inmunidad en personas inmunodeficientes o para conseguir inmunización pasiva. Se administra de forma intramuscular, intravenosa o subcutánea.

4. PAUTAS DE VACUNACIÓN

Determinan el momento de iniciar la administración de la vacuna y los intervalos óptimos entre cada una de las dosis.

5. PRIMOVACUNACIÓN

Son las dosis iniciales de una vacuna que se necesitan para generar una respuesta inicial adecuada.

6. DOSIS DE RECUERDO O REFUERZO

Son las dosis adicionales que se requieren para mantener un nivel de protección adecuado.

7. ANTÍGENO

Cualquier molécula capaz de ser reconocida por un anticuerpo o receptor de célula T. Los antígenos de las vacunas suelen ser bacterias o virus que a su vez pueden ser atenuados (vivos) o inactivados (muertos). Pueden ser enteros o una parte de ellos. Pueden ser:

- Timo-dependientes:

Requieren ayuda de los linfocitos T para inducir respuesta humoral en los linfocitos B. Inducen el fenómeno de la “memoria inmunológica”. Producen una respuesta primaria (Ig M) y secundaria (Ig G).

- Timo-independientes:

No requieren ayuda de linfocitos T. Producen pocos anticuerpos Ig M.

8. CONSERVANTES

Son sustancias que se añaden a las vacunas únicamente cuando existe riesgo de contaminación, para facilitar su conservación. Algunos de los más utilizados han sido: tiomersal (actualmente no se utiliza), 2-fenoxietanol, formaldehído, fenol, cloruro de benzetonio y antibióticos

9. ESTABILIZANTES

Productos que contribuyen a mantener la estabilidad térmica, humedad y pH de la vacuna. Los más utilizados son gelatina, lactosa y albúmina.

10. ADYUVANTE

Sustancia que se añade a la vacuna para aumentar la inmunogenicidad de los antígenos vacunales. Existen diferentes tipos de adyuvantes:

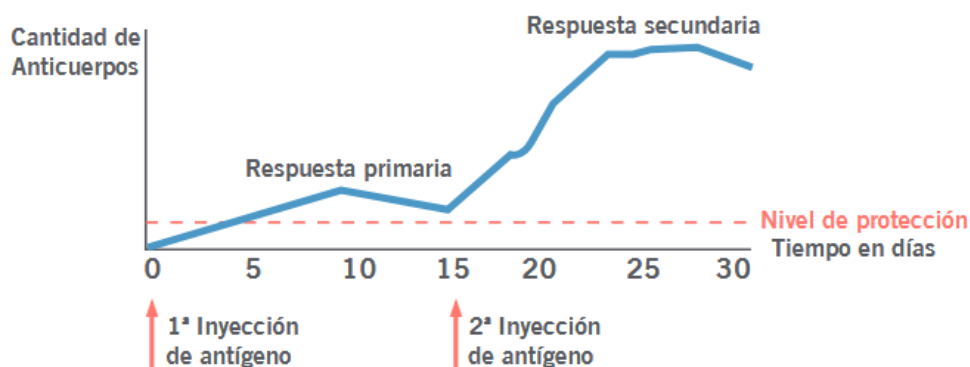
- Sales minerales de aluminio:
 - Hidróxido de aluminio (Infanrix®, Infanrix-IPV+Hib®, Cervarix®).
 - Fosfato de aluminio (Prevenar®, Synflorix®).
 - Hidróxido y fosfato de aluminio (Twinrix®, Infanrix-hexa®).
 - Sulfato de hidrofosfato de aluminio (Gardasil®).
- **Emulsiones: MF59** (Chiromas®, Focetria®).
- Sistemas adyuvantes:
 - AS03: compuesto de escualeno y DL alfa tocoferol (Pandemrix®).
 - AS04: compuesto de monofosforil lípido A (MPL) (Cervarix®).

11. RESPUESTA VACUNAL

La **respuesta óptima a la vacuna** depende de numerosos factores, como la naturaleza de la vacuna, la edad y el estado inmunitario del receptor.

