



ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA

e Calendario de vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones 2010

J. Marès Bermúdez*, D. van Esso Arbolave, J. Arístegui Fernández, J. Ruiz Contreras, J. González Hachero, M. Merino Moína, F. Barrio Corrales, F.J. Álvarez García, M.J. Cilleruelo Ortega, L. Ortigosa del Castillo y D. Moreno Pérez

Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría, Madrid, España

Recibido el 12 de febrero de 2010; aceptado el 15 de febrero de 2010

Disponible en Internet el 24 de abril de 2010

PALABRAS CLAVE

Vacunas;
Calendario de
vacunación;
Enfermedades
inmunoprevenibles;
Calendarios de
actualización
acelerados

Resumen

El Comité Asesor de Vacunas (CAV) de la Asociación Española de Pediatría actualiza anualmente el calendario de vacunaciones teniendo en cuenta, tanto aspectos epidemiológicos como de efectividad y eficiencia de las vacunas.

El presente calendario incluye grados de recomendación. Se han considerado como *vacunas sistemáticas* aquellas que el CAV estima que todos los niños deberían recibir, como *recomendadas* las que presentan un perfil de vacuna sistemática en la edad pediátrica y que es deseable que los niños reciban, pero que pueden ser priorizadas en función de los recursos para su financiación pública y dirigidas a *grupos de riesgo* aquellas con indicación preferente para personas en situaciones epidemiológicas de riesgo. El CAV considera como objetivo prioritario la consecución de un *calendario de vacunaciones único*.

El CAV se reafirma en la recomendación de incluir la vacunación frente a neumococo en el calendario de vacunación sistemática. La vacunación universal frente a varicela en el segundo año de vida es una estrategia efectiva y por tanto un objetivo deseable. La vacunación frente a rotavirus, dada la morbilidad y la elevada carga sanitaria, es recomendable en todos los lactantes.

El CAV se adhiere a las recomendaciones del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud en referencia a la vacunación sistemática frente a VPH de todas las niñas de 11 a 14 años e insiste en la necesidad de vacunar frente a la gripe y hepatitis A a todos los pacientes que presentan factores de riesgo para dichas enfermedades. Finalmente se insiste en la necesidad de actualizar las vacunaciones incompletas con las pautas de vacunación acelerada.

© 2010 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: jmares@academia.cat, jmares@acmcb.es (J. Marès Bermúdez).

KEYWORDS

Vaccines;
 Immunization
 schedule;
 Vaccine preventable
 diseases;
 Catch-up
 immunization
 schedules

Vaccination schedule of the spanish association of paediatrics: recommendations 2010**Abstract**

The Vaccine Advisory Committee of the Spanish Association of Paediatrics updates annually, the immunization schedule, taking into account epidemiological data, as well as evidence of the effectiveness and efficiency of vaccines.

This vaccination schedule includes grades of recommendation. The committee has graded as *universal vaccines* those that all children should receive, as *recommended* those with a profile of universal vaccination in childhood and which are desirable that all children receive, but that can be prioritized based on resources for its public funding and for *risk groups* those targeting groups of people in situations of epidemiological risk. The Committee considers as a priority to achieve a common immunization schedule.

The Committee reaffirms the recommendation to include pneumococcal vaccination in the routine vaccination schedule. Vaccination against varicella in the second year of life is an effective strategy and therefore a desirable goal. Vaccination against rotavirus is recommended for all infants given the morbidity and high burden on the health care system.

The Committee adheres to the recommendations of the Interterritorial Council of the National Health Care System in reference to routine vaccination against HPV for all girls aged 11 to 14 years and stresses the need to vaccinate against influenza and hepatitis A all patients with risk factors for these diseases. Finally, it stresses the need to update incomplete immunization schedules using accelerated immunization schedules.

© 2010 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Se considera una función primordial del Comité Asesor de Vacunas (CAV) de la Asociación Española de Pediatría actualizar, cada año, el calendario de vacunaciones, teniendo en cuenta la evidencia disponible sobre la efectividad y la eficiencia de las vacunas infantiles, así como la epidemiología de las enfermedades inmunoprevenibles en nuestro país. Las recomendaciones van dirigidas a pediatras, médicos de familia, personal de enfermería, familiares de los niños y en general, a todos aquellos interesados en una información actualizada sobre la vacunación en la edad pediátrica.

Teniendo en cuenta que en España los calendarios oficiales de vacunación son sufragados en su totalidad por los servicios públicos de salud, el presente calendario incluye grados de recomendación para las diferentes vacunas con el objeto de establecer niveles de prioridad en la financiación pública de las mismas, teniendo en cuenta no solo su efectividad y seguridad, sino la carga de enfermedad en nuestro medio y, cuando sea posible, criterios de eficiencia. Este mismo criterio pretende orientar al pediatra sobre las recomendaciones dirigidas a los padres sobre vacunas contempladas en este calendario, pero no incluidas en los calendarios oficiales. En la [figura 1](#) se muestra el calendario de vacunaciones recomendado por el CAV para 2010 clasificando las vacunas en sistemáticas, recomendadas y las dirigidas a grupos de riesgo. Se han considerado como *vacunas sistemáticas* aquellas que el CAV estima que todos los niños en España deberían recibir de forma universal; como *recomendadas* las que presentan un perfil de vacuna sistemática en la edad pediátrica y que el

CAV considera deseable que todos los niños reciban, pero que por razones de coste-efectividad su prioridad se establece en función de las posibilidades económicas de su financiación pública; y dirigidas a *grupos de riesgo* aquellas que se consideran de indicación prioritaria para personas en situaciones epidemiológicas o personales que incrementen el riesgo de padecer las enfermedades para las que van dirigidas o de presentar formas más graves si las padecen.

El CAV considera un objetivo prioritario la consecución de un *calendario de vacunaciones único*, de forma que se mantenga el principio de equidad en la prevención de la salud y el principio de racionalidad que facilite el cumplimiento de las inmunizaciones en los niños que cambien de comunidad autónoma como lugar de residencia. En la actualidad, no hay diferencias epidemiológicas en las enfermedades inmunoprevenibles entre las diferentes comunidades autónomas, con la posible excepción de la hepatitis A en Ceuta y Melilla, que justifiquen calendarios vacunales distintos. El CAV estima que es necesario un esfuerzo colectivo de todos los agentes sanitarios y políticos implicados en la toma de decisiones en el diseño del calendario de vacunaciones para los niños españoles y ofrece su colaboración para la consecución de este objetivo.

También se hace hincapié en la necesidad de que las inmunizaciones sistemáticas alcancen a todos los niños, eliminando las disparidades étnicas, sociales y económicas. Se considera un objetivo primordial poner al día el calendario de vacunación en todos los niños inmigrantes o en aquellos niños cuyo calendario de vacunación esté incompleto, no solo para lograr su protección individual ante las enfermedades inmunoprevenibles, sino también para evitar bolsas de población susceptible. Los contactos

| Calendario de vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría 2010 Comité Asesor de Vacunas | | | | | | | | | | |
|--|------------|------------------|------|--------------|-------|-------|-----------|-----------|-----------|-------|
| Vacuna | Edad meses | | | | | | Edad años | | | |
| | 0 | 2 | 4 | 6 | 12-15 | 15-18 | 3-4 | 4-6 | 11-14 | 14-16 |
| Hepatitis B ¹ | HB | HB | HB | HB | | | | | | |
| Difteria, tétanos y tos ferina ² | | DTPa | DTPa | DTPa | | DTPa | | DTPa | | Tdpa |
| Poliomielitis ³ | | VPI | VPI | VPI | | VPI | | | | |
| Haemophilus influenzae tipo b ⁴ | | Hib | Hib | Hib | | Hib | | | | |
| Meningococo C ⁵ | | MenC | MenC | MenC | | MenC | | | | |
| Neumococo ⁶ | | VNC | VNC | VNC | | VNC | | | | |
| Sarampión, rubeola y parotiditis ⁷ | | | | | SRP | | SRP | | | |
| Virus del papiloma humano ⁸ | | | | | | | | VPH - 3 d | | |
| Rotavirus ⁹ | | RV - 2 o 3 dosis | | | | | | | | |
| Varicela ¹⁰ | | | | | Var | | Var | | Var - 2 d | |
| Gripe ¹¹ | | | | Gripe | | | | | | |
| Hepatitis A ¹² | | | | HA - 2 dosis | | | | | | |

Sistemática
 Recomendada
 Grupos de riesgo

Este calendario vacunal indica las edades para la administración, tanto de las vacunas sistemáticas acordadas en el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, como de las recomendadas en situaciones de riesgo y las consideradas por el CAV con perfil de vacuna sistemática en la edad pediátrica. En caso de no llevarse a cabo la vacunación en las edades establecidas, deben aplicarse las recomendaciones de vacunación con pauta acelerada. Consulte el calendario vacunal de su comunidad autónoma y póngase en contacto con las autoridades sanitarias locales (sistema de vigilancia de reacciones vacunales) para declarar los eventos clínicos relevantes que puedan ocurrir después de la administración de una vacuna.

