

Calendario vacunal de la Asociación Española de Pediatría 2003

Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría

El Comité Asesor de Vacunas (CAV) de la Asociación Española de Pediatría (AEP) comunica en este documento las recomendaciones acerca del calendario vacunal para 2003. De nuevo se insiste en la utilización de vacunas de polio inactivadas, en cualquier edad. Además, se recomienda encarecidamente la introducción de la vacuna de varicela y la vacuna conjugada de neumococo, así como la opción tétanos, difteria tipo adulto y *pertussis* acelular (dTpa) en adolescentes, por disponerse de productos seguros y eficaces. El creciente número de nuevas vacunas en el calendario vacunal hace necesario emplear estrategias con vacunas combinadas.

Palabras clave:

Enfermedades inmunoprevenibles. Calendario vacunal. Estrategias vacunales. Inmunizaciones. Vacunas. Vacunas combinadas.

CHILDHOOD IMMUNIZATION SCHEDULE OF THE SPANISH ASSOCIATION OF PEDIATRICS 2003

In this document the Advisory Committee on Vaccines of the Spanish Association of Pediatrics provides recommendations for the immunization schedule for the 2003 season. The use of inactivated poliovirus vaccine is again stressed for children of any age. Moreover, the introduction of the varicella vaccine and the pneumococcal conjugated vaccine, as well as the option of dTpa in adolescents, is highly recommended due to the availability of safe and effective products. Because of the increasing number of new vaccines in the immunization schedule, strategies with combined vaccines must be used.

Key words:

Vaccine preventable diseases. Immunization schedule. Vaccination strategies. Immunizations. Vaccines. Combined vaccines.

INTRODUCCIÓN

La Asociación Española de Pediatría (AEP) constituyó en 1994 un Comité Asesor de Vacunas (CAV) con la tarea

de ofrecer consejos y recomendaciones a profesionales sanitarios, pediatras, administraciones públicas y familias en esa materia. Dentro de esas tareas consultivas, la propuesta de un calendario vacunal seguramente es la más importante. Anteriores propuestas aparecieron publicadas en ANALES ESPAÑOLES DE PEDIATRÍA en agosto de 1999¹ y posteriormente en julio de 2001². La intención del CAV es emitir periódicamente las oportunas recomendaciones para que la postura de la AEP sea conocida. La elaboración de este documento se basó exclusivamente en publicaciones científicas, así como en recomendaciones de otras sociedades científicas de reconocido prestigio. Además, se tuvo presente el parecer expresado por la Administración sanitaria, por distintos expertos y por pediatras que reciben directamente las preocupaciones familiares.

La propuesta que se presenta intenta señalar cuál debe ser el camino a seguir en los próximos 2 años. Sin embargo, somos conscientes que en ese tiempo deberán tomarse las decisiones que permitan la actualización constante de este calendario vacunal, según las situaciones epidemiológicas, nuevos datos de incidencia, cobertura vacunal y disponibilidad de nuevas vacunas. Un objetivo de estas iniciativas es llegar al mayor consenso posible en la armonización de los calendarios vacunales, en consonancia con el parecer de sociedades europeas de pediatría³ (fig. 1).

La AEP y su CAV contemplan con enorme satisfacción la iniciativa, tanto del Ministerio de Sanidad y Consumo como de las diferentes comunidades autónomas de España, de llegar a un consenso sobre la armonización de los distintos calendarios vacunales.

VACUNACIÓN ANTIDIFTERIA-TÉTANOS-TOS FERINA (DTP)

Vacunación antidiftérica

Aunque hace años que no se declara ningún caso de difteria en España, se debe mantener una actitud vigilan-

Correspondencia: Dr. A. Blanco Quirós.
Facultad de Medicina. Pediatría.
Ramón y Cajal, 5. 47005 Valladolid. España.
Correo electrónico: ablanco@ped.uva.es

Recibido en noviembre de 2002.
Aceptado para su publicación en noviembre de 2002.