En las recomendaciones respecto de la edad a la que se administran las vacunas, influyen los riesgos de enfermedades y las complicaciones específicas para la edad, la capacidad de las personas de una determinada edad de responder a la vacuna y la posible interferencia con la respuesta inmunitaria a causa de la transferencia pasiva de anticuerpos maternos o la administración anterior de derivados de sangre que contengan anticuerpos.

La mayoría de las vacunas requieren más de una dosis en serie primaria para generar inmunidad, y, en algunos casos, revacunaciones para mantener la inmunidad.



La respuesta primaria, se produce cuando es la primera vez que el antígeno contacta con el organismo, se producen escasos niveles de anticuerpos predominando los de tipo IgM. Puede durar días o semanas.

La respuesta secundaria, se produce las sucesivas veces que el antígeno contacta con el organismo. Se alcanzan niveles de anticuerpos muy rápidamente y en cantidades más elevadas. Predominan las IgG.

Intervalo entre dosis de la misma vacuna

El intervalo recomendado entre las diferentes dosis de una misma vacuna se establece en la pauta vacunal y es aquel considerado como óptimo para mantener una protección estable en todo momento.

El intervalo mínimo entre dosis de la misma vacuna es el tiempo que es necesario garantizar entre ellas.

El incremento del tiempo mínimo entre dosis de una pauta vacunal no disminuye la efectividad de la vacuna. Por el contrario, la reducción de dicho intervalo sí puede interferir en la respuesta y en la protección, por lo que SIEMPRE DEBE ASEGURARSE QUE SE CUMPLE EL INTERVALO MÍNIMO ENTRE DOSIS.

Así mismo, debido a la memoria inmunológica, los intervalos más prolongados que los recomendados no hacen necesario reiniciar la pauta vacunal. La única excepción es la vacuna tifoidea oral.

Administración simultánea de varias vacunas

Hace referencia a la administración de varias vacunas en una misma visita.

Durante la etapa infantil, la administración simultánea de las vacunas recomendadas en el calendario sistemático mejora las probabilidades de inmunización.

Todas las vacunas pueden administrarse simultáneamente a un mismo sujeto en una misma visita pero en diferentes lugares anatómicos. Si debe administrarse más de una inyección en una sola extremidad, la distancia entre los pinchazos debe ser, al menos, de 2,5 cm, para minimizar la posibilidad de reacciones locales superpuestas.

La administración simultánea de vacunas asociadas con reacciones locales o sistémicas frecuentes puede acentuar esas reacciones, pero no se ha observado aumento de la gravedad ni de la incidencia de reacciones adversas después de la administración simultánea de la mayoría de las vacunas de administración sistemática.

La vacunación simultánea es una estrategia apropiada en poblaciones con problemas de

adherencia al programa de vacunaciones, cuando se espera la exposición inminente a distintas enfermedades prevenibles por vacunación o cuando va a realizarse un viaje con poca antelación.

No deben mezclarse vacunas distintas en la misma jeringa, a menos que esté aprobado específicamente en la ficha técnica de las vacunas.

Administración no simultánea de vacunas / interferencias entre vacunas y otros productos biológicos

La administración de diferentes vacunas en distintas visitas se realizará teniendo en cuenta los tipos de antígenos administrados y el intervalo mínimo entre antígenos, como se indica en la siguiente tabla:

TIPOS DE ANTÍGENOS ADMINISTRADOS	INTERVALO MÍNIMO ENTRE ANTÍGENOS
Dos o más antígenos inactivados.	Se pueden administrar simultáneamente o con cualquier intervalo.
Antígenos inactivados y vivos.	Se pueden administrar simultáneamente o con cualquier intervalo.
Dos o más antígenos vivos.	Se pueden administrar simultáneamente o separados al menos 4 semanas.

INTERFERENCIA CON INMUNOGLOBULINAS. Los anticuerpos adquiridos pueden interferir con la respuesta inmunitaria a determinadas vacunas. El resultado puede ser la ausencia de seroconversión o la disminución de la respuesta inmunitaria con concentraciones finales de anticuerpos más bajas. Sin embargo, los anticuerpos adquiridos por inmunidad pasiva no afectan la respuesta inmunitaria a todas las vacunas.