- (1) Vacuna antihépatitis B (HB).- 3 dosis según dos pautas equivalentes: 0, 2, 6 m o 2, 4, 6 m, ambas adecuadas para hijos de madres seronegativas (HBsAg neg.). Los hijos de madres HBsAg positivas recibirán en las primeras 12 h de vida la 1.ª dosis de vacuna y 0,5 ml de inmunoglobulina antihépatitis B, la segunda dosis de vacuna a la edad de 1 o 2 meses y la tercera dosis a los 6 m. Si la serología materna es desconocida debe administrarse la 1.ª dosis de vacuna en las primeras 12 horas de vida e investigar la serología inmediatamente y, si resultara positiva, administrar la inmunoglobulina antihépatitis B en la primera semana de vida (preferentemente en las primeras 72 horas de vida). La administración de 4 dosis de vacuna HB es aceptable si se emplea la vacuna combinada hexavalente a los 2, 4 y 6 meses de edad en niños vacunados de la primera dosis al nacer. Los niños y adolescentes no vacunados según las pautas anteriores recibirán a cualquier edad 3 dosis según la pauta 0, 1, 6 m.
- (2) Vacuna frente a difteria, tétanos y tos ferina acelular (DTPa/Tdpa).- 6 dosis: primovacuna con 3 dosis de vacuna DTPa; refuerzo a los 15-18 m (cuarta dosis), 4-6 años (quinta dosis) con DTPa y a los 14-16 años (sexta dosis) con el preparado para adultos de baja carga antigénica de difteria y tos ferina (Tdpa).
- (3) Vacuna antipoliomielitis inactivada (VPI).- 4 dosis: primovacuna con 3 dosis y refuerzo a los 15-18 m (cuarta dosis).
- (4) Vacuna conjugada frente a Haemophilus influenzae tipo b (Hib).- 4 dosis: primovacuna a los 2, 4, 6 m y refuerzo a los 15-18 m (cuarta dosis).
- (5) Vacuna conjugada frente a meningococo C (MenC).- 3 dosis: la primera a los 2 m, la segunda a los 4 o 6 m y la tercera entre los 12 – 18 m de edad.
- (6) Vacuna conjugada frente a neumococo (VNC).- 4 dosis: las tres primeras a los 2, 4, 6 m con un refuerzo entre los 12 – 18 meses de edad (cuarta dosis).
- (7) Vacuna frente a sarampión, rubeola y parotiditis (SRP).- 2 dosis de vacuna sarampión-rubeola-parotiditis (triple vírica). La primera a los 12-15 m y la segunda a los 3-4 años de edad.
- (8) Vacuna frente al virus del papiloma humano (VPH).- Solo para niñas. 3 dosis entre 11-14 años. Pauta vacunal según preparado comercial: Gardasil pauta 0, 2, 6 m y Cervarix pauta 0, 1, 6 m.
- (9) Vacuna antirrotavirus (RV).- 2 o 3 dosis de vacuna frente a rotavirus según el preparado comercial: Rotarix® 2 dosis a los 2, 4 m y RotaTeq® 3 dosis a los 2, 4, 6 m o a los 2, 3, 4 m. La pauta debe completarse antes de la edad de 24 o 26 semanas, respectivamente.
- (10) Vacuna frente a varicela (Var).- 2 dosis: la primera a los 12-15 m y la segunda a los 3-4 años de edad. En pacientes susceptibles fuera de las anteriores edades, vacunación con 2 dosis con un intervalo entre ellas de, al menos, un mes.
- (11) Vacuna antigripal (Gripe).- 1 dosis de vacuna antigripal inactivada a partir de los 6 m de edad. Vacunación anual de pacientes con factores de riesgo para gripe; 1 dosis en mayores de 9 años; entre 6 m y 9 años se administrarán 2 dosis la primera vez con un intervalo de un mes y vacunación anual con 1 dosis en los años siguientes si persiste el factor de riesgo. A la edad de 6 a 35 meses la dosis es de 0,25 ml, mientras que a partir de 36 meses es de 0,5 ml.
- (12) Vacuna antihépatitis A (HA).- 2 dosis con un intervalo de 6-12 m a partir de los 12 m de edad. Vacunación de pacientes con indicación por viajes internacionales a países con endemicidad intermedia o alta, o por pertenecer a grupos de riesgo.

Figura 1 Calendario de Vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría 2010. Recomendaciones del Comité Asesor de Vacunas.

esporádicos que algunos niños tienen con los servicios de salud (urgencias, ingreso hospitalario, pediatra, médico de cabecera o enfermera) deben ser aprovechados para la actualización de su calendario de vacunación.

Vacunación frente a difteria, tétanos, tos ferina, poliomielitis, *Haemophilus influenzae* tipo b y hepatitis B

El CAV mantiene su recomendación de utilizar vacunas combinadas para la protección frente a estas enfermedades. El empleo de vacunas combinadas reduce el número de inyecciones a los niños, simplifica notablemente la distribución, el almacenamiento y la administración de las vacunas del calendario de vacunaciones y aumenta el grado de cumplimiento del mismo¹.

Se mantiene la recomendación de utilizar estas vacunas combinadas hexavalentes (DTPa-VPI-HB-Hib) o pentavalentes (DTPa-VPI-Hib) para la primovacunación a los 2–4–6 meses y la pentavalente para la dosis de refuerzo a los 15–18 meses. A los 4–6 años se aplicará, como dosis de refuerzo, la vacuna DTPa y a los 14–16 años se recomienda una dosis de refuerzo con Tdpa. La persistencia de casos de tos ferina en lactantes pequeños contagiados sobre todo a partir de adultos jóvenes afectados, hace muy recomendable que la vacunación de adolescentes se realice con la vacuna Tdpa (con baja carga antigénica para difteria y tos ferina), en lugar de la Td que se está administrando actualmente^{1,2}.

La vacunación frente a *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), indicada en menores de 5 años, puede administrarse en mayores de esta edad si existe un riesgo elevado para infección por este germen. La referida indicación, no incluida en la ficha técnica, se basa en estudios que demuestran buena inmunogenicidad en individuos mayores de 5 años y adultos con leucemia, VIH, asplenia anatómica o funcional que podrían beneficiarse de la protección frente a Hib. En estos casos está indicada la administración de una dosis de vacuna monovalente. En otras fuentes se cita, en base a datos limitados, la recomendación de la administración de 2 dosis separadas por 1 o 2 meses en niños mayores de 5 años con infección por VIH o déficit de IgG₂^{2,3}.

La vacunación frente a hepatitis B (HB) requiere 3 dosis, que pueden administrarse según pautas equivalentes: 0–2–6 meses o 0–2–6 meses, ambas adecuadas para hijos de madres seronegativas (HBsAg negativo). La vacunación con 4 dosis de vacuna anti-HB es aceptable si se utiliza la vacuna hexavalente a los 2–4–6 meses de vida para aquellas comunidades autónomas donde se vacuna frente a HB al nacimiento. Opcionalmente se puede utilizar una combinación de vacuna hexavalente y pentavalente en función de la vacunación frente a HB en el RN^{1,2}.

Vacunación frente a meningococo C

Respecto a las vacunas frente a meningococo C, el CAV mantiene la recomendación de primovacunación con 2 dosis en el primer año (a los 2 y a los 4 o 6 meses de edad) y una dosis de refuerzo en el segundo año, preferentemente entre los 12–18 meses¹.

Vacunación frente a sarampión, rubeola y parotiditis

Para la vacunación frente a sarampión, rubeola y parotiditis se administrarán 2 dosis, la primera a los 12–15 meses y la segunda a los 3–4 años de edad. En inmigrantes que en su país de origen hayan recibido una dosis de sarampión (presentación monocomponente), deberán administrarse 2 dosis de vacuna triple vírica (sarampión, rubeola y parotiditis).

Vacunación frente a hepatitis A

El CAV recomienda la vacunación frente a hepatitis A (HA) a los niños a partir de los 12 meses y adolescentes con un elevado riesgo de infección: viajeros a países con endemidad intermedia o alta para la infección por el virus de la HA (especialmente si son niños emigrantes que visitan sus países de origen), residentes en instituciones cerradas y receptores de hemoderivados de forma reiterativa. Está especialmente indicada en niños y adolescentes con mayor riesgo de hepatitis fulminante en caso de infección por el virus de la HA: pacientes en espera de trasplante hepático o con cualquier hepatopatía crónica y en aquellos pacientes con serología positiva para el virus de hepatitis C. La pauta de vacunación es de 2 dosis a partir de los 12 meses de edad, con un intervalo de 6–12 meses entre dosis.

Vacunación frente a neumococo

El CAV se ratifica en la recomendación de incluir la vacunación frente a neumococo en todas las comunidades y ciudades autónomas de nuestro país¹. Durante los últimos años, se han hecho evidentes algunos cambios en la epidemiología de la enfermedad neumocócica invasora (ENI), probablemente por causas multifactoriales, como el uso de la vacuna antineumocócica conjugada heptavalente (VNC7) Prevenar[®], la presión selectiva de los antibióticos y las propias características de las diferentes cepas de neumococo. Algunos de estos cambios se habían iniciado ya varias décadas antes⁴.

Además de cambios en la incidencia de la ENI, se han producido variaciones en la prevalencia de los serotipos neumocócicos desde la introducción de la VNC7 que, de forma genérica, pueden resumirse como una disminución de los serotipos vacunales y un aumento de los serotipos no vacunales, tanto en niños^{4–6} como en adultos^{4,7,8}. Antes de la introducción de la VNC7, los serotipos contenidos en esta vacuna representaban el 78 y el 81% de los aislamientos de sangre y del oído medio, respectivamente⁹. En el año 2003, sin embargo, el Ministerio de Sanidad estimó que los serotipos vacunales eran la causa de solo el 54% de la ENI en España¹⁰.

Los serotipos neumocócicos cuya prevalencia ha experimentado un ascenso más acentuado han sido el 1, 19A, 5 y el 7F^{5,7,11–14}. La expansión de los serotipos 1, 5 y 19A obedece, probablemente, a diferentes causas. El serotipo 1 presenta brotes en ciclos de larga duración y su incidencia ha venido incrementándose en nuestro país desde 1995 hasta la actualidad^{4,6,7}. El serotipo 5 varía de unas regiones a otras, toda vez que causa brotes u ondas epidémicas de

duración variable^{15,16}. El ascenso del 19A comenzó a principios de la década de los 90 del siglo anterior, pero el mayor incremento se ha producido a partir del año 2000⁴. En algunas áreas de nuestro país, el 19A representa entre el 20–30% de todos los casos de ENI^{13,17}. En Madrid, el serotipo 19A fue el responsable, en el periodo 2007–2008, del 22% de las meningitis neumocócicas¹⁸. Según datos del Laboratorio Nacional de Referencia de Neumococos, el 19A supuso un 19% de todos los aislados neumocócicos en ENI en el año 2008¹⁹.

Debido a que algunos serotipos neumocócicos producen, de forma preferente, algunas formas concretas de ENI^{15,20}, el cambio de los mismos se ha acompañado también de una variación de los cuadros clínicos. La más importante ha sido el fuerte ascenso del número de empiemas y de neumonías bacteriémicas que, en España, como ha sucedido en otros países, se inició antes de la introducción de la VNC7^{21,22}. Este incremento se ha producido prácticamente en toda la geografía española^{5,12,14,18,23}, aumentando en algunas regiones hasta el 320% con respecto al periodo prevacunal⁵. El serotipo implicado con más frecuencia ha sido el 1^{5,12,14,18,23}, seguido del 19A, el 3 y el 7F^{18,23}. Los serotipos 1 y 5, con fuerte tropismo por el pulmón, causan también una proporción considerable (27 y 29% en Madrid, respectivamente) de neumonías bacteriémicas sin empiema¹⁸, tienen una gran capacidad invasora^{15,20} y son habitualmente sensibles a los antibióticos, ya que raramente colonizan la nasofaringe^{15,20}. El serotipo 7F tiene, también, una capacidad invasora y una letalidad elevadas^{24,25}, mientras que el 3, más frecuente en adultos que en niños, puede producir infecciones graves²⁰ y neumonías necrotizantes²⁶.