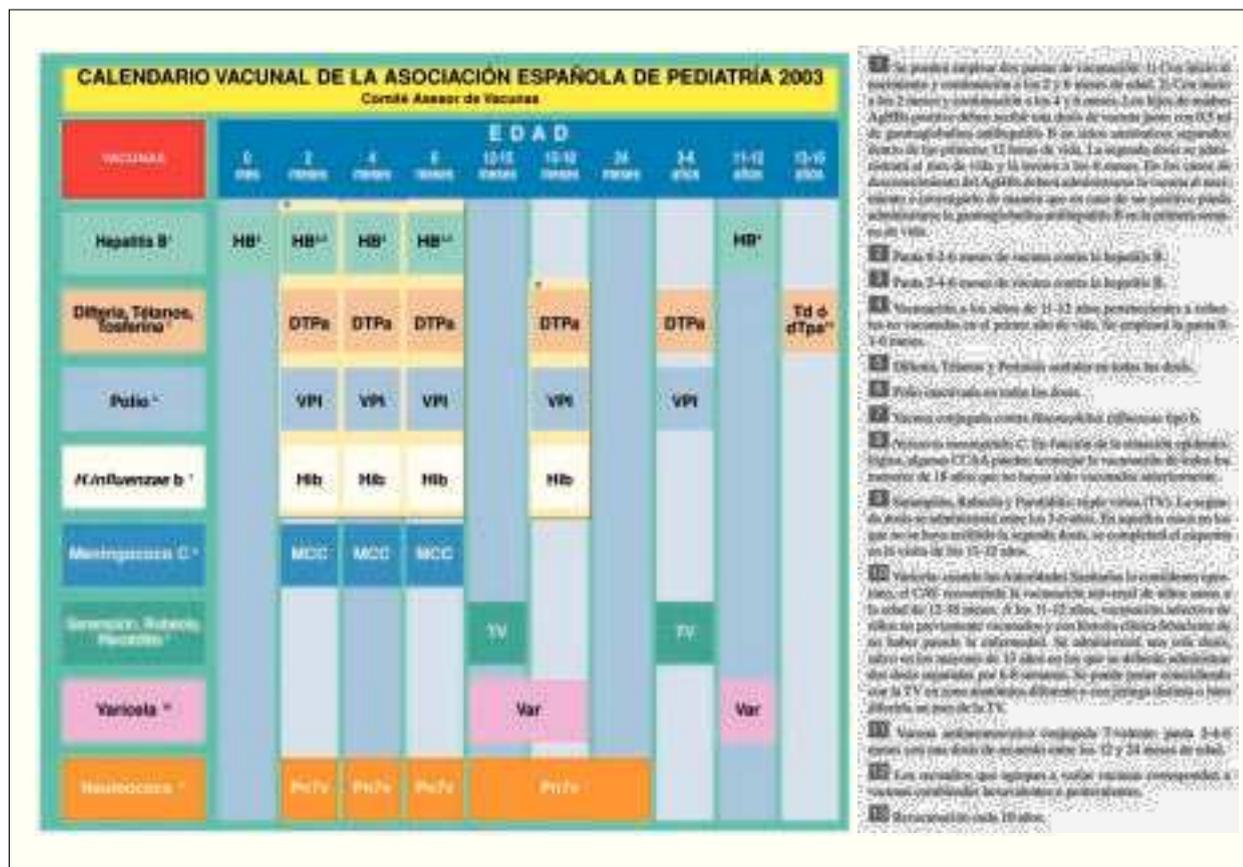


Figura 1.

te por la baja protección inmunitaria de la población adulta y el creciente flujo de emigrantes y viajeros⁴⁻⁶. Por ello, es aconsejable mantener la revacunación entre los 3-6 años, las seis dosis actuales y las vacunaciones de refuerzo con preparados de carga antigénica reducida durante la vida adulta, cada 10 años.

Vacunación antitetánica

Siguen declarándose casos de tétanos en España debido a una desprotección semejante a la comentada sobre la difteria. La pauta recomendada será también de cinco dosis más una en la adolescencia y la vacunación conjunta (Td) cada 10 años en todos los adultos. Respecto a esta cuestión debe tenerse en cuenta el llamativo aumento de reacciones de hipersensibilidad que aparecen cuando las revacunaciones de tétanos se hacen en el adulto poco separadas en el tiempo⁷⁻¹⁰.