INTERFERENCIA CON VACUNAS DE VIRUS VIVOS. Para generar una respuesta inmunitaria adecuada, el virus vivo de la vacuna debe replicarse en el vacunado. El mecanismo probable por el cual la inmunoglobulina adquirida por inmunidad pasiva disminuye la respuesta inmunitaria es la neutralización del virus de la vacuna, que inhibe la replicación y genera una masa antigénica insuficiente.

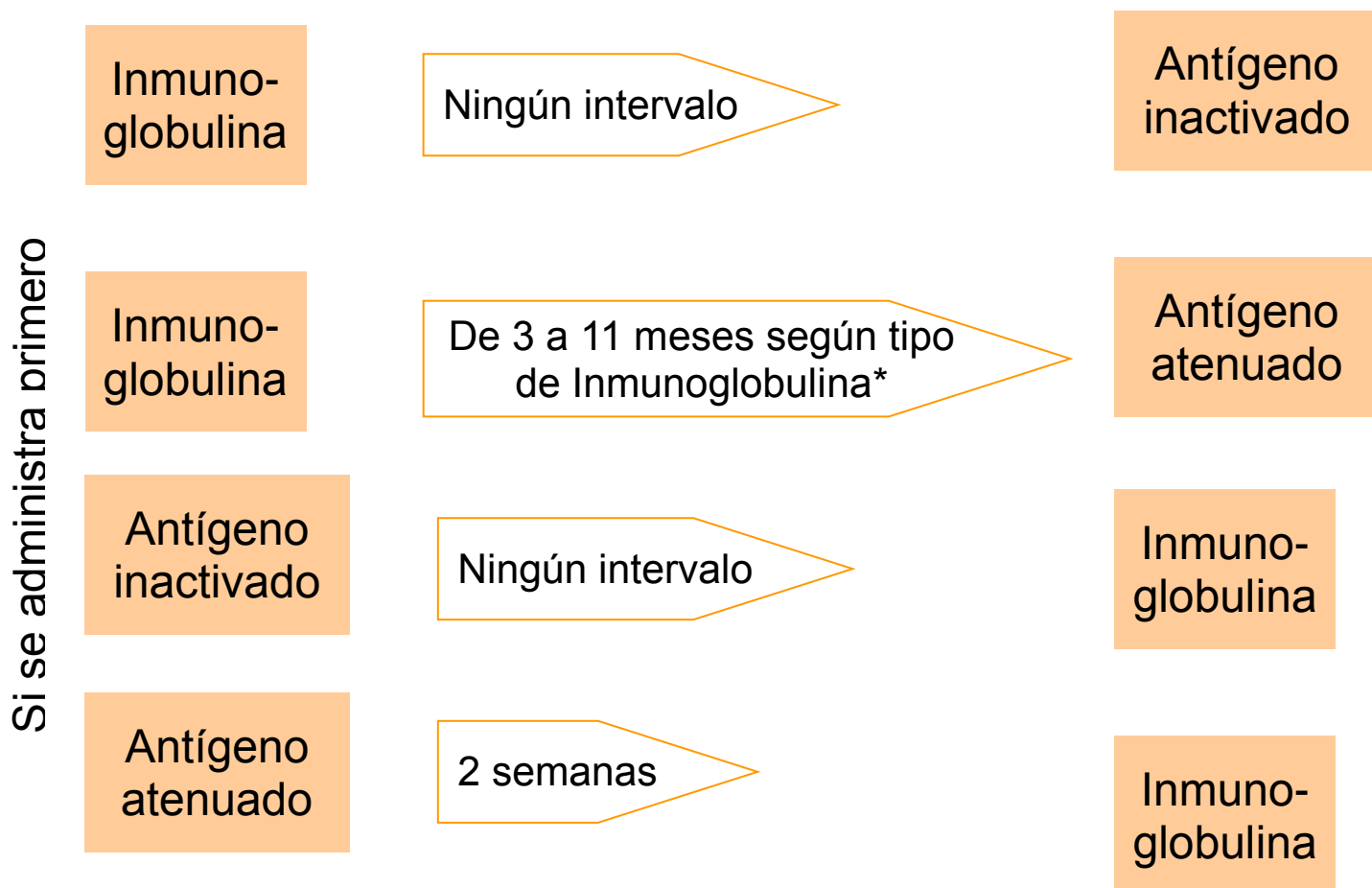
La administración intramuscular o intravenosa de preparados que contienen inmunoglobulinas antes de algunas vacunas o simultáneamente con éstas puede afectar la respuesta inmunitaria a las vacunas de virus vivos.