Una gran proporción de las resistencias – especialmente las de alto nivel – del neumococo se asocian a los serotipos 6B, 6A, 9V, 14, 19F, 19A y 23F, todos ellos eficientes colonizadores nasofaríngeos y expuestos a la presión selectiva de los antibióticos^{27,28}. La disminución de la colonización nasofaríngea por las cepas vacunales tras la vacunación^{27–30} es, probablemente, el mecanismo primordial por el que estas vacunas disminuyen las resistencias^{27,28,31,32}. En nuestro país, en el momento actual, el serotipo 19A es el que se asocia con más frecuencia a resistencias y multiresistencias (resistencia a 3 o más antibióticos). El incremento de resistencias a este serotipo en España se debe a ciertos clones multiresistentes que se han expandido por la presión selectiva de los antibióticos^{17,28,33,34} aunque la vacunación con la VNC7 y las propias características de este serotipo, con gran capacidad colonizadora en nasofaringe, han jugado también un papel relevante en este fenómeno^{20,35}.

A la luz de estos hechos epidemiológicos, se prevé un papel significativo para las nuevas vacunas neumocócicas conjugadas, la decavalente (VNC10) Synflorix[®] Glaxo-SmithKline y la tridecavalente (VNC13) Prevenar 13[®] Pfizer, en el control de la ENI en España. Ambas vacunas han sido aprobadas por la Agencia Europea del Medicamento (EMA), basándose en los niveles de Ac frente al polisacárido capsular y en los títulos de actividad opsonofagocítica que la OMS ha definido como parámetros indirectos de protección^{36,37}.

Synflorix[®] fue aprobada por la EMA con indicación para la prevención de la ENI y de la otitis media aguda (OMA) por neumococo en niños de 6 semanas a 2 años de edad.

Esta vacuna contiene polisacáridos para los mismos serotipos neumocócicos que la VNC7 (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F) más los serotipos 1, 5 y 7F. Como proteína de conjugación utiliza la proteína D (una forma no lipídica recombinante de la proteína D altamente conservada de *H. influenzae* no tipable) en todos los serotipos neumocócicos, excepto en el 18C y el 19F, que están conjugados con el toxoide tetánico y el toxoide diftérico, respectivamente. Estudios de no inferioridad inmunológica han demostrado que la VNC10 no es inferior a la VNC7 para los serotipos comunes, si se aplican los criterios inmunológicos establecidos por la OMS. Además, para los serotipos que esta vacuna amplía, la respuesta inmunológica inducida cumple los parámetros establecidos de protección y la dosis de refuerzo genera una adecuada memoria inmunológica para todos los serotipos que contiene³⁸. La VNC10 puede coadministrarse con otras vacunas del calendario de vacunaciones, ya que no se producen interferencias significativas en la inmunogenicidad^{39–41}, ni mayor reactogenicidad⁴².

Prevenar 13[®] contiene polisacáridos para 13 serotipos neumocócicos conjugados con el toxoide diftérico CRM₁₉₇: los 7 serotipos de la VNC7 más los serotipos 1, 3, 5, 6A, 7F y 19A. Ha sido aprobada por la EMA e indicada para la prevención de la ENI, neumonía y OMA causadas por neumococo en niños de entre 6 semanas y 5 años de edad. La VNC13 cumple los criterios de no inferioridad inmunológica frente a la VNC7 para los serotipos comunes, así como los parámetros de protección frente a los 6 serotipos que amplía, considerando los criterios inmunológicos establecidos por la OMS. La dosis de refuerzo induce una adecuada memoria inmunológica^{43,44}. Cuando se coadministra con otras vacunas del calendario sistemático no se producen interferencias inmunológicas significativas ni se incrementa la reactogenicidad^{45–48}.

Si los marcadores indirectos de protección de las nuevas vacunas conjugadas ante los serotipos no contenidos en la VNC7 se correlacionan con la efectividad esperada, estas vacunas jugarán un papel importante en el control de la ENI al disminuir la carga global de enfermedad en nuestro país. Específicamente, la prevención de las infecciones por los serotipos 1 y 5 se traducirá en una disminución de las neumonías bacteriémicas y las que cursan con empiema. La repercusión sobre el 19A también puede disminuir la carga de ENI en forma de empiemas¹⁹ y meningitis^{17,18}, así como las tasas de resistencias de neumococo a los antibióticos.

Mucho más difícil es cuantificar la repercusión de las nuevas vacunas en la carga de enfermedad no invasora. Los marcadores indirectos de protección no están tan bien definidos en la neumonía⁴⁹ y la OMA⁵⁰ como en la ENI y por otra parte, no existen en España datos sobre la distribución de serotipos neumocócicos en la OMA. Los serotipos 3 y 19A son patógenos relevantes en la OMA, tanto en Europa y los EEUU como en Latinoamérica⁵¹ y su aislamiento ha aumentado en los países donde se utiliza la VNC7^{52,53}. Es esperable que la VNC13 amplíe la efectividad frente a OMA observada con la VNC7, al incluir serotipos implicados en la etiología de la misma, como el 19A. Desde otra perspectiva, una vacuna 11-valente experimental, predecesora de la VNC10 y que utiliza el mismo *carrier* (la proteína D de *H. influenzae* no tipable), redujo la incidencia de cualquier tipo OMA en un 33,6% de los niños vacunados y concretamente para la OMA producida por *H. influenzae* no tipable

la reducción fue del 35%⁵⁴. Aunque es coherente extrapolar a la VNC10 esta potencialidad observada en la prevención de la OMA, su eficacia debe ser confirmada con la formulación final de esta vacuna en los ensayos clínicos actualmente en curso.

También es complejo predecir el papel de las nuevas vacunas en la prevención de neumonías neumocócicas no bacteriémicas. Entre un 10–40% de las neumonías de los niños son de etiología neumocócica^{55–57}, pero hay pocos estudios que hayan determinado los serotipos implicados, aunque posiblemente son similares a los que causan las neumonías bacteriémicas. En este caso, las nuevas vacunas proporcionarán muy probablemente un aumento significativo de la efectividad, ya constatada con la VNC7⁵⁸, frente a esta forma de enfermedad neumocócica.

El impacto de las nuevas vacunas en la prevención de la OMA y la neumonía es un determinante primordial de su eficiencia en el ámbito de la salud pública, ya que por su elevada incidencia, cualquier reducción porcentual supone un elevado ahorro económico a la sociedad, una disminución del consumo de antibióticos y de las visitas ambulatorias y una menor selección de las resistencias bacterianas.

Un tema a abordar si, como es deseable, se introduce la vacunación universal frente a neumococo en todas las comunidades y ciudades autónomas de España, es qué pauta de vacunación utilizar. El esquema de 3 dosis de primovacunación en el primer año de vida más una dosis de refuerzo en el segundo año (esquema 3+1) viene avalado por la experiencia de la VNC7 en los EEUU y otros países^{59,60} que han logrado reducciones de la ENI, gracias no solo al efecto directo, sino también al efecto indirecto en las personas no vacunadas (inmunidad de grupo)^{59,61,62}. Gran parte del efecto de inmunidad de grupo de la VNC7 y de su capacidad para reducir la selección de cepas resistentes a antibióticos reside en su eficacia para disminuir la colonización nasofaríngea por las cepas vacunales^{28,29}, que se produce, sobre todo, tras la dosis de refuerzo del segundo año de vida^{29,63}. Por ello, ningún esquema vacunal debería prescindir de la dosis de refuerzo en el segundo año.

En el momento actual hay una experiencia cada vez mayor con la pauta de 2 dosis de primovacunación en el primer año de vida y una dosis de refuerzo en el segundo (esquema 2+1). Tras 2 dosis de la VNC7 la mayoría de los sujetos alcanzan títulos protectores de Ac anticapsulares, excepto frente a los serotipos 6B y 23F, para los que un 20–40% de los niños no adquieren niveles de protección. Estos niños podrían ser susceptibles a la infección por estos serotipos, en tanto no reciban la dosis de refuerzo⁶⁴. Si se utilizan esquemas 2+1, la dosis de refuerzo debe administrarse entre los 11 y 15 meses de edad. Semejante esquema de vacunación solo se debería aplicar en poblaciones en las que la vacunación antineumocócica fuera universal, de forma que los niños potencialmente susceptibles a los serotipos 6B y 23F estarían protegidos por la inmunidad de grupo. En la práctica individual, en un escenario sin vacunación universal, la pauta 2+1 no es aceptable por las razones expuestas.

Con la disponibilidad de las nuevas vacunas conjugadas, puede ser necesario realizar la transición a las mismas en niños que aún no han completado la vacunación con la VNC7. La ficha técnica de la VNC10 establece que en la serie de primovacunación no puede haber intercambiabilidad con

otras vacunas antineumocócicas. En lo referente a la dosis de refuerzo, un estudio ha demostrado que después de una serie de primovacunación con la VNC7, una dosis de refuerzo con la VNC10 induce niveles protectores de Ac por ELISA y opsonofagocítica frente a los 7 serotipos comunes en el 97 y 95%, respectivamente³⁸. En el caso de la VNC7 y VNC13, ambas con el mismo *carrier* proteico, la intercambiabilidad es posible, de manera que los niños que hayan iniciado la vacunación con la VNC7 pueden cambiar, en cualquier momento, a la VNC13.

Con el esquema de vacunación 3+1, utilizado hasta ahora en nuestro país, las pautas de vacunación son similares en ambas vacunas, con la salvedad de que la VNC10 solo está aprobada, por el momento, hasta los 24 meses de edad, mientras que la VNC13 lo está hasta los 5 años. En los niños de 6 semanas a 6 meses de edad se recomiendan para ambas vacunas 3 dosis, separadas por un intervalo mínimo de 1 mes. Debe administrarse una dosis de refuerzo entre los 12–18 meses de edad (preferiblemente entre los 12–15 meses). En los niños de entre 7–11 meses de vida, no vacunados previamente, la pauta consiste en 2 dosis separadas por un intervalo mínimo de 1 mes y una tercera dosis de refuerzo en el segundo año de vida, separada, al menos, 2 meses de la última dosis de primovacunación. En los niños de 12–23 meses de edad la vacunación se llevará a cabo con 2 dosis separadas por un intervalo de, al menos, 2 meses entre ambas. En niños de 2–5 años de edad solo se contempla la vacunación con una dosis de la VNC13.