Vacunación anti-pertussis

El número de casos declarados de tos ferina en España permanece en niveles relevantes^{11,12} y además existe la impresión clínica y epidemiológica de que muchas formas atenuadas no son diagnosticadas¹³⁻¹⁵. La baja protección de la población, especialmente en adultos^{16,17}, mantiene abierta la posibilidad de brotes epidémicos¹⁸ y

supone un riesgo para poblaciones no vacunadas como son los lactantes pequeños. La introducción de vacunas acelulares ha eliminado el temor a las graves reacciones vacunales anteriormente observadas, lo que pudiera haber mejorado la cobertura, aunque es pronto para afirmar que también haya causado un descenso significativo de la enfermedad. Se recomienda mantener el actual esquema de cinco dosis a los 2, 4, 6, 15-18 meses, con una última dosis entre los 3 y 6 años de edad, utilizando siempre la vacuna acelular. La vacuna dTpa (tétanos, difteria tipo adulto y *pertussis* acelular tipo adulto) deberá ser administrada al personal de riesgo, en el que se incluyen personas que atienden a niños prematuros y recién nacidos. En la actualidad existen datos constatados en países de nuestro entorno, así como documentos científicos, que nos permiten aconsejar la administración en el adolescente de una dosis de revacunación de *pertussis* (dTpa) como una opción para el adecuado control de la tos ferina^{13,15,19-21}.

VACUNACIÓN ANTIPOLIOMIELITIS

En la reunión de la Comisión Regional Europea para la Certificación de la Erradicación de la Poliomiélitis celebrada en Copenhague del 19 al 22 de junio de 2002²², se certificó a la Región Europea de la Organización Mundial

de la Salud (OMS) como territorio libre de poliomiélitis. Con esta certificación y la constatación de que en España no circula el virus salvaje de polio, junto al riesgo de poliomiélitis asociado a la vacuna, en nuestro país debe sustituirse la vacuna antipoliomielítica oral (VPO) por la inactivada (VPI) en el esquema vacunal, tal y como fue recomendado en el calendario de vacunaciones propuesto por la AEP para los años 2001-2002^{2,23,24}.

La introducción de VPI se puede hacer de dos formas:

1. Uso secuencial, administrando 2 dosis de VPI seguidas de 2 de VPO, estrategia seguida por algún país europeo.

2. Uso exclusivo de VPI en todas las dosis administradas de vacuna.

Consideramos que esta última estrategia es la más eficaz y segura, ya que mantener el virus vacunal circulante entraña la posibilidad de que recupere neurovirulencia y en definitiva poder patógeno.

Al adoptar este cambio podría parecer innecesaria la administración de una quinta dosis de vacuna de polio a los 3-6 años, siendo suficientes las 3 dosis a los 2, 4 y 6 meses y la de recuerdo a los 18 meses. Sin embargo, por el momento no parece oportuno suprimir la quinta dosis hasta comprobar si hay cambios en la situación epidemiológica de esta enfermedad y persisten las elevadas coberturas.

VACUNACIÓN ANTIHEPATITIS B

La vacunación antihepatitis B ha probado una alta rentabilidad sanitaria y económica^{26,27}. El CAV sigue aceptando como válidas las 2 pautas actualmente aplicadas de vacunación contra la hepatitis B, en adolescentes y en lactantes. En estos últimos se puede administrar al nacimiento y a los 2 y 6 meses o con la pauta de 2, 4 y 6 meses asegurando la detección de portadoras del virus mediante programas de cribado en el tercer trimestre de embarazo. Ambas estrategias son válidas siempre que se mantenga una cobertura elevada y se evite la transmisión maternofetal del virus de la hepatitis B²⁷. En estos momentos las comunidades autónomas han optado por una u otra estrategia, aunque sería deseable la unificación de calendarios. Recomendamos vacunar a lactantes porque se alcanzan mejores coberturas vacunando en esa edad que en la adolescencia^{28,29}. Vacunar de forma simultánea a personas con prácticas de riesgo, adolescentes y lactantes es la estrategia conjunta más efectiva para controlar la epidemia de hepatitis B^{30,31}. La pauta de vacunación en los adolescentes seguirá manteniéndose hasta que las cohortes vacunadas en los primeros meses de vida alcancen los 11-12 años, momento en el cual podrá realizarse el rescate en los individuos que no hayan completado su vacunación.

