

Calendario Vacunal de la Asociación Española de Pediatría 2001-2002

Comité Asesor de Vacunas de la AEP

Coordinador: J. de Arístegui Fernández (pediatra).

Vocales: J. Ruiz Contreras (pediatra), J.M. Corretger Rauet (pediatra), F. García Martín (pediatra), T. Hernández Sampelayo (pediatra), F. Moraga Llop (pediatra) y C. Rodrigo Gonzalo de Liria (pediatra).
Asesores: F. Calbo Torrecillas (microbiólogo-preventivista), G. Fontán Casariego (inmunólogo) y J. Muñiz Saitua (epidemiólogo).

(*An Esp Pediatr* 2001; 55: 30-38)

La Asociación Española de Pediatría creó en 1994 el Comité Asesor de Vacunas con el fin de asesorar a los pediatras en temas vacunales y realizar recomendaciones de calendario vacunal. Las últimas recomendaciones son para el período 2001-2002, en las que lo más significativo es la indicación de la vacunación con vacuna antipoliomielítica inactivada (VPI) en sustitución de la vacuna oral atenuada (VPO). Se incide nuevamente en la conveniencia de incluir la vacuna contra la varicela en los esquemas vacunales del niño sano.

Palabras clave:

Calendario vacunal. Vacunación. Vacunas pediátricas. Poliomieltitis. Hepatitis B. Varicela. Tos ferina.

CHILDHOOD IMMUNIZATION SCHEDULE 2001-2002. ADVISORY COMMITTEE ON VACCINES OF THE SPANISH ASSOCIATION OF PEDIATRICS

In 1994 the Spanish Association of Pediatrics founded the Advisory Committee on Vaccines with the aim of providing advice on matters related to childhood immunizations and of implementing vaccination schedules. The latest recommendations concern the immunization schedule for 2001-2002, in which indications for the inactivated poliovirus vaccine instead of the attenuated poliovirus vaccine are of prime importance. The advisability of including the vaccine against chicken pox in healthy children is stressed.

Key words:

Immunization schedule. Vaccination. Pediatric vaccines. Poliomyelitis. Hepatitis B. Varicella. Pertussis.

INTRODUCCIÓN

La Asociación Española de Pediatría (AEP) constituyó en mayo de 1994 un Comité Asesor de Vacunaciones con el fin de proponer recomendaciones de calendario vacunal a la Asociación y a los pediatras que en ella se integran. Las últimas recomendaciones constituyen el Calendario Vacunal de la AEP 2001-2002 que se muestra en la tabla 1.

A continuación se exponen algunas de las consideraciones que justifican el calendario vacunal propuesto por la AEP.

EDAD DE VACUNACIÓN

El lactante tiene una adecuada respuesta inmunitaria, respondiendo eficazmente a partir de los 2 meses de edad frente a antígenos proteicos y polisacáridos conjugados. No presenta ventajas retrasar la edad de inicio de la vacunación hasta los 3 meses, lo que aumentaría el riesgo de algunas enfermedades infecciosas si los lactantes no vacunados resultan expuestos a ellas (tos ferina, enfermedad invasora por *Haemophilus influenzae* tipo b [Hib], enfermedad meningocócica C, etc.). No se ha demostrado que las pautas de vacunación iniciadas a los 2 meses se asocien a un mayor número de reacciones adversas o a una menor protección inmunitaria respecto a las pautas de inicio a los 3 meses o a otras pautas más aceleradas (2, 3, 4 meses). Se recomienda por consiguiente mantener el inicio de la vacunación a los 2, 4 y 6 meses como la pauta más adecuada para la primovacunación infantil con difteria, tétanos, tos ferina acelular (DTPa), poliomieltitis, hepatitis B, Hib y vacuna antime-ningocócica C.

Correspondencia: Dr. J. de Arístegui Fernández.

Departamento de Pediatría. Hospital de Basurto.
Avda. Montevideo, 18. 48013 Bilbao.
Correo electrónico: aristegi@hbas.osakidetza.net

Recibido en marzo de 2001.

Aceptado para su publicación en abril de 2001.

TABLA 1. Calendario vacunal de la AEP 2001-2002

0 meses	2 meses	4 meses	6 meses	12-15 meses	15-18 meses	3-6 años	11-12 años	14-16 años
	DTPa	DTPa	DTPa		DTPa	DTPa		Td ^f
	Hib	Hib	Hib		Hib			
	VPI	VPI	VPI		VPI	VPI ^d		
VHB ^a	VHB ^{a,b}	VHB ^b	VHB ^{a,b}				VHB ^c	
				Varicela ^c			Varicela ^c	
	Meningitis C	Meningitis C	Meningitis C					
				Triple vírica		Triple vírica		

^aEsquema vacunal de virus de la hepatitis B (VHB) 0, 2, 6 meses de edad.

^bEsquema vacunal de VHB 2, 4, 6 meses de edad.

^cEn el momento de disponibilidad de la vacuna, el Comité Asesor de Vacunas (CAV) recomienda la vacunación universal de niños sanos a la edad de 12-15 meses. A los 11-12 años vacunación selectiva de niños no previamente vacunados y con historia clínica fehaciente de no haber pasado la enfermedad.

^dLa 5ª dosis de vacuna antipoliomielítica inactivada (VPI) en función de: disponibilidad de vacuna combinada DTPa-VPI, del control sanitario de poblaciones inmigrantes, de condicionantes epidemiológicos, etc.

^eEn niños no vacunados previamente con VHB. Esquema de tres dosis: 0, 1, 6 meses.

^fRevacunación cada 10 años.

Hib: *Haemophilus influenzae* tipo b; Td: tétanos-difteria tipo adulto.

VACUNACIÓN ANTIDIFTERICA

Desde 1987 no existen casos de difteria declarados en España y aunque la situación actual puede considerarse satisfactoria por lo que respecta a la edad infantil, existe una fundamentada preocupación respecto a la población adulta debido a la desprotección inmunitaria existente en la mayoría de esta población española¹⁻⁵. Estudios de seroprevalencia llevados a cabo en adultos españoles muestran que menos del 30% de los adultos presentan anticuerpos protectores contra la difteria. Por otra parte, la grave situación epidémica que ha atravesado Europa del este y la detección de casos importados de difteria en diversos países europeos, aconseja seguir las recomendaciones contenidas en el Plan de Acción de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el control de la difteria en la Región Europea y consistentes en extremar el control epidemiológico, incluir la revacunación contra la difteria a los 6 años de edad y prolongar la inmunidad durante la vida adulta mediante vacunaciones de refuerzo con preparados de difteria con carga antigénica reducida (toxoides diftérico tipo adulto). Se recomienda, para asegurar la protección contra esta enfermedad a lo largo de toda la vida, el estricto cumplimiento del calendario vacunal ya establecido (6 dosis), comprendiendo una dosis de vacuna combinada de tétanos-difteria tipo adulto (Td) cada 10 años a partir de la dosis aplicada a los 13-16 años.