Vacunación frente a varicela

El CAV recomienda la vacunación frente a la varicela para todos los niños, con una primera dosis de la vacuna entre los 12–15 meses y una segunda dosis a los 3–4 años de edad. La estrategia alternativa de vacunación sistemática de niños susceptibles a los 10–14 años de edad permite evitar formas graves de la enfermedad, más frecuentes entre los adolescentes y los adultos, pero no evita la mayoría de los casos de varicela, ni la mayoría de las complicaciones y hospitalizaciones debidas a la enfermedad.

El seguimiento activo de diferentes regiones de los EEUU, donde se instauró la vacunación universal en 1995, ha demostrado que en el periodo comprendido entre este año y el año 2000, con coberturas que en el último año habían alcanzado entre el 73% y el 84% de los niños, el número de casos de varicela disminuyó entre un 70–85%⁶³. Esta disminución tuvo lugar, sobre todo, entre los niños de 1–4 años, pero también en otras edades, incluso en los adultos⁶⁵. El efecto beneficioso de la vacuna en aquel país continúa hasta la actualidad, produciéndose una reducción acusada del número de casos de varicela⁶⁶ y de todas las complicaciones asociadas a esta enfermedad. Las hospitalizaciones por varicela también han experimentado un descenso y lo mismo ha sucedido con la mortalidad asociada a esta enfermedad que, entre 1994–2000 cayó un 66%^{67,68}. Además, algunas enfermedades, como las infecciones invasoras por estreptococo del grupo A, que en los niños van casi exclusivamente ligadas a la varicela, prácticamente han desaparecido⁶⁹. Es importante enfatizar que la efectividad de la vacunación universal se ha extendido también

a las personas no vacunadas, lo que demuestra que induce inmunidad de grupo⁶⁵.

No obstante, en este mismo país, se han producido brotes de varicela en niños vacunados, fundamentalmente en colegios, incluso en áreas con coberturas vacunales superiores al 90%⁷⁰⁻⁷³. La pérdida progresiva de inmunidad en los niños vacunados es un hecho evidente⁷⁴⁻⁷⁸. Se ha estimado que a los 10 años de la vacunación, la efectividad de la vacuna puede ser tan baja como el 72%⁷⁵ y que uno de cada 5 niños vacunados será susceptible a varicela⁷⁹. Se postula la hipótesis de que la ausencia de casos de varicela en poblaciones con tasas elevadas de vacunación pueda dar lugar a una disminución del «efecto de refuerzo natural» y a una disminución progresiva de la inmunidad de la población. También hay alguna evidencia de que un pequeño porcentaje de niños puede no desarrollar respuestas protectoras adecuadas tras la vacunación⁸⁰, pasando a formar parte del grupo de personas susceptibles, cuyo número aumenta con el tiempo.

En los primeros brotes de varicela en niños vacunados, la mayoría de los que padecieron la enfermedad tuvieron formas leves de la misma, con escasos o nulos síntomas sistémicos, de forma que la efectividad de la vacuna frente a formas floridas o graves de la enfermedad continuó siendo superior al 95%. Sin embargo, actualmente no solo hay un aumento del número de casos de la enfermedad en niños vacunados, sino casos más graves y con mayor expresividad clínica, que incluso pueden necesitar hospitalización, a medida que aumenta el tiempo desde la vacunación⁷⁶⁻⁷⁹.

En el año 2006, el *Advisory Committee on Immunization Practices* y la *American Academy of Pediatrics*, recomendaron una pauta de vacunación con 2 dosis de vacuna de la varicela, la primera entre los 12-15 meses de edad y la segunda a los 4-6 años⁸¹. Dos dosis de esta vacuna proporcionan niveles más altos, más duraderos y más parecidos a los de la infección natural que los que confiere una sola dosis^{80,82}. Además, el seguimiento de cohortes con una o 2 dosis de vacuna de varicela ha demostrado que la incidencia de la enfermedad es significativamente menor en los niños que reciben 2 dosis⁸⁰. Una segunda dosis, por tanto, podría evitar los casos de varicela debidos a la pérdida de inmunidad, así como los de niños con fallos primarios de vacunación.

Algunos modelos matemáticos estiman que con una dosis de vacuna y coberturas de vacunación del 90%, durante los 5 años siguientes a la introducción de la vacuna, se produciría una disminución muy acusada de los casos de varicela («periodo epidémico de luna de miel») en todas las edades. Sin embargo, posteriormente tendría lugar un nuevo incremento de casos, la mitad de ellos en personas mayores de 19 años, en las que la enfermedad es, por lo general, más grave⁸³. Una segunda dosis de vacuna, además de evitar los casos de varicela en los niños vacunados, podría también impedir muchos de los casos de adultos jóvenes.

Según los mismos modelos⁸³, la cobertura de vacunación que se alcanza en una comunidad no solo determina el número de casos de varicela, sino la distribución de estos casos en las diferentes edades. Cuanto menor es la cobertura, menor es el impacto sobre la carga de enfermedad, pero además, mayor es el desplazamiento de los casos hacia los adultos jóvenes. Por el contrario, coberturas del

90% o mayores consiguen una gran reducción de los casos totales de varicela.

En espera de la unificación del calendario de vacunación contra la varicela, el CAV aboga por el cumplimiento de las recomendaciones que el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud aprobó en 2005, que aconsejan vacunar a los niños entre 10-14 años (incluidas ambas edades) que no refieran haber pasado la enfermedad, ni haber sido vacunados con anterioridad. El CAV también insiste en vacunar de la varicela a todos los contactos susceptibles de pacientes inmunodeprimidos.

Sin embargo, a la luz de los datos epidemiológicos de los países en los que se ha introducido la vacunación universal frente a varicela, el CAV considera que la estrategia de vacunación universal con una primera dosis a los 12-15 meses y una segunda a los 3-4 años es la más efectiva, no solo para evitar el mayor número de casos y sus complicaciones en niños, sino también para asegurar coberturas vacunales superiores al 90%, capaces de prevenir los casos de varicela en los adultos. La vacunación de adolescentes se asocia tradicionalmente a bajas coberturas y podría acentuar el desplazamiento de la enfermedad a edades adultas.

Es importante recalcar que, dada la capacidad del virus varicela-zóster para mantener latencia, es difícil predecir cómo se comportarán las infecciones por este virus a medida que disminuya la circulación del virus salvaje que actúa como un «refuerzo natural» frente a la enfermedad. Por ello, el CAV estima que será necesario hacer un seguimiento a largo plazo, para realizar las modificaciones oportunas en la estrategia de vacunación frente a la varicela.

Vacuna frente a rotavirus

El rotavirus es la principal causa de gastroenteritis en la infancia. Se acompaña de una alta morbilidad en todos los países y de elevada mortalidad en los países con bajo nivel de ingresos. A pesar de los progresos en las medidas de salud pública (higiene de manos, depuración de las aguas, mejoría del nivel socioeconómico, etc.) la incidencia de la enfermedad ha disminuido poco^{82,83}.

La mejor estrategia preventiva para la enfermedad es la vacunación universal. El objetivo fundamental de la vacunación contra el rotavirus es proteger contra las formas graves de gastroenteritis aguda, previniendo muertes, hospitalizaciones, pérdidas de jornadas de trabajo en los padres, etc., reduciendo la carga de la enfermedad y la utilización de recursos (costes)^{84,85}.

En 2008, el CAV ya recomendó la vacunación sistemática frente al rotavirus¹. También los CDC incluyen la vacunación frente a rotavirus como vacuna sistemática en sus recomendaciones⁸⁴. Recientemente han sido publicados diversos trabajos que muestran la importancia de la enfermedad producida por rotavirus en España⁸⁶⁻⁸⁸ y en Europa⁸⁹, así como algunos aspectos económicos que conlleva⁹⁰.

Disponemos en nuestro país de 2 vacunas frente al rotavirus aprobadas por la EMA y comercializadas durante los años 2006-2007, cuyos ensayos clínicos han demostrado su eficacia, inmunogenicidad, seguridad y escasa reactividad^{85,91-93}. Estas vacunas son Rotarix[®], GlaxoSmithKline y RotaTeq[®], Sanofi Pasteur MSD.

Rotarix[®] es una vacuna monovalente de virus atenuados, obtenida de una cepa de virus de origen humano, que se replica muy bien en el intestino. Se administra de forma oral a partir de las 6–12 semanas de edad, en 2 dosis separadas por un intervalo mínimo de 4 semanas, debiéndose completar la pauta de administración antes de las 24 semanas de edad (6 meses).

RotaTeq[®] es una vacuna pentavalente de cepas bovinohumanas reordenadas, cuya pauta de administración difiere de la anterior, ya que consta de 3 dosis orales a partir de las 6–12 semanas de vida, con un intervalo mínimo de separación de 4 semanas y cuya edad máxima recomendada para la última dosis es la de 26 semanas (6 meses y medio).

En el año 2009, el ACIP destaca en sus recomendaciones la ampliación de la edad máxima de administración de ambas vacunas hasta los 8 meses de edad⁸³, dada la ausencia de problemas de seguridad observados y con el objetivo de mejorar la cobertura de vacunación. No obstante, en España las fichas técnicas mantienen la limitación de edad máxima de administración antes comentada.

Ninguna de las 2 vacunas necesita reconstitución. Rotarix[®] se suministra con un líquido transparente e incoloro y aplicador oral precargado. RotaTeq[®] se presenta en forma de líquido blanquecino opaco.

Coadministradas con el resto de las vacunas de calendario confieren una elevada protección para prevenir episodios de cualquier intensidad de gastroenteritis aguda por rotavirus, con disminución global de la incidencia de la enfermedad, de la tasa de hospitalización y de consultas médicas ambulatorias y de visitas a los servicios de urgencias^{84,90–94}. La vacunación debe completarse siempre con la misma marca comercial con la que se inicie, ya que no hay datos sobre la eficacia y la seguridad de la intercambiabilidad de los 2 preparados disponibles.

Tras amplios ensayos clínicos no se han demostrado diferencias significativas en la incidencia de invaginación intestinal en los niños vacunados con cualquiera de las 2 vacunas, cuando se comparan con placebo^{91–95}. Tampoco se han observado efectos adversos clínicamente relevantes.