VACUNACIÓN ANTI-*HAEMOPHILUS INFLUENZAE* TIPO b (Hib)

Se mantiene la recomendación de seguir con la práctica actual de 3 dosis (2, 4 y 6 meses) y una de recuerdo entre los 15-18 meses. La administración combinada de las vacunas DTPa e Hib origina tasas medias de anticuerpos (GMT) frente a Hib ligeramente inferiores a las logradas con la administración por separado de ambas vacunas, aunque sin relevancia en cuanto a la memoria inmunológica y eficacia protectora³²⁻³⁴, por lo que recomendamos el uso de estas vacunas combinadas. Ante los buenos resultados conseguidos con la práctica actual^{35,36}, aconsejamos no introducir, por el momento, cambios en la vacunación frente a Hib y continuar con la dosis de recuerdo.

VACUNACIÓN ANTISARAMPIÓN, RUBÉOLA Y PAROTIDITIS (TRIPLE VÍRICA)

En el último año se ha comprobado una reducción significativa del número de casos de parotiditis con respecto a las altas cifras anteriores^{11,12}. Esta circunstancia está probablemente causada por la vacunación con un preparado de la cepa Rubini que fue sustituida por el uso de cepas Jeryl-Lynn y RIT4385 (derivada de la cepa Jeryl-Lynn), más inmunógenas y con escasos efectos adversos. El CAV considera que para la vacunación completa frente a sarampión, rubéola y parotiditis deben administrarse 2 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 recibe una dosis antes del año, habrá que administrar 2 dosis después de esta edad. Como norma general, la primera dosis se recomienda entre los 12 y 15 meses y la segunda entre los 3 y 6 años, cuando comience la escolarización^{37,38}. Recientemente se ha puesto en funcionamiento en España el plan de erradicación del sarampión en el que se ha previsto la eliminación de la circulación del virus entre los años 2005-2007, lo cual tendrá una importante implicación en el adecuado cumplimiento de esta vacunación.

VACUNACIÓN ANTIMENINGOCOCO C

La situación en España de la enfermedad meningocócica producida por el serogrupo C³⁹ justificó la introducción de esta vacuna en los calendarios vacunales a partir del año 2000, utilizándose un esquema de 3 dosis (2, 4 y 6 meses). La vacuna conjugada es eficaz a partir de los 2 meses de edad, produce memoria inmunológica con protección duradera e inmunidad en las mucosas, lo que es relevante para disminuir el número de portadores y facilitar el control de la enfermedad⁴⁰⁻⁴². Mientras la situación epidemiológica del país lo aconseje debe mantenerse en los calendarios según el esquema 2, 4 y 6 meses. La extensión de la vacunación hasta los 18 años de ma-

nera global dependerá de las circunstancias epidemiológicas del momento.

VACUNACIÓN ANTIVARICELA

La varicela es una enfermedad que afecta prácticamente a la totalidad de la población infantil. La frecuencia de complicaciones y su mortalidad dependen de la edad, siendo más alta en niños menores de un año y mayores de 13 años. La mortalidad en adultos viene determinada en gran parte por la neumonía varicelosa, que aparece hasta en 1 de cada 400 casos^{43,44}. La infección en mujeres embarazadas presenta un riesgo especial, tanto si ocurre en las primeras semanas de embarazo, con riesgo de síndrome de varicela congénita (hasta 2%), como durante los 5 últimos días de gestación cuando puede causar un síndrome de varicela fetal tardío, muy grave, con elevada mortalidad⁴⁵. Los pacientes inmunodeprimidos, con neoplasias o tratamientos inmunosupresores, son otro grupo de riesgo por desarrollar la enfermedad con diseminación visceral y mortalidad del 15-20%⁴⁶.

La efectividad de la vacunación contra la varicela es del 75-95% frente a cualquier forma de infección y del 99-100% frente a las formas complicadas⁴⁷. La vacunación universal es preferible a cualquier otra estrategia que vaya dirigida a grupos concretos. En el calendario vacunal que proponemos se administraría una dosis entre los 12 y los 15 meses, a ser posible de forma simultánea con la triple vírica, pero con distinta jeringa y en sitios diferentes. Cuando no sean administradas en la misma visita, deben distanciarse, al menos, un mes. Igualmente se recomienda vacunar a todos los niños susceptibles antes de cumplir los 13 años, generalmente en el momento de una visita rutinaria a los 11-12 años.