VACUNACIÓN ANTITETÁNICA

En el año 2000 se declararon al sistema EDO (enfermedades de declaración obligatoria) en España 26 casos de tétanos, ninguno de ellos en edad pediátrica. Al igual que lo que se constata para la difteria, el grado de desprotección de la población adulta española frente al tétanos es considerablemente elevado, lo que indica una inadecuada política de revacunaciones^{2,5}. La pauta inmunizante básica incluye 5 dosis de vacuna, adicionando

una dosis de refuerzo de vacuna combinada de Td de tipo adulto a los 13-16 años con revacunaciones cada 10 años a partir de la última dosis aplicada.

VACUNACIÓN ANTIPERTUSSIS

La tos ferina (*pertussis*) continúa siendo una enfermedad no bien controlada epidemiológicamente, con una incidencia mundial de casos todavía considerablemente alta, sobre todo en los países en vías de desarrollo en los que se producen la mayoría de los 60 millones de casos y más del medio millón de muertes anuales. Según datos de la OMS, durante el período 1974-1993 la incidencia de casos de tos ferina en las diferentes regiones del mundo permanece elevada y estable sin observarse una tendencia decreciente de la misma^{6,7}. En Europa, la incidencia de tos ferina permanece elevada con tasas de 12,2/100.000 habitantes, con una distribución epidémica muy heterogénea según los diferentes países y con un marcado resurgimiento de casos en algunas áreas. En España, la vacunación contra la tos ferina se inició en 1965 habiéndose conseguido desde entonces hasta el momento actual un acusado descenso de la incidencia que ha ido paralelo al aumento en los porcentajes de la cobertura vacunal de la población infantil. A pesar de ello, durante 1997 se notificaron en España al sistema EDO 1.095 casos, lo que representa una tasa de 2,78 por 100.000 habitantes y en el año 2000 el número de casos notificados fue de 906, con una tasa de 2,30. Las causas de la falta de control epidemiológico de la enfermedad se deben básicamente a dos razones: por un lado, a una variable y no óptima cobertura vacunal de la población debido fundamentalmente a problemas relacionados con la elevada reactividad de la vacuna de pared entera (DTPe) y al temor injustificado de poder ser causa de lesión cerebral permanente, lo que ha conducido a la disminución o interrupción de la vacunación contra la tos ferina en algunos países como Gran Bretaña, Japón y Suecia en los años setenta y posteriormente en Alema-

nia, Suiza e Italia, con la consiguiente reaparición de brotes epidémicos y de fallecimientos por tos ferina; por otro lado, existe la constatación epidemiológica de la existencia de numerosos casos de tos ferina en poblaciones de adultos jóvenes y adolescentes en los que existe una pérdida de la inmunidad protectora, los cuales se configuran hoy día como una de las fuentes más importantes de contagio en las áreas industrializadas y en un eslabón primordial en la cadena de transmisión de la enfermedad^{2,5,8-13}. La solución a gran parte de estos problemas radica en la utilización de las nuevas vacunas acelulares de tos ferina (Pa), tanto para la primovacuna como en dosis de refuerzo posteriores para mantener una inmunidad permanente en edades adultas de la vida.

En España, para la vacunación contra la tos ferina se administran 5 dosis con un esquema 2, 4, 6, 18 meses y una quinta dosis en forma de DTPa entre los 4 y los 6 años de edad. La ausencia de dosis de refuerzo a partir de los 6 años de edad determina que con el paso del tiempo la población inmunizada en la edad infantil vaya progresivamente perdiendo los anticuerpos protectores, llegándose a la edad de la adolescencia y del adulto mayoritariamente desprotegidos con el consiguiente riesgo de infección y transmisión a contactos pediátricos no inmunizados o deficientemente vacunados. El Comité Asesor de Vacunas (CAV) recomienda el uso exclusivo de vacunas acelulares de tos ferina en todas las dosis del calendario vacunal por su menor reactividad y mejor aceptabilidad. Igualmente, considera que tras la próxima aparición de las nuevas vacunas acelulares de tos ferina con carga antigénica reducida (dTpa) para su utilización en adolescentes y adultos, esta vacuna se incorpore al calendario vacunal en sustitución de la dosis de vacuna Td que se administra actualmente a los 14-16 años.

VACUNACIÓN ANTIPOLIOMIELÍTICA

En España, la introducción generalizada de la vacuna de poliovirus vivos atenuados por vía oral tipo Sabin (VPO) en 1963 produjo un descenso brusco en la incidencia de la enfermedad, con una reducción del número de casos declarados entre el año anterior y el posterior al inicio de la vacunación del 90%. En 1989 se declararon los últimos 2 casos de poliomiélitis en el país, uno importado de Mauritania y otro probablemente asociado a la VPO. A partir de entonces, y hasta el momento actual, no ha habido nuevos casos de polio salvaje oficialmente declarados. En 1999, se ha declarado un caso de poliomiélitis parálitica asociada a VPO en la Comunidad Autónoma de Murcia. En la actualidad, la cobertura vacunal en España es superior al 95% y prácticamente no existe riesgo de padecer una poliomiélitis parálitica por virus salvaje.

Hay tres esquemas posibles de vacunación antipoliomielítica: utilización exclusiva de VPO, empleo exclusivo de vacuna antipoliomielítica inactivada (VPI) o uso secuencial de dos primeras dosis de VPI y las dos posteriores

de VPO. Actualmente, en la mayoría de países del mundo se utiliza la vacuna oral exclusivamente. No obstante, cada vez son más los países industrializados que optan por emplear la vacuna parenteral, como es el caso de la Europa occidental, países escandinavos, Estados Unidos y Canadá, ya sea en todas las dosis o en pauta secuencial¹⁴⁻¹⁹. Estudios recientes afirman que, una vez se ha logrado eliminar los poliovirus de un país o región, la VPI es capaz de mantener un alto nivel de inmunidad en la población hasta que se puedan terminar los programas de vacunación frente a la poliomiélitis en todo el mundo. En países en vías de desarrollo, la VPI ha demostrado ser más inmunogénica que la VPO, de forma que 2 o 3 dosis de la vacuna inyectable podrían sustituir a 10 o 15 dosis de la vacuna oral^{20,21}.