Las 2 vacunas se han utilizado en niños prematuros^{96,97}. Las condiciones para su administración en estos niños son: que tengan una edad gestacional mayor de 25 semanas, se encuentren estables hemodinámicamente, tengan cumplidas 6 semanas cronológicas de vida y hayan sido dados de alta del servicio de neonatología o del hospital. Con las 2 vacunas se han llevado a cabo ensayos clínicos sobre eficacia, inmunogenicidad, seguridad y reactogenicidad con excelentes resultados, sin encontrar diferencias significativas con respecto a los RN a término, tanto en la eficacia vacunal como en su seguridad e inmunogenicidad^{96,97}.

Rotarix[®] y RotaTeq[®] se vienen utilizando en varios países de nuestro entorno y se encuentran incluidas en algunos calendarios de vacunación. En los EEUU, tras la inclusión de la vacunación universal frente a rotavirus, se ha observado una disminución del 64% en el número de aislamientos de rotavirus en la temporada 2007–2008 con respecto a la época prevacunal⁹⁸. En Europa, tanto la Sociedad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición como la Sociedad Europea de Infectología Pediátrica han recomendado⁹⁹ la vacunación frente a rotavirus de forma universal en todos los niños europeos sanos.

La OMS recientemente ha actualizado su posición sobre la vacunación frente a rotavirus a nivel mundial¹⁰⁰, recomendando la introducción de la vacuna en todos los programas nacionales. En nuestro país no está incluida en el calendario del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Tampoco se contempla la financiación selectiva, dada la ausencia de grupos de riesgo específicos para esta enfermedad¹⁰¹.

Dada la morbilidad y la elevada carga sanitaria que representa esta enfermedad, el CAV considera recomendable la vacunación frente a rotavirus de todos los lactantes. No obstante, como quiera que la infección por rotavirus no ocasiona mortalidad en nuestro medio, la inclusión de esta vacuna en los calendarios sistemáticos debe integrarse en el marco de las estrategias preventivas frente a otras enfermedades más graves, que requieren mayor prioridad de financiación pública.

Vacunas frente al VPH

El CAV se adhiere a las recomendaciones del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud en referencia a la vacunación sistemática frente a VPH de todas las niñas de 11–14 años, como forma de prevención del cáncer cervical y de otras lesiones precancerosas del tracto genital en la mujer. Además, el CAV recomienda la vacunación de todas las adolescentes que no hubiesen recibido la vacuna por superar la edad fijada por cada comunidad autónoma para la vacunación sistemática.

El CAV reitera el adecuado perfil de seguridad de las 2 vacunas contra el papilomavirus actualmente disponibles. Los estudios de seguimiento, después de la utilización de estas vacunas a gran escala, han demostrado que los acontecimientos graves son extraordinariamente raros¹⁰². En EEUU, con más de 23 millones de dosis administradas, los efectos secundarios más frecuentes por cada 100.000 dosis han sido los siguientes: síncope vasovagal 8,2; reacciones locales 7,5; mareos 6,8; náuseas 5; cefalea 4,1; reacciones de hipersensibilidad 3,1; urticaria 2,6. La incidencia de síndrome de Guillain-Barré no ha sido superior a la de la población general, ni tampoco se han observado otras alteraciones neurológicas que puedan ser atribuidas a la vacunación. La incidencia de fenómenos tromboembólicos ha sido de 0,2/100.000 dosis, pero algunos de ellos podrían estar relacionados con la toma de anticonceptivos orales, ya que la población de las mujeres que se vacunan y la de las que toma anticonceptivos se solapan¹⁰³. Incluso algunos efectos secundarios, como el síncope vasovagal, más que a la vacuna «per se», suele deberse al propio acto de la administración mediante inyección intramuscular. Este efecto secundario ha sido descrito en niños y adolescentes que reciben otras vacunas¹⁰⁴ y en Australia ocurrió en 26 de 720 niñas de 12–17 años que recibieron la vacuna tetravalente de papilomavirus, como consecuencia de una respuesta psicógena en masa¹⁰⁵. Un estudio reciente no ha encontrado una diferencia significativa en la incidencia de síncope, de efectos graves o de aparición de nuevas enfermedades entre las niñas que recibieron la vacuna tetravalente de papilomavirus y las que recibieron placebo¹⁰⁶.

Otro dato importante del perfil de seguridad de una vacuna es conocer la consecuencia de la vacunación

inadvertida en mujeres gestantes. Un estudio prospectivo realizado en Francia, Canadá y los Estados Unidos ha demostrado que la frecuencia de abortos espontáneos o malformaciones fetales no es mayor en mujeres vacunadas que en las no vacunadas¹⁰⁷.

Por último, es importante recordar que algunas enfermedades autoinmunes tienden a aparecer con mayor frecuencia en edades en las que coincide la administración de la vacunación frente a VPH, por lo que puede atribuirse erróneamente una relación causal a lo que no es más que una mera asociación temporal¹⁰⁸.

Vacunación antigripal

Gripe estacional

La vacunación frente a la gripe estacional es una estrategia especialmente efectiva cuando se dirige a los grupos de población considerados de riesgo, que son los que incluyen individuos que por su condición o patología de base pueden presentar formas graves, complicaciones y mayor mortalidad cuando adquieren dicha enfermedad^{109,110}. Muchos niños y adolescentes pertenecientes a estos grupos de riesgo no reciben, por distintas razones, dicha vacunación. El CAV considera que es prioritaria la implicación de todos los profesionales sanitarios para transmitir a los padres y a los propios pacientes pertenecientes a los grupos de riesgo, la conveniencia de la vacunación anual frente a la gripe estacional. En relación con la infancia y a la adolescencia, el CAV recomienda la vacunación de¹¹⁰:

- Niños mayores de 6 meses y adolescentes pertenecientes a grupos de riesgos por presentar alguna de las siguientes patologías de base o condiciones:
 - Enfermedad respiratoria crónica (incluyendo asma).
 - Enfermedad cardiovascular crónica.
 - Enfermedad metabólica crónica (diabetes...).
 - Enfermedad renal o hepática crónica.
 - Individuos con inmunodepresión o inmunodeficiencia (congénita o adquirida).
 - Asplenia funcional o anatómica.
 - Enfermedad neuromuscular crónica.
 - Enfermedades hematológicas moderadas y graves.
 - Niños y adolescentes (de 6 meses a 18 años) en tratamiento continuado con ácido acetilsalicílico.
 - Síndrome de Down.
- Niños mayores de 6 meses y adolescentes que sean contactos domiciliarios (convivientes) de pacientes (niños o adultos) pertenecientes a grupos de riesgo.

También deben vacunarse frente a la gripe estacional los adultos que sean contactos domiciliarios (convivientes o cuidadores) de niños, adolescentes y adultos que pertenecen a los grupos de riesgo. Es especialmente importante la vacunación del entorno familiar cuando existan lactantes menores de 6 meses de edad con factores de riesgo, ya que estos no pueden recibir la vacuna¹¹¹.

Gripe pandémica H1N1 2009

El CAV hace hincapié en la vacunación de las personas incluidas en los grupos de riesgo definidos por el Ministerio de Sanidad y Política Social¹¹², así como en la seguridad de las nuevas vacunas contra este virus. Los CDC¹¹³ y la OMS¹¹⁴ avalan la seguridad de las nuevas vacunas, y diferentes registros en los EEUU¹¹⁵ y estudios en otros países^{116,117} han demostrado que su perfil de seguridad es similar al de las vacunas de la gripe estacional. Aunque los efectos secundarios parecen ser más frecuentes en las vacunas adyuvadas frente a la gripe pandémica que en las vacunas de gripe estacional, los efectos secundarios graves aparecen con la misma frecuencia en ambas vacunas. Incluso es posible que la mayor frecuencia de efectos secundarios con las vacunas de la gripe pandémica esté valorada al alza, ya que puede existir una mayor exigencia en la notificación. Es importante enfatizar que, tras la vacunación con las vacunas frente a la gripe pandémica, no se ha detectado un aumento de la frecuencia de síndrome de Guillain-Barré u otras enfermedades desmielinizantes¹¹⁵.

Dos de las vacunas frente a la gripe pandémica disponibles en nuestro medio llevan adyuvantes, una el MF59 y otra el AS03, que son emulsiones de aceite en agua a base de escualeno, con capacidad de favorecer la presentación del antígeno por parte de las células dendríticas y así potenciar su efecto inmunogénico¹¹⁸. Estos adyuvantes han sido utilizados en otras vacunas y en diferentes vacunas antigripales. En estas últimas inducen una respuesta inmunológica notablemente superior a las vacunas que no llevan adyuvante¹¹⁸⁻¹²⁰. Las vacunas antigripales con adyuvantes provocan con mayor frecuencia efectos secundarios locales (dolor, induración y eritema) en el lugar de la inyección y también sistémicos (mialgias, cefalea, cansancio y malestar) que las vacunas sin adyuvantes¹²¹, pero no difieren en cuanto a la frecuencia de efectos graves, enfermedades desmielinizantes o enfermedades autoinmunes de nueva aparición^{120,121}.

Estas evidencias sugieren que los adyuvantes utilizados en estas vacunas son seguros y parece probable que en el futuro sean cada vez más utilizados en las vacunas antigripales y en otras diferentes para potenciar su inmunogenicidad.

Calendario de vacunación acelerada para niños y adolescentes con vacunación incompleta.

En muchas ocasiones es necesario vacunar a pacientes que no han recibido vacunas previamente o que no han seguido un calendario de vacunaciones de forma regular, lo han iniciado tardíamente, lo han interrumpido o han sido vacunados en sus países de origen con una pauta diferente a la indicada en España. En todos estos pacientes se debe realizar una adaptación al calendario de vacunación de nuestro país. Con esta finalidad se han elaborado unas tablas que contienen orientaciones para establecer una pauta de vacunación acelerada para niños y adolescentes con vacunación incompleta (figs. 2, 3 y 4).