En el caso de administración de Ig antiD, se debe esperar 3 meses para la administración de vacunas atenuadas como la triple vírica y varicela ya que la respuesta a estas vacunas puede ser menor.

Existe un producto para prevenir la infección por virus respiratorio sincitial en lactantes y niños pequeños que contiene anticuerpos monoclonales de ratón humanizado (palivizumab), que son exclusivos frente al citado virus y, por lo tanto, no interfieren en la

respuesta inmunitaria a las vacunas de microorganismos vivos.

- **Interferencia con vacunas inactivadas.** No se ha evidenciado interferencia con las vacunas inactivadas, al menos a las dosis que se utilizan habitualmente.
- **Interferencia con anticuerpos monoclonales (profilaxis del Virus Respiratorio Sincitial).** No existe interferencia ni con las vacunas vivas atenuadas ni con las inactivadas



* 3 meses para IG antitetánica, 5 meses para vacuna varicela con IG inespecífica o IGZ.

Interferencia con otros medicamentos

- **Interferencia con antibióticos**
No existe interferencia con las vacunas que contienen fracciones o microorganismos inactivados y aquí se incluyen todas las que se utilizan por vía parenteral.
Los antibióticos pueden interferir con vacunas bacterianas atenuadas como la vacuna oral anti-tifoidea, por lo que no debe vacunarse mientras el paciente esté en tratamiento antibiótico.

- **Intercambiabilidad de vacunas de distintos fabricantes**

Cuando no puede usarse la misma vacuna para completar la serie de vacunación, se considera que vacunas similares producidas por diferentes fabricantes, o por el mismo fabricante pero en diferentes países, son aceptables para completar un esquema de vacunación, siempre y cuando las vacunas se administren de acuerdo a la ficha técnica aprobada para la vacuna.

- **Interferencia de vacuna Triple vírica y varicela con Mantoux**

La prueba de la tuberculina se debe realizar antes o simultáneamente a la administración de estas vacunas, ya que pueden producir una disminución temporal de la sensibilidad a la tuberculina. Si la prueba del Mantoux es posterior, debe esperarse al menos 6 semanas para evitar falsos negativos.

Realización de marcadores post-vacunales

De manera general y sistemática, no se recomienda la realización de marcadores serológicos post-vacunales.

Cuando una vacuna dispone de autorización para su comercialización ha tenido que superar diferentes fases de ensayos clínicos que nos permiten conocer su eficacia, efectividad y reactogenicidad. Posteriormente se siguen realizando ensayos clínicos post-comercialización para seguir evaluando la eficacia a largo plazo, por ello no es necesario realizar marcadores post-vacunales de manera sistemática.

Esto es lo que ocurre durante el desarrollo del Calendario Vacunal Infantil.