En el momento actual, en España, con una cobertura vacunal superior al 95% en el primer año de vida, ausencia de casos autóctonos de poliomiélitis parálitica por virus salvaje desde 1989, un programa de vigilancia de parálisis flácida aguda (PFA) de 3 años de duración en el que no se ha detectado virus de la polio salvaje^{22,23}, estudios de seroprevalencia que ponen de manifiesto que existe inmunidad frente a los tres poliovirus en el 95% o más de la población menor de 40 años de edad², el riesgo de poliomiélitis parálitica asociada a la VPO y la disponibilidad de vacunas combinadas que incluyen VPI, es pertinente recomendar la utilización de VPI en lugar de VPO.

La existencia de una vacuna totalmente segura y eficaz (VPI) dificulta seguir manteniendo una vacuna VPO con posibilidad, aunque mínima, de ocasionar efectos adversos graves como es la parálisis asociada a vacuna, para prevenir una enfermedad que ya no existe en el país desde hace años. Además, los virus de la vacuna Sabin (VPO) y sus derivados por reversión genética ocasionan infecciones crónicas en pacientes inmunodeficientes (sobre todo con alteraciones de la inmunidad humoral), los cuales pueden excretar los virus en las heces durante años; por otra parte, los poliovirus vacunales persisten durante largo tiempo en aguas residuales de la comunidad. Estos hechos son responsables de que se mantenga la circulación de poliovirus vacunales en una población exenta de poliovirus salvajes. En los últimos años se ha comprobado la circulación de poliovirus derivados de la cepa vacunal en Egipto²⁴ (poliovirus vacunal tipo 2), China (poliovirus vacunal tipo 1) y en la República Dominicana²⁵ y Haití (poliovirus vacunal tipo 1). La erradicación de la polio se debe entender como la ausencia de cualquier poliovirus en los seres humanos y no sólo como la ausencia de poliovirus salvajes. Es imprudente e innecesario arriesgarse a no conseguir el objetivo de erradicación de la polio debido a proseguir con el empleo de la vacuna oral atenuada, que es infecciosa y potencialmente transmisible, y que puede revertir a neurovirulenta, al disponer de la VPI, una alternativa segura y mejor desde el punto de vista inmunogénico.

En nuestro medio no existe una razón técnica suficiente para seguir administrando cinco dosis de vacuna antipoliomielítica, ya que está claramente demostrado que cuatro dosis son suficientes para garantizar una correcta inmunización en los países desarrollados; y esto aún es más evidente cuando se emplea la VPI. Dada la alta cobertura vacunal existente en España y la ausencia de poliovirus salvaje circulante, cuatro dosis de VPI se consideran suficientes. La indicación de una quinta dosis (3-6 años) estaría condicionada por el cambio de la situación epidemiológica, el descenso de las coberturas, la existencia de grupos de personas susceptibles (bolsas) y la disponibilidad de preparados comerciales adecuados para esta quinta dosis (actualmente inexistentes en nuestro país).

VACUNACIÓN CONTRA LA HEPATITIS B

El CAV recomienda la doble pauta de vacunación contra la hepatitis B en los adolescentes y en los lactantes. En estos últimos con una pauta de 0, 2, 6 meses en aquellas comunidades autónomas que no tengan establecido un programa con elevada cobertura en el cribado de gestantes portadoras de HBsAg (antígeno Australia) y con la pauta de 2, 4, 6 meses en las que el programa de detección de gestantes portadoras de hepatitis B alcance buenas coberturas, pauta esta última que el CAV considera como la más idónea. Las razones por las que el CAV recomienda, además de a los adolescentes, vacunar a los lactantes o recién nacidos contra la hepatitis B son: *a)* se alcanzan mayores coberturas vacunales en lactantes que en los adolescentes²⁶; *b)* la vacuna contra la hepatitis B puede administrarse combinada en un solo pinchazo con las restantes vacunas de la primovacunación en los lactantes, y *c)* la práctica conjunta de vacunar a las personas con prácticas de riesgo, a los adolescentes y a los lactantes es la estrategia más efectiva y barata en el control de la endemia de hepatitis B en una comunidad. La pauta de vacunación a los adolescentes se mantendría hasta que alcanzaran esta edad (11-12 años) las cohortes vacunadas al nacimiento.

Todas las comunidades autónomas vacunan universalmente contra la hepatitis B en la época del adolescente (11-14 años) y en el momento actual 15 comunidades vacunan además a recién nacidos o lactantes, lo que representa el 80% de todos los recién nacidos del país y se prevé en un futuro próximo la universalización de esta pauta en todo el país.

VACUNACIÓN CONTRA *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* TIPO B (HIB)

En el momento actual todas las comunidades autónomas tienen incluida la vacunación contra el Hib en el calendario vacunal. En la vacunación frente a Hib los diferentes tipos de vacunas conjugadas existentes en España pueden ser intercambiadas, tanto en la serie primaria como en la dosis de recuerdo, ya que la eficacia vacunal no difiere. Ac-

tualmente, algunos países europeos utilizan pautas vacunales contra el Hib de 3 dosis (Reino Unido e Irlanda utilizan las 3 dosis en primovacunación en el primer año de vida, mientras que Dinamarca, Finlandia, Noruega y Suecia utilizan 2 dosis en primovacunación y una tercera dosis de recuerdo 4-14 meses después)^{27,28}. El resto de países a nivel mundial que vacunan contra el Hib en calendario vacunal, utilizan pautas de 4 dosis (tres de primovacunación y una dosis de recuerdo varios meses después).

El CAV, hasta no disponer de mayor información sobre estas pautas, recomienda la de 4 dosis por dos razones principales:

1. Porque en el caso de una pauta de 3 dosis la más adecuada consideramos que sería la de 2 dosis de primovacunación y una tercera dosis de recuerdo varios meses después y adaptar esta pauta a los calendarios actuales supone grandes dificultades prácticas en la estrategia vacunal existente en nuestro país.