La vacuna frente a la varicela está aprobada en España sólo para grupos de riesgo, pero no para niños sanos y, además, por el momento, su prescripción es exclusivamente hospitalaria. Este hecho imposibilita el debido cumplimiento de las indicaciones aprobadas por la Administración sanitaria. Desde 1999, el CAV viene insistiendo en la conveniencia de que esté disponible para su aplicación en el niño sano y que se incluya en el calendario vacunal, dada la incidencia de esta enfermedad en nuestro país y el coste social y económico que representa⁴⁸⁻⁵².

VACUNACIÓN ANTINEUMOCÓCICA

Hasta hace un año, la información sobre la frecuencia de la infección neumocócica en España era escasa, al no ser un proceso de declaración obligatoria. En los últimos meses se han publicado numerosos estudios realizados en varias comunidades autónomas, lo que facilita el conocimiento de la realidad epidemiológica española. Globalmente la incidencia de la enfermedad neumocócica invasora en nuestro medio oscila entre los 59,9 y los 166 casos/100.000 niños menores de 2 años. Estas cifras son superiores a otras previamente comunicadas y muy

similares a las publicadas en Estados Unidos de 160 casos/100.000⁵³⁻⁵⁶. Los datos del Grupo para el Estudio de la Meningitis Neumocócica en niños españoles que aportan resultados recogidos durante 12 meses en 5 comunidades autónomas prueban que la frecuencia es muy superior a lo que anteriormente se estimaba. Su incidencia real en niños menores de 2 años es de 13,13 casos/100.000 niños/año, cifra que se eleva a 17,75 en los menores de 12 meses de edad⁵⁷. Por otra parte, es importante resaltar que la prevalencia de *Streptococcus pneumoniae* resistentes a penicilina y otros antimicrobianos es extremadamente elevada en nuestro medio⁵⁸.

La vacuna antineumocócica conjugada heptavalente (VNC 7-v) es la primera y hasta ahora única vacuna capaz de prevenir la enfermedad neumocócica en niños menores de 2 años de edad y promover memoria inmunológica. Se trata de una vacuna con escasa reactogenicidad y que ofrece una elevada protección frente a la infección neumocócica invasora, ya que contiene los serotipos más frecuentes en nuestro medio, y los que presentan mayores resistencias a los antimicrobianos⁵⁹⁻⁶².

Por todas estas razones, el CAV recomienda la VNC 7-v a todos los niños sanos menores de 2 años y como consecuencia su inclusión en el calendario vacunal 2003 con una primovacuna a los 2, 4 y 6 meses de edad y una dosis de recuerdo entre los 12 y 24 meses^{63,64}. Asimismo, recomienda la vacunación de niños mayores de 24 meses en los que concurren factores de riesgo para la enfermedad invasiva neumocócica.

VACUNAS COMBINADAS

Las vacunas combinadas contienen diferentes antígenos purificados, con la máxima capacidad inmunógena y mínima reactogenicidad, lo que permite mejorar la cumplimentación, al aplicarse varios antígenos en un solo pinchazo y dejar espacio anatómico para la aplicación de nuevas vacunas. Además, disminuyen el número de consultas pediátricas y aumenta la aceptación por parte de los padres. Todas ellas muestran una adecuada inmunogenicidad^{65,66} y eficacia para cada componente antigénico y en administración simultánea con otras vacunas⁶⁷. La reactogenicidad de los preparados no es mayor respecto a la aplicación de los componentes separados⁶⁸. Existe una amplia disponibilidad de vacunas combinadas autorizadas en nuestro medio. La incorporación más reciente son las vacunas hexavalentes frente a DTPa, Hib, hepatitis B y VPI. A la vista de todo lo anterior, el CAV recomienda el uso preferente de vacunas combinadas, especialmente las hexavalentes.