El objetivo de estos calendarios acelerados es que sean un instrumento de ayuda para los pediatras en su práctica diaria. Se basan en recomendaciones de diversas sociedades

| Número de dosis recomendado de cada vacuna según la edad Asociación Española de Pediatría 2010 Comité Asesor de Vacunas | | | |
|---|------------|---------------|-------------|
| | Edad | | |
| | < 24 meses | 24 m – 6 años | 7 – 18 años |
| Hepatitis B | 3 | 3 | 3 |
| Difteria, tétanos y tos ferina ¹ | 4 | 4 – 5 | – |
| Tétanos y difteria tipo adulto ² | – | – | 3 |
| Poliomielitis ³ | 4 | 4 | 3 |
| Haemophilus influenzae tipo b ⁴ | 1 – 4 | 1 | – |
| Meningococo C ⁵ | 1 – 3 | 1 | 1 |
| Neumococo ⁶ | 2 – 4 | 1 | – |
| Sarampión, rubeola y parotiditis ⁷ | 1 | 2 | 2 |
| Virus del papiloma humano ⁸ | – | – | 3 |
| Rotavirus ⁹ | 2 – 3 | – | – |
| Varicela ¹⁰ | 1 | 2 | 2 |
| Gripe ¹¹ | 1 | 1 | 1 |
| Hepatitis A ¹² | 2 | 2 | 2 |

Esta tabla indica el número de dosis necesarias, según la edad, para niños con calendario de vacunación incompleto o que inician la vacunación tardíamente. No reinicie una vacunación si ya se han administrado dosis previas, complétela independientemente del intervalo transcurrido desde la última dosis. En caso de reacciones adversas notifíquelas a las autoridades de su comunidad autónoma.

(1) Vacuna frente a difteria, tétanos y tos ferina acelular (DTPa).- La 5.ª dosis no es necesaria si la 4.ª dosis se administró con 4 o más años.

(2) Vacuna frente a tétanos y difteria tipo adulto (Td).- En niños de 7 años o más administrar vacuna de tétanos-difteria tipo adulto. En la dosis de refuerzo, una vez completada la primovacación, se recomienda utilizar la vacuna de difteria-tétanos-tos ferina acelular tipo adulto (Tdpa).

(3) Vacuna antipoliomielitis inactivada (VPI).- Solo si la 3.ª dosis se administró antes de los 4 años de edad se requerirá una 4ª dosis.

(4) Vacuna conjugada frente a Haemophilus influenzae tipo b (Hib).- Número de dosis según edad de inicio: 4 en menores de 6 meses; 3 entre 7-11 meses; 2 entre 12-14 meses; 1 entre 15 meses y 5 años.

(5) Vacuna conjugada frente a meningococo C (MenC).- Según edad: 2 dosis en menores de 12 meses con una de refuerzo en el 2.º año de vida; una dosis en los vacunados a partir de los 12 meses de edad.

(6) Vacuna conjugada frente a neumococo (VNC).- N.º de dosis según edad de inicio: 4 en menores de 6 meses; 3 entre 7-11 meses; 2 entre 12-23 meses; 1 entre 24 meses y 5 años (2 en grupos de riesgo).

(7) Vacuna frente a sarampión, rubeola y parotiditis (SRP).- 2.ª dosis a partir de los 3-4 años de edad, según comunidades autónomas.

(8) Vacuna frente a virus del papiloma humano (VPH).- Solo para niñas. 3 dosis entre los 11 y 14 años de edad, según comunidades autónomas.

(9) Vacuna frente a rotavirus (RV).- 2 o 3 dosis de vacuna frente a rotavirus según el preparado comercial: Rotarix® 2 dosis y RotaTeq® 3 dosis. La pauta debe completarse antes de la edad de 24 o 26 semanas, respectivamente.

(10) Vacuna frente a varicela (Var).- 2.ª dosis a partir de los 3 años.

(11) Vacuna antigripal (Gripe).- 1 dosis ANUAL de vacuna antigripal inactivada a partir de los 6 m de edad. La primera vez que se vacune a menores de 9 años se administrarán 2 dosis con un intervalo de, al menos, un mes.

(12) Vacuna antihepatitis A (HA).- 2 dosis con un intervalo de 6-12 m, a partir de los 12 m de edad.

Figura 2 Número de dosis recomendadas por vacuna y edad para considerar a un niño o a un adolescente correctamente inmunizado.

científicas y de expertos^{122,123} y para interpretarlos deben tenerse en cuenta las siguientes premisas^{124,125}:

- Edad del paciente y en función de ella, el número de dosis necesarias para estar correctamente vacunado (fig. 2). Las

dosis administradas previamente, si las hubiese, deben considerarse válidas siempre que respeten la edad mínima y el intervalo entre las dosis. No se reiniciará una pauta de vacunación si el paciente ha recibido dosis previas válidas. Para actualizar el calendario se establecerán las dosis

| Vacunación acelerada entre 4 meses y 6 años de edad Asociación Española de Pediatría 2010 Comité Asesor de Vacunas | | | | | |
|--|----------------------------|------------------------------|------------------------|----------------------|----------------------|
| | Edad mínima en la 1ª dosis | Intervalo mínimo entre dosis | | | |
| | | De 1ª a 2ª dosis | De 2ª a 3ª dosis | De 3ª a 4ª dosis | De 4ª a 5ª dosis |
| Difteria, tétanos y tos ferina acelular | 6 semanas | 4 semanas | 4 semanas | 6 meses | 6 meses ¹ |
| Poliomielitis | 6 semanas | 4 semanas | 4 semanas | 6 meses ² | |
| Hepatitis B | Recién nacido | 4 semanas | 8 semanas ³ | | |
| Meningococo C | 6 semanas | 4 semanas | 6 meses ⁴ | | |
| Haemophilus influenzae tipo b ⁵ | 6 semanas | 4 semanas | 4 semanas | 8 semanas | |
| Neumococo ⁶ | 6 semanas | 4 semanas | 4 semanas | 8 semanas | |
| Sarampión, rubeola y parotiditis | 12 meses | 4 semanas ⁷ | | | |
| Varicela | 12 meses | 4 semanas ⁸ | | | |
| Rotavirus ⁹ | 6 semanas | 4 semanas | (4 semanas) | | |
| Gripe ¹⁰ | 6 meses | 4 semanas | | | |
| Hepatitis A | 12 meses | 6 meses | | | |

Esta tabla indica los intervalos mínimos entre dosis para niños con calendarios incompletos o que inician la vacunación tardíamente. No reinicie una vacunación si ya se han administrado dosis previas, complétela independientemente del intervalo transcurrido desde la última dosis. En caso de reacciones adversas notifíquelas a las autoridades de su comunidad autónoma.

(1) Vacuna frente a difteria, tétanos y tos ferina acelular (DTPa).- La 5ª dosis no es necesaria si la 4ª se administró con 4 o más años de edad.

(2) Vacuna antipoliomielitis inactivada (VPI).- Solo si la 3ª dosis se administró antes de los 4 años de edad se requerirá una 4ª dosis, separada 6 meses de la anterior.

(3) Vacuna antihepatitis B (HB).- La 3ª dosis se administrará al menos 4 meses después de la 1ª dosis y nunca antes de los 6 meses de edad. En caso de haberse administrado una dosis de recién nacido es aceptable administrar 3 dosis adicionales de vacuna hexavalente; la última dosis siempre después de los 6 meses de edad.

(4) Vacuna conjugada frente a meningococo C (MenC).- La tercera dosis siempre deberá administrarse después de los 12 meses. Si la vacunación se inicia pasados los 12 m solo es necesaria una dosis.

(5) Vacuna conjugada frente a Haemophilus influenzae tipo b (Hib).- Todas las dosis antes de los 12 meses se administrarán con 4 semanas de intervalo. Si la primera dosis de la serie se administra en mayores de 12 meses, las 2 dosis se separarán 8 semanas. Si la primera dosis se administra con más de 15 meses solo es necesaria una dosis. La cuarta dosis solo se administrará en caso de haber recibido 3 dosis en los primeros 12 meses de vida.

(6) Vacuna conjugada frente a neumococo (VNC).- Todas las dosis antes de los 12 meses se administrarán con 4 semanas de intervalo. Si la vacuna se administra entre los 12 y 24 meses las 2 dosis se separarán 8 semanas. Si la primera dosis se administra con más de 24 meses solo es necesaria una dosis. En mayores de 5 años no es necesaria la vacunación. La cuarta dosis solo se administrará en caso de haber recibido 3 dosis en los primeros 12 meses de vida. La vacunación con la vacuna polisacárida 23 valente está indicada en mayores de 2 años con enfermedades que aumentan el riesgo de infección por neumococo, incluido el implante coclear. El intervalo respecto de la última dosis de vacuna conjugada frente al neumococo es de 8 semanas. Synflorix® está autorizada hasta los 2 años de edad y Prevenar13® hasta los 5 años.

(7) Vacuna frente a sarampión, rubeola y parotiditis (SRP).- Administrar la segunda dosis a los 3-4 años según calendario. Después de dicha edad, en no vacunados, administrar las 2 dosis con un intervalo de, al menos, 4 semanas.

(8) Vacuna frente a varicela (Var).- Administrar la segunda dosis a los 3-4 años. El intervalo mínimo entre dosis es de 4 semanas aunque se recomienda, en menores de 13 años, un intervalo de 3 meses.

(9) Vacuna antirrotavirus (RV).- Monovalente (Rotarix®) 2 dosis, la última antes de las 24 semanas de edad. Pentavalente (RotaTeq®) 3 dosis, la última antes de las 26 semanas de edad.

(10) Vacuna antigripal (Gripe).- Solo se administrarán 2 dosis, separadas por 4 semanas, en menores de 9 años en la primera temporada en que reciban vacuna antigripal.

Figura 3 Edad e intervalos mínimos de administración necesarios para establecer las pautas de vacunación acelerada en niños desde los 4 meses a los 6 años de edad con vacunación incompleta o no vacunados.

necesarias en función de la edad y se restarán las que ya hubiese recibido; el resultado serán las dosis necesarias para poner al día el calendario de vacunas.

- Se considerarán válidas las dosis que estén correctamente registradas o identificadas. En los casos en los que no hubiese ninguna prueba documentada de las vacunas

| Vacunación acelerada entre 7 y 18 años de edad Asociación Española de Pediatría 2010 Comité Asesor de Vacunas | | | | |
|---|----------------------------|---------------------------------|------------------|------------------|
| | Edad mínima en la 1ª dosis | Intervalo mínimo entre dosis | | |
| | | De 1ª a 2ª dosis | De 2ª a 3ª dosis | De 3ª a 4ª dosis |
| Tétanos y difteria tipo adulto ¹ | 7 años | 4 semanas | 6 meses | 6 meses |
| Poliomielitis ² | 6 semanas | 4 semanas | 4 semanas | 6 meses |
| Hepatitis B ³ | Recién nacido | 4 semanas | 8 semanas | - |
| Meningococo C ⁴ | 6 semanas | - | - | - |
| Sarampión, rubeola y parotiditis ⁵ | 12 meses | 4 semanas | - | - |
| Virus del papiloma humano ⁶ | 9 años | Pauta según preparado comercial | | - |
| Varicela ⁷ | 12 meses | 4 semanas | - | - |
| Gripe ⁸ | 6 meses | 4 semanas | - | - |
| Hepatitis A | 12 meses | 6 meses | - | - |

Esta tabla indica los intervalos mínimos entre dosis para niños y adolescentes con calendarios incompletos o que inician la vacunación tardíamente. No reinicie una vacunación si ya se han administrado dosis previas, complétela independientemente del intervalo transcurrido desde la última dosis. En caso de reacciones adversas notifíquelas a las autoridades de su comunidad autónoma.