2. Porque muchos expertos recomiendan, de momento, que cuando se utilicen vacunas combinadas de Hib con DTPa, la pauta vacunal sea de 4 dosis debido a la menor concentración de anticuerpos (GMT) frente al Hib que se obtiene con estas vacunas combinadas en comparación a si se administran los antígenos por separado. Aunque la eficacia protectora de las vacunas conjugadas de Hib viene determinada básicamente por la capacidad que tienen estas vacunas de producir memoria inmunológica, hasta no disponer de un consenso más generalizado creemos conveniente mantener la pauta de 4 dosis. En el momento actual 15 comunidades autónomas administran 4 dosis en el calendario vacunal, las 2 restantes utilizan 3 dosis con un esquema 2, 4 y 6 meses.

VACUNACIÓN CONTRA EL SARAMPIÓN, RUBÉOLA Y PAROTIDITIS (SRP): VACUNA TRIPLE VÍRICA

El CAV considera que para la vacunación completa frente sarampión, rubéola y parotiditis deben administrarse dos dosis de la vacuna triple vírica, después de los 12 meses de edad, separadas, al menos, por un intervalo de un mes. Si por alguna razón se administra una dosis antes del año, habrá que administrar dos dosis después de esta edad. Como norma general, la primera dosis se recomienda entre los 12 y 15 meses y la segunda entre 3 y 6 años (preferentemente a los 3-4 años). Este adelanto de la segunda dosis está determinado por la necesidad de que no haya niños susceptibles a estas enfermedades cuando comiencen la escolaridad^{29,30}. La gran mayoría de los fallos de la vacuna triple vírica son primarios (ausencia de respuesta a la vacuna), mientras que los secundarios (pérdida de la inmunidad a lo largo del tiempo en la persona vacunada) son mucho más raros. Esto supone que los niños que no responden a la vacuna pueden ser susceptibles al entrar a la escuela, cuando la exposición a la enfermedad puede ser más probable.

Está demostrado que alrededor de un 5% de niños que son vacunados frente a sarampión son seronegativos en ese momento. En nuestro país un 4% y casi un 25% de niños entre 2 y 5 años de edad no tienen anticuerpos frente a sarampión y parotiditis, respectivamente. La mayoría de los niños con fallo primario a la vacuna del sarampión seroconvierten cuando se les administra una segunda dosis de vacuna y la respuesta es duradera. Dado que la cobertura vacunal existente en España para la primera dosis de vacuna triple vírica es del 95%, la segunda dosis de vacuna triple vírica permite además, en teoría, captar el 5% de los niños que no han recibido la primera dosis. La situación epidemiológica en España para el sarampión, rubéola y parotiditis no es del todo satisfactoria; en el año 2000 se declararon en España al sistema EDO 159 casos de sarampión, 345 casos de rubéola y 9.122 casos de parotiditis. Todas las comunidades autónomas en el último año han incluido una segunda dosis de refuerzo de vacuna triple vírica entre la edad de los 3-6 años con el fin de controlar los casos aparecidos fundamentalmente en el período escolar. En caso de necesidad (brotes de sarampión, casos en escuela, colegios, hospitales, etc.) puede adelantarse la segunda dosis.

VACUNA ANTIMENINGOCÓCICA C CONJUGADA

La vacuna antimeningocócica C conjugada se puede incluir en los calendarios de inmunizaciones sistemáticas, si la situación epidemiológica de un país lo aconseja, ya que es eficaz a partir de los 2 meses de edad, proporciona una inmunidad duradera e induce memoria inmunológica. Esta vacuna no origina el fenómeno de hiporrespuesta de la vacuna polisacáridica no conjugada; además, también produce inmunidad en las mucosas, lo que puede tener importancia para reducir el estado de portador y facilitar el control de la enfermedad³¹⁻³⁴. Los estudios de inmunogenicidad realizados en Reino Unido en lactantes vacunados a los 2, 3 y 4 meses de edad demuestran una alta proporción de niños con anticuerpos protectores: entre el 58 y 96% después de la primera dosis, el 98-99% tras la segunda y el 98-100%, a continuación de la tercera. Después de una inyección de recuerdo de vacuna no conjugada, el porcentaje de niños se mantenía entre el 85 y el 100%, lo cual evidencia que la vacuna conjugada induce memoria inmunológica y sugiere una protección a largo plazo. La efectividad a corto plazo de la vacuna meningocócica C conjugada, observada en Reino Unido, es del 97% (intervalo de confianza [IC] 95%; 77-99) en adolescentes de 15 a 17 años de edad y del 92% (IC 95%; 65-98) en niños de 1 a 2 años³⁵.

La situación endémica en España de la enfermedad meningocócica producida por el serogrupo C³⁶ y las características inmunológicas de esta nueva vacuna han justificado, desde el año 2000, su introducción en el calendario de vacunaciones sistemáticas. En calendario vacunal se administra con esquema de 3 dosis (2, 4 y 6 meses).

VACUNACIÓN CONTRA LA VARICELA

En España, se declararon 230.177 casos de varicela en 1997, 193.867 en 1998, 225.745 en 1999 y 179.658 en el año 2000, lo que corresponde a unas tasas entre 455 y 585 por 100.000 habitantes. Anualmente en nuestro país se producen alrededor de 1.000 hospitalizaciones y 5-6 muertes relacionadas con la varicela. Los estudios de seroprevalencia muestran que el 95% de los adolescentes españoles han padecido la enfermedad^{2,37}. La varicela es una enfermedad muy contagiosa y prácticamente el 80-90% de los contactos domiciliarios susceptibles adquieren la enfermedad. Por esta razón se considera que todos los niños que nacen la padecerán. Aunque es una enfermedad habitualmente benigna, en ocasiones, tiene complicaciones entre las que destacan: infecciones bacterianas de la piel y tejidos blandos; encefalitis y ataxia cerebelosa; hepatitis; neumonía varicelosa; artritis; síndrome de Reye; y otras^{38,39}. La frecuencia de complicaciones y la mortalidad depende, en gran medida, de la edad, siendo más altas en niños menores de 1 año y adultos^{40,41}. En los primeros la mortalidad es 6 muertes por 100.000, mientras que en personas mayores de 30 años es 25 muertes por 100.000. En Estados Unidos la varicela es la causa más frecuente de muerte que puede ser prevenida por vacunación. La mortalidad en las personas adultas viene determinada muchas veces por la neumonía varicelosa, que puede aparecer hasta en 1 de cada 400 casos, siendo especialmente graves en fumadores y embarazadas en las que puede alcanzar hasta el 35%. Además, la infección materna en las primeras 20 semanas de embarazo supone un pequeño riesgo de síndrome de varicela congénita (1-2%). Los pacientes inmunodeprimidos, con neoplasias o tratamientos inmunosupresores, son otro grupo de riesgo al poder desarrollar una varicela con diseminación visceral y mortalidad de hasta el 15-20%.