Comité Asesor de Vacunas de la AEP

A. Blanco Quirós, F. Giménez Sánchez, F. Asensi Botet, E. Bernaola Iturbe, F. de Juan Martín, J. García Pérez, M. Garcés Sánchez, J.A. Gómez Campderá, J.J. Picazo y V. Pineda Solas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Comité Asesor de Vacunas de la AEP. Calendario vacunal de la AEP 1999. *An Esp Pediatr* 1999;51:120-6.
2. Comité Asesor de Vacunas de la AEP. Calendario vacunal de la Asociación Española de Pediatría 2001-2002. *An Esp Pediatr* 2001;55:30-8.
3. Helwig H, Mertsola J, Harvey D, Nicolopoulos D, Schaack JC, Sedlak W, on behalf of the Confederation of European Specialists in Pediatrics (CESP). *J Pediatr* 1998;157:676-80.
4. Dal-Ré R, Arístegui J, González A. Inmunidad frente a la difteria en adultos jóvenes en España. *Med Clin (Barc)* 1995;17:676.
5. Garcia-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;17:1978-82.
6. 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.
7. Jacobs RL, Lowe RS, Lanier BQ. Adverse reactions to tetanus toxoid. *JAMA* 1982;247:40.
8. Baraff LJ, Cody CL, Cherry JD. DTP-associated reactions: an analysis by injection site, manufacturer, prior reactions, and dose. *Pediatrics* 1984;73:31-6.
9. Jones AE, Melville-Smith M, Watkins J, Seagroatt V, Rice L, Sheffield F. Adverse reactions in adolescents to reinforcing doses of plain and adsorbed tetanus vaccines. *Community Med* 1985;7:99-106.
10. CDC. Diphtheria, tetanus, and pertussis: recommendations for vaccine use and other preventive measures. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). *MMWR* 1991;40 (Nº RR-10):1-28.
11. Servicio de vigilancia epidemiológica. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo. Comentario epidemiológico de las Enfermedades de Declaración Obligatoria y Sistema de Información Microbiológica. España. Año 2000. *Bol Epidemiol Semanal* 2001;9:101-12.
12. Servicio de vigilancia epidemiológica. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo. Comentario epidemiológico de las Enfermedades de Declaración Obligatoria y Sistema de Información Microbiológica. España. Año 2001. *Bol Epidemiol Semanal* 2002;10:49-60.
13. Gil A, Oyagüez I, Carrasco P, Gonzalez A. Hospital admissions for pertussis in Spain, 1995-1998. *Vaccine* 2001;19:4791-4.
14. 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;41:285-6.
15. 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;18:2173-6.
16. Nennig ME, Shinefield HR, Edwards KM, Black SB, Fireman BH. Prevalence and incidence of adult pertussis in an urban population. *JAMA* 1996;275:1672-4.
17. Wright SW. Pertussis infection in adults. *South Med J* 1998;91:702-8.
18. CDC Pertussis outbreak-Vermont, 1996. *MMWR* 1997;46:822-6.
19. Campins-Martí M, Cheng HK, Forsyth K, Guiso N, Halperin S, Huang L-M, et al. Recommendations are needed for adolescents and adult pertussis immunisation: rationale and strategies for consideration. *Vaccine* 2002;20:641-6.
20. Giemprél E, Baron S, Lévy-Bruhl D, Garmier JM, N'jamkepo E, Guiso N. Influence of vaccination coverage on pertussis transmission in France. *Lancet* 1999;354:1699-700.