Pueden existir algunas situaciones en las que se puede recomendar chequear la situación de inmunidad:

- En niños que proceden de otros países y que no disponen de documentación vacunal o esta no es fiable se puede valorar su situación inmunitaria mediante pruebas serológicas que sean asequibles (determinación de IgG) de algunas de las enfermedades inmunoprevenibles (sarampión, rubéola, parotiditis, varicela, tétanos).
- Para valorar protección mediante vacunación en el caso de la hepatitis B se medirá el antiHBs, considerando positivo valores > 10 mUI/mL.
- En el caso del tétanos, se consideran niveles protectores $> 0,1$ UI/mL.
- En personas con una reacción adversa local muy importante frente a la vacuna antitetánica y en la que se sospecha que pueda haber recibido un número excesivo de dosis vacunales, antes de indicar una nueva dosis de vacuna se puede plantear evaluar el nivel de anticuerpos circulantes frente a la toxina tetánica.
- En personas con riesgo elevado de exposición al virus de la hepatitis B es recomendable conocer si son respondedores o no a la vacuna. Se realizarán marcadores post-vacunales (antiHBs) de 1 a 3 meses tras la última dosis. Si la respuesta es inferior a 10 mUI/mL se administrará otra serie completa de vacuna (3 dosis) y se realizarán nuevamente los

marcadores pasado 1 a 3 meses de la última dosis. Si se mantiene la no respuesta no se indicarán más dosis de vacuna y se le considerará como no respondedor. Se le informará de esta situación y si es posible se establecerán las medidas de prevención oportunas en cada caso.

Algunas de las situaciones para realizar marcadores post-vacunales son:

- En parejas sexuales de un portador crónico de hepatitis B es importante conocer si es un respondedor a la vacuna ya que en el caso de que no responda a la vacunación se deberán recomendar otras medidas de control.([algoritmo respondedores hepatitis B](#))
- En personal sanitario expuesto se debe conocer si es respondedor a la vacuna frente a la hepatitis B.([algoritmo respondedores hepatitis B](#))
- En hemodializados u otros casos con inmunodepresión en que la respuesta puede estar disminuida.

Revacunación fuera de pauta habitual

- No siempre más dosis de vacuna resulta en un mayor estímulo de la inmunidad, existiendo estímulos nulos (sin efecto) e incluso paradójico (menor efecto). Es frecuente que personas que tras haber respondido inicialmente a la vacunación, en el transcurso del tiempo pierdan los anticuerpos. Como norma general, en personas inmunocompetentes, las vacunas generan memoria inmunológica residente en linfocitos B, de tal manera que persiste protección frente a una infección clínica incluso en ausencia o disminución de anticuerpos.
- Es frecuente que personas que respondieron inicialmente una serie completa de vacuna antihepatitis B sean sometidos a repetidas revacunaciones por ausencia o disminución de anticuerpos anti HBs (< 10 mIU/ml). **En individuos sanos no inmunodeprimidos en esta situación no será preciso administrar ninguna dosis de recuerdo de vacuna antihepatitis B.**

Contraindicaciones y precauciones de las vacunas

Una contraindicación es una condición en la persona que aumenta considerablemente las posibilidades de una reacción adversa grave.

Hay muy pocas contraindicaciones a las vacunas.

1. Precauciones:

Condición de una persona que puede aumentar la posibilidad o la intensidad de una reacción adversa o bien alterar la capacidad de la vacuna de producir inmunogenicidad:

-
- Enfermedad aguda moderada o grave, sobre todo si cursa con fiebre > 38 °C.
 - Administración de hemoderivados que contengan anticuerpos.

2. **Contraindicaciones permanentes:**

- Reacción alérgica grave (anafiláctica) a algún componente de la vacuna o a una dosis previa.
- Encefalopatía no originada por otra causa identificable producida en los 7 días siguientes a una vacunación contra la tosferina.

3. **Contraindicaciones específicas:**

- Vacunas vivas atenuadas durante el embarazo.
- Vacunas vivas atenuadas en el caso de inmunosupresión grave.

4. **Falsas contraindicaciones para la vacunación:**

- Enfermedad leve con o sin febrícula.
- Tratamiento antibiótico: no disminuye la respuesta vacunal excepto en el caso de la vacuna tifoidea por vía oral.
- Prematuridad.
- Lactancia materna.