Pese a lo anterior, y dado que más del 90% los casos de varicela se producen en niños menores 10 años de edad el impacto de la vacuna es mayor cuando se administra en la primera infancia, ya que hasta el 60% de las hospitalizaciones y el 40% de las muertes debidas a varicela ocurren en este grupo.

La efectividad de la vacuna contra la varicela es del 75-95% frente a cualquier forma de infección y del 99 al 100% frente a las formas significativas de enfermedad^{42,43}. Entre el 1 y el 15% de los niños vacunados desarrollan, cada año, una enfermedad leve, con menos de 50 lesiones cutáneas y escasos o nulos síntomas sistémicos, tras un contacto significativo con un caso índice. Esta proporción no parece aumentar con los años. Como siempre que se introduce una nueva vacuna en la infancia, existe la preocupación de que no induzca inmunidad durante toda la vida y desplace la enfermedad hacia las personas adultas, cuando es más grave y tiene más complicaciones. Algunos estudios en Japón han demostrado que la inmunidad persiste hasta 20 años, mientras que en

otros realizados en Estados Unidos –donde la vacuna lleva menos tiempo– confirman que se mantiene, al menos, 10 años. De todas formas, no es posible saber en la actualidad si a medida que aumenta la cobertura vacunal y disminuya la circulación del virus –y, por lo tanto, su efecto refuerzo– en la población, será necesario pasado el tiempo administrar una dosis de recuerdo para mantener el estado inmunitario.

El seguimiento de efectos adversos realizado en Estados Unidos entre 1995 y 1998, tras 9,7 millones de dosis vacunales administradas, ha demostrado una incidencia de efectos secundarios de 67/100.000 dosis, la mayoría de ellos leves. Uno de los efectos secundarios más frecuentes ha sido los exantemas (37/100.000 dosis administradas). La caracterización del virus mediante PCR, ha demostrado que los exantemas que aparecen en las 2 semanas siguientes a la vacunación están causados casi siempre por el virus salvaje, mientras que los que aparecen a partir de la tercera semana se deben, sobre todo, a la cepa vacunal⁴⁴. Un hallazgo interesante es que 87 mujeres han recibido la vacuna previamente o durante el embarazo, sin que se hayan producido casos de varicela congénita en el feto⁴⁵. Una preocupación al introducir la vacunación de la varicela ha sido la aparición de zoster en los sujetos vacunados. Dos estudios recientes en niños vacunados con leucemia y trasplante renal han demostrado que la incidencia de zoster es de 5 a 7 veces menor que tras la enfermedad natural. En población general la incidencia de zoster en sujetos vacunados es del 2,6/100.000 en comparación con una tasa del 68/100.000 en los individuos no vacunados.

Otro aspecto importante a considerar a la hora de introducir una vacuna es el coste económico que supone para la comunidad. Diversos estudios han calculado que si se consideran tanto los costes médicos directos como los costes indirectos, como las pérdidas laborales (los niños con varicela pierden una media de 5 a 6 días de colegio y los padres de 2 a 4 días de trabajo para cuidar a sus hijos), la vacunación universal supone un ahorro cinco veces mayor que la cantidad invertida⁴⁶⁻⁵². Un estudio prospectivo, coordinado por el CAV y auspiciado por la AEP, llevado a cabo en el año 2000 en centros de atención primaria en 700 niños sanos que padecieron varicela, ha demostrado una pérdida media escolar de 6,6 días, un día de pérdida laboral de los padres y un coste medio por caso de 16.000 ptas. (una tercera parte de coste directo y dos terceras partes de coste indirecto)⁵³.

Por todas las razones expuestas se prefiere la vacunación universal sobre cualquier otra estrategia dirigida a grupos concretos. En vacunación universal se administra una única dosis entre los 12 y los 15 meses, preferiblemente de forma simultánea con la triple vírica, con distinta jeringa y en sitios diferentes. Si no se administran ambas vacunas en la misma visita, deben distanciarse, al menos, 30 días. En niños sanos, no se recomienda ac-

tualmente administrar ninguna dosis de recuerdo. Igualmente se recomienda vacunar a todos los niños susceptibles antes de cumplir los 13 años, preferiblemente en una visita rutinaria a los 11-12 años.

La vacuna contra la varicela existente en España no está aprobada para su empleo en niños sanos. Desde 1999, el CAV indicó la conveniencia de que esta vacuna estuviera disponible para su aplicación en el niño sano. En las recomendaciones actuales el CAV se reafirma categóricamente en la importancia médica y social de introducir esta vacunación en el calendario vacunal, considerando además que su inclusión debe realizarse de forma simultánea en todas las comunidades autónomas del país.

VACUNAS COMBINADAS

Existe una amplia disponibilidad de vacunas combinadas en nuestro medio que combinan la DTPe con otras vacunas del calendario como la vacuna contra el Hib y la vacuna contra la hepatitis B. Igualmente existen vacunas combinadas de DTPa con Hib y hepatitis B, vacuna combinada de hepatitis A y B y a lo largo del año 2001 se encontrará disponible la vacuna combinada hexavalente DTPa-VPI-VHB-Hib. Debido a las ventajas que presentan las vacunas combinadas (menos molestias para el niño, menor coste, mayor cumplimentación y aceptabilidad), el CAV recomienda el empleo preferente de vacunas combinadas en el calendario vacunal, frente a su utilización por separado, tal y como ya se viene haciendo en todas las comunidades autónomas.