(1) Vacuna frente a tétanos y difteria tipo adulto (Td).- A partir de los 7 años utilizar vacuna de tétanos-difteria tipo adulto (Td). Para la dosis de refuerzo, una vez completada la primovacuna, se recomienda utilizar la vacuna tétanos-difteria-tos ferina acelular de baja carga antigénica (Tdpa). Los vacunados con una dosis antes de los 12 meses recibirán 3 dosis adicionales para completar su primovacuna. Los vacunados con una dosis después de los 12 meses completarán su primovacuna con 2 dosis, con un intervalo de 6 meses entre ambas.

(2) Vacuna antipoliomielitis inactivada (VPI).- En mayores de 7 años no vacunados 3 dosis con pauta 0, 1, 2 meses. En caso de haber recibido la 3ª dosis antes de los 4 años se recomienda administrar una 4ª dosis, al menos 6 meses después de la 3ª.

(3) Vacuna antihepatitis B (HB).- En mayores de 7 años no vacunados 3 dosis con pauta 0, 1, 6 meses. La 3ª dosis se administrará al menos 4 meses después de la 1ª dosis.

(4) Vacuna conjugada frente a meningococo C (MenC).- En mayores de 7 años no vacunados solo es necesaria una dosis. Si ya tiene una dosis administrada después de los 12 meses no son necesarias dosis adicionales.

(5) Vacuna frente a sarampión, rubeola y parotiditis (SRP).- En mayores de 7 años no previamente vacunados 2 dosis. Si vacunado con una dosis previa de SRP, administrar una segunda dosis. Si vacunado con una dosis previa de sarampión monocomponente administrar 2 dosis de SRP.

(6) Vacuna frente al virus del papiloma humano (VPH).- Solo para niñas. La edad mínima de administración para la primera dosis es 9 años. Administrar siempre que sea posible la serie según pauta del preparado comercial correspondiente: Cervarix® 0, 1, 6 m; Gardasil® 0, 2, 6 m. Gardasil® recomienda un intervalo mínimo de 3 meses entre la segunda y la tercera dosis. La tercera dosis deberá administrarse no antes de los 6 meses de la primera.

(7) Vacuna frente a varicela (Var).- Dos dosis con un intervalo mínimo de 4 semanas en pacientes no previamente vacunados. En menores de 13 años se ha recomendado un intervalo de 3 meses entre ambas dosis y en mayores de 13 años, 1 mes.

(8) Vacuna antigripal (Gripe).- Solo se administrarán 2 dosis, separadas por 4 semanas, en menores de 9 años en la primera temporada en que reciban vacuna antigripal.

Figura 4 Edad e intervalos mínimos de administración necesarios para establecer las pautas de vacunación acelerada entre los 7–18 años de edad en personas con vacunación incompleta o no vacunados.

administradas y por interrogatorio no se pudiese establecer fehacientemente que vacunas ha recibido un individuo, podrá optarse por administrar todas las vacunas adecuadas a la edad, como si se tratase de un paciente no vacunado.

- Debe respetarse el intervalo mínimo entre dosis para obtener una adecuada respuesta inmunológica y considerar la vacunación como válida. La aplicación de estos intervalos permite completar cuanto antes el calendario de vacunación (pauta acelerada) y alcanzar rápidamente un estado de inmunización adecuado. A partir de ese momento será preferible no utilizar los intervalos mínimos para continuar la vacunación, respetando los intervalos habituales recomendados.
- Se administrarán simultáneamente todas las vacunas posibles en lugares anatómicos distintos. Se utilizarán preferentemente vacunas combinadas (para disminuir el número de inyecciones). En caso de que, por distintos motivos, no se puedan administrar todas las vacunas simultáneamente (reticencia del paciente, sus padres o tutores, número elevado de dosis pendientes o no disponibilidad de algún preparado comercial) y se considere que el paciente volverá a la consulta por tener un domicilio estable, se administrarán primero las vacunas que inmunicen frente a la patología de mayor riesgo con relación a la edad del niño y a la epidemiología de su entorno y las que lo inmunicen frente a enfermedades para las que no hubiese recibido ninguna dosis previa de vacuna.

En las [figuras 3 y 4](#) se muestran los intervalos mínimos y el número de dosis necesarias de las vacunas recomendadas por el CAV para niños entre 4 meses y 6 años y para niños y adolescentes entre los 7–18 años de edad, respectivamente. Es necesario, para una correcta comprensión de la tabla, leer el pie de tabla, ya que la información allí expresada aclara algunos aspectos que hacen referencia a situaciones específicas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Bernaola E, Giménez F, Baca M, De Juan F, Díez J, Garcés M, et al. Calendario Vacunal de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones de 2009. *An Pediatr (Barc)*. 2009;70:72–82.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Recommended immunization schedules for persons aged 0 through 18 years – United States, 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010;58:51–52.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Licensure of a Haemophilus influenzae Type b (Hib) vaccine (Hiberix) and updated recommendations for use of Hib vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009;58(36):1008–9.
4. Fenoll A, Granizo JJ, Aguilar L, Giménez MJ, Aragonese-Fenoll L, Hanquet G, et al. Temporal trends of invasive Streptococcus pneumoniae serotypes and antimicrobial resistance patterns in Spain from 1979 to 2007. *J Clin Microbiol*. 2009;47:1012–20.

5. Muñoz-Almagro C, Jordan I, Gene A, Latorre C, García-García JJ, Pallarés R. Emergence of invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes in the era of 7-valent conjugate vaccine. *Clin Infect Dis*. 2008;46:174–82.
6. Fenoll A, Giménez MJ, Vicioso MD, Aguilar L, Robledo O, Granizo JJ, et al. Trends of the ten most prevalent pneumococcal serotype among invasive isolates from children in the last 12 years in Spain. 6th World Congress of the World Society for Pediatric Infectious Diseases (WSPID). November 18–22, 2009, Buenos Aires Argentina. Book of Abstracts. Pag 285.
7. Fenoll A, Giménez MJ, Vicioso MD, Aguilar L, Robledo O, Granizo JJ. Trends of prevalent pneumococcal serotypes among adult invasive isolates pre- and post-licensure of 7-PCV for children in Spain. 6th World Congress of the World Society for Pediatric Infectious Diseases (WSPID). November 18–22, 2009, Buenos Aires Argentina. Book of Abstracts. Pag 78.
8. Ardanuy C, Fubau F, Pallares R, Calatayud L, Domínguez MA, Rolo D, et al. Epidemiology of invasive pneumococcal disease among adult patients in Barcelona before and after pediatric 7-valent pneumococcal vaccine introduction, 1997–2007. *Clin Infect Dis*. 2009;48:57–64.
9. Fenoll A, Jado I, Vicioso D, Berrón S, Yuste JE, Casal J. Streptococcus pneumoniae in children in Spain: 1990–9. *Acta Pediatr Esp*. 2000;435:445–505.
10. Ministerio de Sanidad y Consumo. Instituto de Salud Carlos III. Enfermedad invasora por Streptococcus pneumoniae: estudio de la incidencia de la enfermedad en menores de 5 años. Agosto 2004.
11. Picazo J, Ruiz-Contreras J, Casado-Flores J, Giangaspro E, Castillo F, Hernández San Pelayo T, et al. Invasive Streptococcus pneumoniae serotype distribution among hospitalized pediatric population in Madrid (May 2007–April 2008). 27th Annual Meeting of the European Society for Pediatric Infectious Diseases (ESPID). Brussels, Belgium June 9–13, 2009.
12. Calbo E, Díaz A, Cañadel E, Fábrega J, Uriz S, Xercavins M, et al. Invasive pneumococcal disease among children in a health district of Barcelona: early impact of pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12:867–872.
13. Salleras L, Domínguez A, Ciruela P, Izquierdo C, Navas E, Torner N, et al. Changes in serotypes causing invasive pneumococcal disease (2005–2007 vs 1997–1999) in children under 2 years of age in a population with intermediate coverage of the 7-valent pneumococcal conjugated vaccine. *Clin Microbiol Infect*. 2009;15:997–101.
14. Obando I, Arroyo LA, Sánchez-Tatay D, Tarragó D, Moreno D, Hausdorff WP, et al. Molecular epidemiology of paediatric invasive pneumococcal disease in southern Spain after the introduction of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Microbiol Infect*. 2007;13:347–9.
15. Hausdorff WP. The roles of pneumococcal serotypes 1 and 5 in paediatric invasive disease. *Vaccine*. 2007;25:2406–12.
16. Romney MG, Hull MW, Gustafson R, Sandhu J, Champagne S, Wong T, et al. Large community outbreak of Streptococcus pneumoniae serotype 5 invasive infection in an impoverished, urban population. *Clin Infect Dis*. 2008;47:768–74.
17. Muñoz-Almagro C, Esteva C, Fernández de Sevilla M, Selva L, Gene A, Pallarés R. Emergence of invasive pneumococcal disease caused by multidrug-resistant serotype 19A among children in Barcelona. *J Infect*. 2009;59:75–82.
18. Picazo J, Ruiz-Contreras J, Casado-Flores J, Negreira S, Castillo F, Hernández Sampelayo T, et al. Serotype-specific clinical outcomes of invasive pneumococcal disease (IPD) among hospitalized pediatric population in Madrid (May 2007–April 2008). 27th Annual Meeting of the European Society for