Bibliografía

1. Guide des vaccinations. Édition 2012. Direction générale de la santé Comité technique des vaccinations. France
2. General Recommendations on Immunization: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). January 28, 2011 / 60(RR02);1-60
3. Immunity and how vaccines work: the green book, chapter 1. Published by The Stationery Office. Department of Health. UK. 2013. Disponible https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/144249/Green-Book-Chapter-1.pdf

Tabla 1. Edades e intervalos para la administración de vacunas

	EDAD MÍNIMA ADMINISTRACIÓN	EDAD MÁXIMA ADMINISTRACIÓN	INTERVALO MÍNIMO ENTRE DOSIS		PAUTA RECOMENDADA	PAUTA ACELERADA
			1ª y 2ª	2ª y 3ª		
dTpa	4 años	No tiene	4 semanas	6 meses	dosis única GR*	
DTPa-VPI-HB+Hib	6 semanas	7 años	4 semanas	4 semanas	2-4-11 m	
HEPATITIS A	12 meses	No tiene	6 meses		0-12 m GR	
HEPATITIS A-B	12 meses	No tiene	4 semanas	5 meses	0-1-6 GR	0-1-2-12 m/0-7-21 d-12 m
HEPATITIS B	RN	No tiene	4 semanas	8 semanas	0-1-6/ GR	0-1-2-12 m/0-7-21 d-12 m ¹
Hib	6 semanas	No tiene	4 semanas	4 semanas	dosis única GR	
MENINGOCOCO C	2 meses	No tiene	8 semanas	6 meses (después del primer año de vida)	4-12 meses /GR	
MENINGOCOCO ACWY	6 semanas/2 años (según vacuna)	No tiene	8 semanas		12 años/GR	
PAPILOMA	9 años	No tiene	4 semanas/6 meses (según pauta)	3 meses	0-6 m/0-2-6 m (>14 a)	
ROTAVIRUS	6 semanas	24/32 semanas (según vacuna)	4 semanas	4 semanas (según vacuna)	-	
Td	5/7 años (según vacuna)	No tiene	4 semanas	6 meses	16 años / adultos	
TRIPLE VÍRICA	12 meses (>9 meses en riesgo muy elevado)	No tiene	4 semanas		12 meses-4 años	
VARICELA	12 meses (>9 meses en riesgo muy elevado)	No tiene	4 semanas		15 meses-4 años (nacidos/as desde 2015) /10 años/GR	
VNC13	6 semanas	No tiene	4 semanas	4 semanas	2-4-11 m / GR	
VNP23	2 años	No tiene	5 años	5 años	GR	
VPI	6 semanas	No tiene	4 semanas	4 semanas	0-1-6 meses/GR	

*GR: Grupos de Riesgo. 1 Con vacuna Engerix.

1.2. CLASIFICACIÓN DE LAS VACUNAS

Las vacunas se pueden clasificar básicamente en: vivas (atenuadas), inactivadas, de subunidades, toxoides, de ADN y de vectores recombinantes.

Clasificación microbiológica

- a. Vacunas bacterianas.
- b. Vacunas víricas.

Clasificación según la tecnología utilizada en la fabricación

- a. **Atenuadas.** Obtenidas a partir de microorganismos que han perdido su virulencia como resultado de inoculaciones o siembras repetidas en medios de cultivo, pero que conservan su capacidad antigénica ya que son microorganismos vivos.
- b. **Inactivadas.** Obtenidas a partir de microorganismos muertos mediante procedimientos físicos o químicos, es decir, por calor, con formol, etc...

Diferencias entre las vacunas atenuadas e inactivadas

VACUNAS VIVAS ATENUADAS	VACUNAS INACTIVADAS
Deben ser atenuadas mediante pases en cultivos celulares.	Pueden elaborarse a partir de microorganismos sin atenuar.
Inducen inmunidad humoral y celular.	Inducen sólo inmunidad humoral.
No requieren adyuvantes.	Requieren adyuvantes muy a menudo.
Pueden transmitir la infección a no vacunados.	No es posible la difusión de la infección a los no vacunados.
Administración por vía oral o parenteral.	Administración por vía parenteral.
Lábiles: sobre todo varicela.	Son más estables.
Suelen ser más reactógenas.	Menos reactógenas.
Capaces de replicarse en el huésped (necesitan menor número de microorganismos).	Incapaces de replicarse en el huésped.
Interferencia de anticuerpos circulantes.	Menor interferencia de anticuerpos circulantes.
Dificultad de fabricación.	Fabricación más sencilla.