OTRAS VACUNAS PEDIÁTRICAS NO INCLUIDAS EN EL CALENDARIO VACUNAL DE LA AEP

Vacuna contra la hepatitis A

La infección por el virus de la hepatitis A (VHA) cursa con un elevado porcentaje de casos asintomáticos, por lo que la seroprevalencia es mejor indicador epidemiológico que la incidencia. Los primeros estudios epidemiológicos de seroprevalencia realizados en la población española, publicados en la década de los años setenta, demostraban que España, al igual que el resto de los países europeos del área mediterránea, era un país de elevada endemicidad y que esta infección se presentaba básicamente en la edad pediátrica. Desde entonces se observa que el patrón epidemiológico está cambiando y que la curva de seroprevalencia de la infección se desplaza hacia la edad adulta debido, fundamentalmente, a la mejora de las condiciones socioeconómicas e higiénico-sanitarias, lo que nos sitúa entre los países de moderada endemicidad. Actualmente, más de la mitad de la población española adulta menor de 40 años es susceptible a la infección por el VHA, por lo que la hepatitis A ha dejado de ser una enfermedad de la infancia para convertirse en una enfermedad de adolescentes y adultos jóvenes⁵⁴. En 1998 se declararon en España 2.041 casos de

hepatitis A, con una tasa de 5,18 casos por 100.000 habitantes, aunque es probable que exista una infradeclaración y que la morbilidad real se sitúe entre el doble y el triple de la cifra declarada. Sin embargo, en las comunidades de Ceuta y Melilla se han alcanzado, durante el mismo año, tasas de 60,6 y 218,4 por 100.000 habitantes, respectivamente. En el año 2000 el número de casos declarados en España al sistema EDO ha sido de 961 (tasa de 2,44 por 100.000 habitantes).

Las vacunas disponibles en España son vacunas inactivadas y adsorbidas en hidróxido de aluminio como adyuvante. Existe también una vacuna combinada de VHA y VHB. Tras una dosis de vacuna VHA, el 95% de los niños presenta anticuerpos específicos protectores a las 2-4 semanas de la vacunación. El porcentaje de seroprotección aumenta hasta el 99-100% después de la administración de una dosis de recuerdo a los 6-12 meses. La eficacia vacunal frente a la enfermedad es del 95% de los vacunados y la protección se estima que perdura al menos durante 15-20 años. La vacuna contra el VHA es bien tolerada y la frecuencia de reacciones adversas es similar a la encontrada con otras vacunas que contienen como adyuvante el hidróxido de aluminio⁵⁵. En Cataluña, desde octubre de 1998 se desarrolla un programa piloto de vacunación universal antihepatitis A + B a los niños de 12 años de edad y cuyos resultados se evaluarán al finalizar el mismo para determinar su introducción en el calendario de vacunaciones sistemáticas. Dado el cambio en la situación epidemiológica experimentado en los últimos años, la Asociación Española para el Estudio del Hígado recomienda la vacunación universal frente a la hepatitis A⁵⁶. En Ceuta y en Melilla se ha incorporado la vacuna de la hepatitis A al calendario de inmunizaciones sistemáticas del año 2000, en el segundo año de vida, debido a la elevada incidencia de esta enfermedad.

VACUNA CONJUGADA ANTINEUMOCÓCICA HEPTAVALENTE

La vacuna antineumocócica polisacárida 23-valente origina una respuesta inmunológica T-independiente lo que motiva protección poco duradera y resulta ineficaz en niños menores de 24 meses, los cuales presentan la tasa más elevada de enfermedad neumocócica invasora. La vacuna polisacárida no conjugada también ofrece eficacia limitada en grupos especialmente susceptibles de enfermedad neumocócica grave como ocurre con los pacientes inmunodeprimidos y hematológicos. Este tipo de vacuna polisacárida no se ha demostrado útil para reducir el estado de portador nasofaríngeo de cepas de neumococo.

El coste humano, social y económico de la enfermedad neumocócica, la cual incide especialmente en países en desarrollo, enfermos crónicos, inmunodeprimidos y niños, unido a la creciente resistencia de *Streptococcus pneumoniae* a los antimicrobianos y las limitaciones de uso y eficacia de la vacuna polisacárida 23-valente ac-

tual, determinan que la nueva vacuna conjugada antineumocócica heptavalente disponible en España en el 2001 constituya una vacuna de especial interés pediátrico⁵⁷. Se ha demostrado la capacidad de esta nueva vacuna para inducir producción de anticuerpos anticapsulares tipo específicos en cantidad suficiente, así como para inducir memoria inmunológica, lograr la persistencia de anticuerpos en el tiempo, su funcionalidad y su capacidad para inducir respuesta inmunitaria en las membranas mucosas⁵⁸.

La vacuna conjugada neumocócica heptavalente contiene polisacáridos de los serotipos neumocócicos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F que están conjugados a la proteína transportadora CRM₁₉₇ (una variante no tóxica de toxina de la difteria). Los serotipos incluidos en la vacuna son los causantes del 86% de los episodios de bacteriemia, del 83% de los casos de meningitis y del 65% de las otitis media agudas en niños menores de 6 años constatadas en Estados Unidos en el período 1978-1994⁵⁹. En España, en esta vacuna están representados el 78% de los serotipos que causan enfermedad invasora y el 81% de los serotipos que producen otitis media en niños entre 2 meses y 5 años (83 y 85,4%, respectivamente, en niños menores de 2 años).

Los estudios en fase III demuestran la eficacia protectora de la vacuna conjugada frente a las infecciones invasoras (97,4% eficacia para bacteriemia y meningitis), neumonía (73,1% de eficacia en neumonías con imágenes radiológicas de consolidación de $\geq 2,5$ cm), otitis media aguda (reducción del 20% de otitis media recurrente y un descenso del 20,3% de la necesidad de implantar tubos de timpanostomía) y del estado de portador nasofaríngeo⁶⁰⁻⁶².

La vacuna también se ha demostrado más inmunógena que la vacuna antineumocócica no conjugada, en su utilización en pacientes con riesgo potencial de padecer enfermedad neumocócica grave como son los enfermos con linfoma, anemia de células falciformes, inmunodeprimidos y niños infectados por el VIH.

La puesta en práctica de la inmunización de forma sistemática con la nueva vacuna antineumocócica conjugada debe conducir a una disminución significativa de la morbilidad derivada de la bacteriemia y meningitis por *S. pneumoniae*, así como de la neumonía y de la otitis media. Si el empleo de la vacuna conjugada elimina el estado de portador nasofaríngeo de *S. pneumoniae* se producirá una menor transmisión del microorganismo de persona a persona y la incidencia de la enfermedad causada por neumococo disminuirá de forma notable, así como la difusión de serotipos resistentes a antimicrobianos. En España, el neumococo es el agente responsable de aproximadamente el 24% de las meningitis bacterianas, ocupando el segundo lugar después del meningococo. En España, datos extraídos a partir de la base mínima de datos dependiente del Ministerio de Sanidad y

Consumo (CMBD) de acuerdo con diagnósticos de alta hospitalaria refieren en 1997 un total de 45 casos de meningitis neumocócica, 47 casos de septicemia neumocócica y 2.138 casos de neumonía neumocócica en menores de 14 años. Disponemos en nuestro país de excelentes registros microbiológicos de carácter oficial que permiten conocer la distribución de los serotipos neumocócicos más prevalentes según la edad y la forma clínica de infección^{63,64}. Es necesario conocer mejor la epidemiología de la infección neumocócica en nuestro medio con el fin de determinar la incidencia de infección neumocócica en la población infantil española con el fin de poder tomar decisiones fundamentadas en lo referente a su futura inclusión en el calendario vacunal.