21. Moraga FA, Campins Martí M. La tos ferina en el lactante y el adolescente. *An Esp Pediatr* 2002;56:417-21.
22. World Health Organization. Certification of poliomyelitis eradication. European Region, June 2001. *Weekly Epidemiological Record* 2002;27:221-3.
23. American Academy of Pediatrics. Committee of Infectious Diseases: Prevention of poliomyelitis: recommendations for the use of only inactivated poliovirus vaccine for routine immunization. *Pediatrics* 1999;104:1404-6.
24. Salleras L, Domínguez A. Prospects for global poliomyelitis eradication. *Vacunas, Investigación y Práctica* 2000;1:178-87.
25. Beutels P, Edmunds WJ, Antoñanzas F, De Wit GA, Evans D, Feilden R, et al. Economic Evaluation of vaccination programmes. A consensus statement focusing on viral hepatitis. *Pharmacoeconomics* 2002;20:1-7.
26. Beutels P. Economic evaluations of hepatitis B immunization: a global review of recent studies (1994-2000). *Health Econ* 2001;10:751-74.
27. Kane M, Banatvala J, Da Villa G. Are booster immunizations hended for lifelong hepatitis B immunity? Consensus statement. *Lancet* 2000;355:561-5.
28. Lopalco PL, Salleras L, Barbuti S, Germinario C, Bruguera M, Buti M, et al. Hepatitis A and B in children and adolescents-what can we learn from Puglia (Italy) and Catalonia (Spain)? *Vaccine* 2000;19:470-4.
29. 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;6:209-10.
30. Kao JH, Chen DS. Global control of hepatitis B virus infection. *Lancet Infect Dis* 2002;2:395-403.
31. Van Damme P, Vorsters A. Hepatitis B control in Europe by universal vaccination programmes: the situation in 2001. *J Med Virol* 2002;67:433-9.
32. Eskola J, Ward J, Dagan R, Goldblatt D, Zepp F, Siegrist CA. *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) conjugate vaccines administered in combination with DTP containing acellular pertussis and protection against invasive Hib disease. *Lancet* 1999;354:2036-68.
33. Schmitt HJ, Zepp F, Muschenbord S, Sumenicht G, Schuind A, Beutel K, et al. Immunogenicity and reactogenicity of a *Haemophilus influenzae* type b tetanus conjugate vaccine when administered separately or mixed with concomitant diphtheria-tetanus-toxoid and acellular pertussis vaccine for primary and for booster immunizations. *Eur J Pediatr* 1998;157:208-14.
34. Zepp F, Schuind A, Meyer C, Sanger R, Kaufhold A, Willems P. Safety and reactogenicity of a novel DTPa-HBV-IPV combined vaccine given along with commercial Hib vaccines in comparison with separate concomitant administration of DTPa, Hib, and OPV vaccines in infants. *Pediatrics* 2002;109:e58.
35. Cody Meissner H, Pickering LK. Control of disease attributable to *Haemophilus influenzae* type b and the national immunization program. *Pediatrics* 2002;110:820-2.
36. Zhou F, Bisgard KM, Yusuf HR, Deuson RR, Bath SK, Murphy TV. Impact of universal *Haemophilus influenzae* type b vaccination starting at 2 months of age in the United States: an economic analysis. *Pediatrics* 2002;110:653-61.
37. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Age for Routine Administration of the second dose of measles-mumps-rubella vaccine. *Pediatrics* 1998;101:129-33.