* Excepto las administradas por vía oral.

Según el tipo de partícula antigénica que se utilice para la fabricación, pueden ser:

1. Vacunas de microorganismos totales o células enteras

En ellas los microorganismos obtenidos a partir de cultivos se atenúan por pases sucesivos en animales o en medios de cultivo (sarampión, rubéola, varicela y otras víricas o bacterianas de este grupo); o bien se inactivan mediante el calor o agentes químicos diversos como el fenol o el formol (gripe, hepatitis A, fiebre tifoidea inactivada).

2. Vacunas basadas en alguna fracción del microorganismo

- a. Basadas en proteínas.
 - Toxoides.
 - Subunidades.
- b. Basadas en polisacáridos.
 - Polisacáridos purificados (neumococo, meningococo).
 - Polisacáridos conjugados (*Haemophilus influenzae* tipo b, neumococo, meningococo).
- c. **Recombinantes.** Se elaboran a partir de la clonación de genes que codifican proteínas antigénicas específicas en una célula huésped. Las vacunas contra la hepatitis B y el papilomavirus se producen insertando un segmento del gen viral respectivo en el gen de una levadura. Con una técnica semejante se obtuvo la mutante no tóxica de toxina diftérica CMR197, que se utiliza como proteína transportadora en algunas vacunas de polisacáridos conjugadas.
- d. **Sintéticas.** Fabricadas a partir de polipéptidos que copian la secuencia primaria de aminoácidos de los determinantes antigénicos del microorganismo. Al igual que en el caso anterior, los comentarios sobre inmunogenicidad y reactogenicidad son los mismos que en las vacunas inactivadas.

Clasificación según su composición

- **Vacunas monovalentes.** Contienen un solo serotipo o serogrupo de un microorganismo (vacuna frente a meningococo serogrupo C).
- **Vacunas polivalentes.** Contienen distintos tipos antigénicos de una misma especie, sin inmunidad cruzada entre ellos (vacuna antineumocócica).
- **Vacunas combinadas.** Contienen una asociación de varios elementos antigénicos de distintas especies o microorganismos (vacuna triple vírica: en una sola aplicación se administra sarampión, rubéola y parotiditis).

Clasificación según su uso sanitario

- **Vacunas Programadas.** Vacunas que tienen un interés sanitario de tipo comunitario y que se aplican por tanto a la totalidad de la población, formando parte de los programas de vacunación de los distintos países. Dentro de este grupo están todas aquellas vacunas que forman parte del calendario de vacunación infantil.
- **Vacunas no sistemáticas.** Vacunas que no tienen un interés comunitario sino individual, estando indicadas en función de factores de riesgo, personales o ambientales de cada individuo, o ante la aparición de brotes epidémicos.

Dentro de estas vacunas tenemos todas aquellas que se aplican fuera del calendario oficial de vacunación, un ejemplo son las vacunas como prevención en viajes a zonas de endemia de determinadas enfermedades.

BIBLIOGRAFÍA

1. Centers for Disease Control and Prevention. CDC. The Pink Book: Course Textbook - 13th Edition. 2015.
2. Ezeanolue E, Harriman K, Hunter P, Kroger A, Pellegrini C. General Best Practice Guidelines for Immunization. Best Practices Guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). [www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/downloads/general-recs.pdf]. Accessed on december 2019.
3. Immunity and how vaccines work: the green book, chapter 1. (https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/815159/Greenbook_chapter_1_Immunity_and_how_vaccines_work.pdf). Accessed on december 2019.
4. Canadian Immunization Guide: Part 1 - Key Immunization Information. <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-1-key-immunization-information/page-6-principles-combination-vaccines.html>. Accessed on december 2019.