BIBLIOGRAFÍA

- Dal-Ré R, Arístegui J, González A. Inmunidad frente a la difteria en adultos jóvenes en España. *Med Clin (Barc)* 1995; 17: 676.
- Pachón I, Amela C, De Ory F, León P, Alonso M. Encuesta nacional de seroprevalencia de enfermedades inmunoprevenibles. Año 1996. *Bol Epidemiol Semanal* 1998; 6: 93-104.
- García-Corbeira P, Dal-Ré R, García de Lomas J, Aguilar L. Low prevalence of diphtheria immunity in the Spanish population: results of a cross-sectional study. *Vaccine* 1999; 17: 1978-1982.
- Español M, Muñoz C, Prats G. Inmunidad frente a la difteria de una muestra representativa de la población de Barcelona determinada mediante una técnica inmunoenzimática. *Vacunas Investigación y Práctica* 2000; 1: 59-64.
- Vidal J, Domínguez A, Plans P, Salleras L. Seroepidemiología en la población adulta de Cataluña, 1989-1996. *Vacunas Investigación y Práctica* 2000; 1: 153-156.
- Dittmann S. Strategy for pertussis prevention in the World Health Organization's European Region. *J Infect Dis* 1996; 174: S291-S294.
- He Q, Mertsola J. Epidemiology and prevention of pertussis. *Curr Opin Pediatr* 1997; 9: 14-18.
- Eiros Bouza JM, Ortiz de Lejarazu R, Orduña Domingo A, Bachiller Luque MR. Estudio seroepidemiológico en niños vacunados frente a tos ferina. *An Esp Pediatr* 1994; 41: 285-286.
- Informe: II Encuesta de seroprevalencia. Tos ferina. *Bol Epidemiol Comunidad de Madrid* 1995; 4: 13-14.
- MMWR Pertussis outbreak—Vermont, 1996. *MMWR* 1997; 46: 822-826.
- Nennig ME, Shinefield HR, Edwards KM, Black SB, Fireman BH. Prevalence and incidence of adult pertussis in an urban population. *JAMA* 1996; 275: 1672-1674.
- Wright SW. Pertussis infection in adults. *South Med J* 1998; 91: 702-708.
- García-Corbeira P, Dal-Ré R, Aguilar L, García-de-Lomas J. Seroepidemiology of Bordetella pertussis infections in the Spanish population: a cross-sectional study. *Vaccine* 2000; 18: 2173-2176.
- American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases: Prevention of poliomyelitis: recommendations for the use of only inactivated poliovirus vaccine for routine immunization. *Pediatrics* 1999; 104: 1404-1406.
- Centers for Disease Control and Prevention. Progress toward global poliomyelitis eradication, 1999. *MMWR* 2000; 49: 349-354.
- EUR/ICP/CMDS 03 01 13. Poliomyelitis eradication. Report on the first meeting of the European Regional Commission for the certification of poliomyelitis eradication. París, 1996.
- John TJ. The final stages of the global eradication of polio. *N Engl J Med* 2000; 343: 806-807.
- Salleras L, Domínguez A. Prospects for global poliomyelitis eradication. *Vacunas. Investigación y Práctica* 2000; 1: 178-187.
- World Health Assembly. Global eradication of poliomyelitis by the year 2000. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 1988 [Resolution WHA/OMS 41.28].
- Faden H, Duffy L, Sun M, Shuff C. Long-term immunity to poliovirus in children immunized with live attenuated and enhanced-potency inactivated trivalent poliovirus vaccine. *J Infect Dis* 1993; 168: 452-454.
- Sutter RW, Suleiman AJ, Malankar P, Al-Khusaiby S, Mehta F, Clements GB et al. Trial of a supplemental dose of four poliovirus vaccines. *N Engl J Med* 2000; 343: 767-773.
- Pachón I, Pizarro A. Erradicación de la poliomieltis. Sistema de vigilancia de parálisis flácida aguda. *Bol Epidemiol Sem* 1998; 6: 221-224.
- Pachón I, Sanz MC. Certificación de la erradicación de la poliomieltis. Sistema de Vigilancia de Parálisis Flácida Aguda. *Bol Epidemiol Semanal* 1999; 7: 189-192.
- Centers for Disease Control and Prevention. Circulation of a type 2 vaccine-derived poliovirus - Egypt, 1982-1993. *MMWR* 2001; 50: 41-42.
- Centers for Disease Control and Prevention. Outbreak of poliomyelitis-Dominican Republic and Haiti, 2000. *MMWR* 2000; 49: 1094-1103.
- Dirección General de Salud Pública. Ministerio de Sanidad y Consumo. Programas de vacunación frente a la hepatitis B en adolescentes. Periodo 1996-1997. *Bol Epidemiol Semanal* 1998; 6: 209-210.
- Peltola H, Aavitsland P, Hansen KG, Jonsdottir KE, Nokleby H, Romanus V. Perspective: a five-country analysis of the impact of four different *Haemophilus influenzae* type b conjugates and vaccination strategies in Scandinavia. *J Infect Dis* 1999; 179: 223-229.
- Peltola H. *Haemophilus influenzae* type b disease and vaccination in Europe: lessons learned. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: S126-S132.
- Watson JC, Pearson JA, Markowitz LE, Baughman AL, Erdman DD, Bellini WJ et al. An evaluation of measles revaccination among school-entry-aged children. *Pediatrics* 1996; 97: 613-618.
- American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Age for Routine Administration of the second dose of measles-mumps-rubella vaccine. *Pediatrics* 1998; 101: 129-133.
- Lockhart S. Meningococcal serogroup C conjugate vaccines. A clinical review. *Vacunas. Investigación y Práctica* 2000; 1: 126-129.
- MacLennan JM, Shackley F, Health PT, Deeks JJ, Flamank C, Herbert M et al. Safety, immunogenicity and induction of immunologic memory by a serogroup C conjugate vaccine in infants. *JAMA* 2000; 283: 2795-2801.
- Rennels MB, Edwards KM, Keyserling HL, Reisinger KS, Blatter MM, Sally A et al. Safety and immunogenicity of four doses of *Neisseria meningitidis* group C vaccine conjugated to CRM₁₉₇ in United States infants. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 153-159.
- Richmond P, Borrow R, Miller E, Clark S, Sadler F, Fox A et al. Meningococcal serogroup C conjugate vaccine is immunogenic in infancy and primes for memory. *J Infect Dis* 1999; 179: 1569-1572.