38. Orenstein WA, Strebel PM, Papania M, Sutter RW, Bellini WJ, Cochi SL. Measles eradication: Is it in our future? *Am J Public Health* 2000;90:1521-5.
39. Mateo S, Cano R, García C. Changing epidemiology of meningococcal disease in Spain, 1989-1997. *Eurosurveillance* 1997;2:71-4.
40. 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;283:2795-801.
41. 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;20:153-9.
42. 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;179:1569-72.
43. Arberter AM. Clinical trials of varicella vaccine in healthy adolescents and adults. *Infect Dis Clin North Am* 1996;10:609-15.
44. Gómez Campderá JA. Vacuna antivariela. *Acta Pediatr Esp* 2001;59:345-55.
45. Srabstein JC, Morris N, Larke B, deSa D, Oxon DP, Castolino BB, et al. Is there a congenital varicella syndrome? *J Pediatr* 1974;84:239-43.
46. Gershon AA, LaRusa P, Steinberg S. Clinical trials in immunocompromised individuals. *Infect Dis Clin North Am* 1-996;10:583-94.
47. Wise RP, Salive ME, Braun MM, Mootrey GT, Seward JF, Rider LG, et al. Postlicensure safety surveillance for varicella vaccine. *JAMA* 2000;284:1271-9.
48. Moraga Llop F, García de Miguel MJ, Giangaspro E, Roca J, Baquero F, Gómez Campderá JA, et al. Coste de la hospitalización por varicela en niños inmunocompetentes. *Vacunas* 2001;2(Suppl 1):20-4.
49. Diez Domingo J, Ridao M, Latour J, Ballester A, Morant A. A cost benefit analysis of routine varicella vaccination in Spain. *Vaccine* 1999;17:1306-11.
50. De Lucas C, Gómez Campderá JA, Navarro Gómez ML, Rodríguez Fernández R. Complicaciones de la varicela en niños previamente sanos. *Rev Esp Pediatr* 1997;53:320-4.
51. Angeles Fernández G, Villanueva Lamas J, Cambra FJ, Toll M, T, Palomeque Rico A. *Purpura fulminans* posvaricela con déficit transitorio de proteína C y proteína S. *An Esp Pediatr* 1998;49:412-4.
52. Riaza Gómez M, De la Torre Espi M, Mencia Bartolomé S, Molina Cabalero JC, Tamariz-Martel Moreno A. Complicaciones de la varicela en niños. *An Esp Pediatr* 1999;50:259-2.
53. Casado A, García Calvo M, Pérez A, Rodríguez Créixems M. Incidencia de las infecciones neumocócicas pediátricas en España. Revisión bibliográfica. *An Esp Pediatr* 2002;57 (Supl 1):7-13.
54. Bernaola E, de Aristegui J, Herranz M, García-Calvo C, Fernández C. Estudio de la incidencia de enfermedad neumocócica invasora entre 0-5 años en el País-Vasco y Navarra. *An Esp Pediatr* 2002;57:301-9.
55. Pérez C, Solís G, Miguel D, De la Iglesia P, Viejo G, Martín M. Factores predictivos de enfermedad neumocócica invasora: estudio de casos controles. *An Esp Pediatr* 2002;57:310-6.
56. Pineda Solas V, Pérez Benito A, Domingo Puiggrós M, Larramona Carrera H, Segura Prota F, Fontanals Aymerich D. Neumonía neumocócica bacteriémica. *An Esp Pediatr* 2002;57:408-13.
57. Casado Flores J, Fenol A, Aristegui J, Rodrigo de Liria C, Martín JM, Fernández C y Grupo para el Estudio de la Meningitis Neumocócica. Meningitis neumocócica en niños españoles: incidencia, serotipos y resistencia antibiótica. Estudio prospectivo multicéntrico. *An Esp Pediatr* 2002;57:287-9.
58. Picazo JJ, Betriu C, Rodríguez-Aviar I, Azahares E, Alí Sánchez B y Grupo VIRA. Vigilancia de resistencias a los antimicrobianos: estudio VIRA. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002;20:503-10.
59. Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR, et al. The Northern California Kaiser Permanent Vaccine Study Center Group. Efficacy, safety and immunogenicity of a heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:187-95.
60. Black S, Shinefield H, Ling S, Hansen J, Fireman B, Spring D, et al. The Northern California Kaiser Permanent Vaccine Study Center Group. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:810-5.
61. Fenoll A, Jado Y, Vicioso D, Berron S, Yuste JE, Casal J. *Streptococcus pneumoniae* in children in Spain: 1990-1999. *Acta Pediatr* 2000;435 (Suppl):44-50.
62. Pineda V, Fontanals D, Larramona H, Domingo M, Anton J, Segura F. Epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* infections in children in an area of Barcelona, Spain. *Acta Paediatr* 2002;91:1251-6.
63. Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Incidencia de la infección neumocócica invasora en niños menores de dos años. Vacuna neumocócica conjugada heptavalente. Situación en España. *An Esp Pediatr* 2002;57:287-9.
64. Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. La enfermedad neumocócica y su prevención. Vacuna neumocócica conjugada heptavalente. *An Esp Pediatr* 2002;56:79-90.
65. Liese JG, Stojanov S, Berut F, Minini P, Harzer E, Jow S, et al, and Munich Vaccine Study Group. Large scale safety study of a liquid hexavalent vaccine (D-T-acP-IPV-PRP-T-HBs) administered at 2, 4, 6 and 12-14 months of age. *Vaccine* 2001;20:448-54.
66. Mallet E, Fabre P, Pines E, Salomon H, Staub T, Schodel F, et al, and Hexavalent Vaccine Trial Study Group. Immunogenicity and safety of a new liquid hexavalent combined vaccine compared with separate administration of reference licensed vaccine in infants. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:1119-27.
67. Schmitt HJ, von Kries R, Hassenpflug B, Hermann M, Siedler A, Niessing W, et al. *Haemophilus influenzae* type b disease: impact and effectiveness of diphtheria-tetanus toxoids-acellular pertussis-inactivated poliovirus)/H. influenzae type b combination vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:767-74.
68. Decker MD. Principles of pediatric combination vaccines and practical issues related to use in clinical practice. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20 (11 Suppl):S10-8.