35. Ramsay M, Andrews N, Kaczmarski EB, Miller E. Efficacy of meningococcal serogroup C conjugate vaccine in teenagers and toddlers in England. *Lancet* 2001; 357: 195-196.
36. Mateo S, Cano R, García C. Changing epidemiology of meningococcal disease in Spain, 1989-1997. *Eurosurveillance* 1997; 2: 71-74.
37. Salleras L, Domínguez A, Vidal J, Plans P, Salleras M, Taberner JL. Seroepidemiology of varicella-zoster virus infection in Catalonia (Spain). Rationale for universal vaccination programmes. *Vaccine* 2001; 19: 183-188.
38. Jaeggi A, Zurbrugg RP, Aebi C. Complications of varicella in a defined central european population. *Arch Dis Chil* 1998; 79: 472-477.
39. Moraga FA, Dominguez A, Roca J, Jané M, Torner N, Salleras L and the Group for the study of varicella complications in Catalonia. Paediatric complications of varicella requiring hospitalisations. *Vacunas* 2000; 1: 106-111.
40. Centers for Disease Control. Varicella-related deaths among adults, United States, 1997. *MMWR* 1997; 46: 409-412.
41. Centers for Disease Control. Varicella-related deaths among children, United States, 1997. *MMWR* 1997; 47: 365-368.
42. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Varicella vaccine Update. *Pediatrics* 2000; 105: 136-141.
43. Arbetter AM. Clinical trials of varicella vaccine in healthy adolescents and adults. *Infect Dis Clin North Am* 1996; 10: 609-615.
44. Krause PR, Klinman DM. Varicella Vaccination: evidence for frequent reactivation of the vaccine strain in healthy children. *Nature Med* 2000; 451-454.
45. Pastuszak AL, Levy M, Schick B, Zuber C, Feldkamp M, Gladstone J et al. Outcome after maternal varicella infection in the first 20 weeks of pregnancy. *N Engl J Med* 1994; 330: 901-905.
46. Beutels P, Clara R, Tormans G, Van Doorslaer E. Costs and benefits of routine varicella vaccination in German children. *J Infect Dis* 1996; 174: S335-S441.
47. Diez Domingo J, Ridao M, Latour J, Ballester A, Morant A. A cost benefit analysis of routine varicella vaccination in Spain. *Vaccine* 1999; 17: 1306-1311.
48. Fornaro P, Gandini F, Marin M, Pedrazzi C, Piccoli P, Tognetti D et al. Epidemiology and cost analysis of varicella in Italy: results of a sentinel study in the pediatric practice. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 414-419.
49. Huse DM, Meissner C, Lacey MJ, Oster G. Childhood vaccination against chickenpox: An analysis of benefits and costs. *J Pediatr* 1994; 124: 869-874.
50. Law B, Fitzsimon C, Ford-Jones L, MacDonald N, Dery P, Vaudry W et al. Cost of Chickenpox in Canada: Part I. Cost of uncomplicated cases. *Pediatrics* 1999; 104: 1-6.
51. Law B, Fitzsimon C, Ford-Jones L, McCormick J, Riviere M et al. Cost of chickenpox in Canada: Part II. Cost of complicated cases and total economic impact. *Pediatrics* 1999; 104: 7-14.
52. Lieu TA, Cochi SL, Black SB, Halloran ME, Shinefield HR, Holmes SJ et al. Cost-effectiveness of a routine varicella vaccination program for US children. *JAMA* 1994; 271: 375-381.
53. Diez Domingo J. Epidemiology and cost analysis of varicella: A prospective study in primary care centers. Madrid, 4th Meeting. European Working Group on Varicella Vaccination 2001.
54. Bruguera M, Salleras LI, Plans P, Vidal J, Navas E, Domínguez A et al. Cambios en la seroepidemiología de la infección por el virus de la hepatitis A en Cataluña en el período 1989-1996. Implicaciones para una nueva estrategia vacunal. *Med Clin (Barc)* 1999; 112: 406-408.
55. Arístegui J, Morales JL, Dal-Re R, Gonzalez A, Gallego MS, Garrote E. Safety and immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine in children 2 to 5 years old. *Infection* 1995; 23: 334-338.
56. Bruguera M, Buti M, Diago M, Garcia Bengoechea M, Jara P, Pedreira JD et al. Indicaciones y prescripción de la vacuna de la hepatitis A en España. Informe de la Asociación Española para el Estudio del Hígado. *Med Clin (Barc)* 1998; 111: 341-346.
57. Moraga Llop FA. La enfermedad neumocócica en el niño. Barcelona: Prous Science, 2001.
58. Nieminen T, Käyhty H, Leroy O, Eskola J. Pneumococcal conjugate vaccination in toddlers: mucosal antibody response measured as circulating antibody-secreting cells and as salivary antibodies. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 764-772.
59. Hausdorff WP, Bryant J, Kloek C, Paradiso P, Siber GR. Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease: Implications for conjugate vaccine formulation and use, Part I. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 100-121.
60. Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR et al. Safety, immunogenicity and efficacy of heptavalent pneumococcal conjugate in infancy. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 187-195.
61. Eskola J, Kilpi T, Palmu A, Jokinen J, Eerola M, Haapakoski J et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* 2001; 344: 403-409.
62. Shinefield HR, Black S, Ray P, Chang IH, Lewis N, Fireman B et al. Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal CRM197 conjugate vaccine in infants and toddlers. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 757-763.
63. Fenoll A, Jado I, Vicioso D, Pérez A, Casal J. Evolution of *Streptococcus pneumoniae* serotypes and antibiotic resistance in Spain: Update (1990 to 1996). *J Clin Microbiol* 1998; 36: 3447-3454.
64. Fenoll A, Jado I, Vicioso D, Berrón S, Yuste JE, Casal J et al. *Streptococcus pneumoniae* in children in Spain: 1990-1999. *Acta Pediatr* 2000; S435: 44-50.