- Pediatric Infectious Diseases (ESPID). Brussels, Belgium June 9–13, 2009.
19. Fenoll A, Aguilar L, Vicioso MD, Giménez NJ, Robledo O, Granizo JJ, et al. Serotype 19A prevalence among Spanish *Streptococcus pneumoniae* invasive isolates (1997–2008) and its susceptibility to penicillin, cefotaxime and erythromycin. 6th World Congress of the World Society for Pediatric Infectious Diseases. November 18–22, 2009, Buenos Aires Argentina. Book of Abstracts. Pag 77.
 20. Hausdorff WP, Feikin DR, Klugman KP. Epidemiological differences among pneumococcal serotypes. *Lancet Infect Dis.* 2005;5:83–93.
 21. Spencer DA, Iqbal SM, Hasan A, Hamilton L. Empyema is still in UK children. *BMJ.* 2006;332:1333.
 22. Deiros L, Baquero-Artigao F, García-Miguel MJ, Hernández N, Peña P, Del Castillo F. Derrame pleural paraneumónico: revisión de 11 años. *An Pediatr (Barc).* 2006;64:40–5.
 23. Obando I, Muñoz-Almagro C, Arroyo LA, Tarrago D, Sánchez-Tatay D, Moreno-Pérez D, et al. Pediatric parapneumonic empiema, Spain. *Emerg Infect Dis.* 2008;14:1390–7.
 24. Brueggemann AB, Peto TE, Crook DW, Butler JC, Kristinsson KG, Spratt BG. Temporal and geographic stability of the serogroup-specific invasive disease potential of *Streptococcus pneumoniae* in children. *J Infect Dis.* 2004;190:1203–11.
 25. Rückinger S, Von Kries R, Siedler A, Van der Linden M. Association of serotype of *Streptococcus pneumoniae* with risk of severe fatal outcome. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28:118–22.
 26. Bender JM, Ampofo K, Korgenski K, Daly J, Pavia a T, Mason EO, et al. Pneumococcal necrotizing pneumonia in Utah: does serotype matter? *Clin Infect Dis.* 2008;46:1346–52.
 27. Whitney CG. Can vaccines control resistance? The example of pneumococcal conjugate vaccine. *Infect Dis Clin Pract.* 2006;14:S24–30.
 28. Dagan R, Klugman K. Impact of conjugate pneumococcal vaccines on antibiotic resistance. *Lancet Infect Dis.* 2008;8:785–795.
 29. Ghaffar F, Barton T, Lozano J, Muniz LS, Hicks P, Gan V, et al. Effect of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal colonization by *Streptococcus pneumoniae* in the first two years of life. *Clin Infect Dis.* 2004;39:930–8.
 30. Pelton SI, Loughlin AM, Marchant CD. Seven valent pneumococcal conjugate vaccine immunization in two Boston communities. Changes in serotypes and antimicrobial susceptibility among *Streptococcus pneumoniae* isolates. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23:1015–22.
 31. Stephens DS, Zughair SM, Whitney CG, Baughman WS, Barker L, Gay K, et al. Incidence of macrolide resistance in *Streptococcus pneumoniae* after introduction of the pneumococcal conjugate vaccine: population-based assessment. *Lancet.* 2005;365:855–63.
 32. Kyaw MH, Lynfield R, Schaffner W, Craig AS, Hadler J, Reingold A, et al. Effect of Introduction of the Pneumococcal Conjugate Vaccine on Drug-Resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med.* 2006;354:1455–63.
 33. Picazo JJ, Ruiz Contreras J, Casado-Flores J, Sanz F, Gutiérrez A, Bouza E, et al. Genotypic characterization and antibiotic susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* serotype 19 isolates in children in Madrid, 2007–2008 (Heracles study). 6th World Congress of the World Society for Pediatric Infectious Diseases (WSPID). November 18–22, 2009, Buenos Aires Argentina. Book of Abstracts pag.51.
 34. Dagan R, Givon L, Leibovitz E, Greenberg D, Porat N. Introduction and proliferation of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A clones that cause acute otitis media in an unvaccinated population. *J Infect Dis.* 2009;199:776–85.
 35. Moore MR, Gertz RE, Woodbury RL, Barkoy-Gallagher GA, Schaffner W, Lexau C, et al. Population snapshot of emergent *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A in the United States, 2005. *J Infect Dis.* 2008;197:1016–27.
 36. Siber GR, Chang IH, Baker S, Fernsten P, O'Brien KL, Santosham M, et al. Estimating the protective concentration of anti-pneumococcal capsular polysaccharide antibodies. *Vaccine.* 2007;25:3816–26.
 37. World Health Organization. Pneumococcal conjugate vaccines. Recommendations for production and control of pneumococcal conjugate vaccines. World Health Organ Tech Rep Ser. 2005;927:64–98 (annex 2).
 38. Vesikari T, Wysocki J, Chevallier B, Karvonen A, Hanna C, Arsène JP, et al. Immunogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) compared to the licensed 7vCRM vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28:S66–76.
 39. Wysocki J, Tejedor JC, Grunet D, Konior R, García-Sicilia J, Knuf M, et al. Immunogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) when coadministered with different *Neisseria meningitidis* serogroup C conjugate vaccines. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28:S77–88.
 40. Bernal N, Szenborn L, Chrobot A, Alberto E, Lommel P, Gatchalian S, et al. The 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) coadministered with DTPw-HBV/Hib and poliovirus vaccines: assessment of the immunogenicity. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28:S89–96.
 41. Knuf M, Szenborn L, Moro M, Petit C, Bernal N, Bernard L, et al. Immunogenicity of routinely used childhood vaccines when coadministered with the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV). *Pediatr Infect Dis.* 2009;28:S97–108.
 42. Chevallier B, Vesikari T, Brzostek J, Knuf M, Bernal M, Aristegui J, et al. Safety and reactogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) when coadministered with routine childhood vaccines. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28:S109–18.
 43. Kieninger DM, Keuper K, Steul K, Juergens C, Ahlers N, Baker S, et al. Safety and immunologic non-inferiority of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to 7-valent pneumococcal conjugate vaccine given as a 4 dose series with routine vaccines in healthy infants and toddlers. Presented at the 48th Annual ICAAC/IDSA Meeting, October 25–28, 2008, Washington DC.
 44. Gadziowski J, Daniels ED, Giardina P, Patterson S, Tansey S, Emini EA, et al. Safety and immunogenicity of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine with and without polysorbate 80 in healthy infants given at 2, 3, 4 and 12 months of age. Presented at the 27th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Disease (ESPID), June 9–13, 2009, Brussels, Belgium.
 45. Díez-Domingo J, Gurtman A, Bernaola E, Giménez-Sánchez F, Martínón-Torres F, Pineda-Solas V, et al. Safety and immunogenicity of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy infants receiving routine vaccinations in Spain. Presented at the 27th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Disease (ESPID), June 9–13, 2009, Brussels, Belgium.
 46. Esposito S, Tansey S, Thompson A, Ferrera G, Maida A, Bona G, et al. Safety and immunologic non-inferiority of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine given as a 3-dose series with routine vaccines in healthy children in Italy. Presented at the 27th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Disease (ESPID), June 9–13, 2009, Brussels, Belgium.

47. Martinon-Torres F, Gimenez-Sanchez F, Gurtman A, Bernaola E, Diez-Domingo J, Carmona A et al. Safety and immunogenicity of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy infants receiving routine vaccinations in Spain. Presented at the 27th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Disease (ESPID), June 9–13, 2009, Brussels, Belgium.
48. Grimprel E, Laudat F, Baker SA, Sidhu MS, Sekaran C, Gruber WC, et al. Immunogenicity of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine given with routine pediatric vaccination to healthy children in France. Presented at the 27th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Disease (ESPID), June 9–13, 2009, Brussels, Belgium.
49. Kohberger RC, Joniken J, Siber GR. Establishing immune correlates of protection. En: Siber GR, Klugman KP, Mäkelä PH, editores. *Pneumococcal vaccines. The impact of conjugate vaccines*. Washington DC: ASM Press; 2008. p. 339–49.
50. Jokinen JT, Ahman H, Kilpi TM, Mäkelä H, Käyhty H. Concentration of anti-pneumococcal antibodies as a serological correlate of protection: an application to acute otitis media. *J Infect Dis*. 2004;190:545–50.
51. Rodgers GL, Arguedas A, Cohen R, Dagan R. Global serotype distribution among *Streptococcus pneumoniae* isolates causing otitis media in children: potential implications for pneumococcal conjugate vaccines. *Vaccine*. 2009;27:3802–10.
52. Pichichero ME, Casey JR. Emergence of multiresistant serotype 19A pneumococcal strain not included in the 7-valent conjugate vaccine as an otopathogen in children. *JAMA*. 2007;298:1772–8.
53. McEllistren MC, Adams JM, Patel K, Mendelson AB, Kaplan SL, Bradley JS, et al. Acute otitis media due to penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* before and after the introduction of the pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Infect Dis*. 2005;40:1738–44.
54. Prymula R, Peters P, Chrobok V, Kriz P, Novakova E, Kaliskova E, et al. Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused both *Streptococcus pneumoniae* and non-typeable *Haemophilus influenzae*: a randomized double-blind efficacy study. *Lancet*. 2006;367:740–8.
55. Esposito S, Bosis S, Cavagna R, Faelli N, Begliatti E, Marchisio P. Characteristics of *Streptococcus pneumoniae* and atypical bacterial infections in children 2–5 years of age with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2002;35:1345–52.
56. Michelow IC, Olsen K, Lozano J, Rollins NK, Duffy LB, Ziegler T, et al. Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatrics*. 2004;113:701–7.
57. Hausdorff VP, Dagan R. Serotypes and pathogens in paediatric pneumonia. *Vaccine*. 2008, doi: 10.1016/j.vaccine.2008.05.033.
58. Pavia M, Blanco A, Nobile CG, Marinelli P, Angelillo IF. Efficacy of pneumococcal vaccination in children younger than 24 months: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2009;123:e1103–e1110.
59. Centers for Disease Control and Prevention. Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease. United States, 1998–2003. *MMWR*. 2005;54:893–7.
60. Bjornson G, Scheifele DW, Bettinger J, Patrick DM, Gustafson L, Daly P, et al. Effectiveness of pneumococcal conjugate vaccines in Greater Vancouver, Canada: 2004–2005. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:540–2.
61. Metlay JP, Fishman NO, Joffe M, Edelstein PH. Impact of pediatric vaccination with pneumococcal conjugate vaccine on the risk of bacteremic pneumococcal pneumonia in adults. *Vaccine*. 2006;24:468–75.
62. Poehling KA, Talbot TR, Griffin MR, Craig AS, Whitney CG, Zell E. Invasive pneumococcal disease among infants before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA*. 2006;295:1668–74.
63. Dagan R, Givon-Lavi N, Zamir O, Fraser D. Effect of a nonavalent conjugate vaccine on carriage of antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in day-care centers. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22:532–9.
64. Russell FM, Balloch A, Tang MLK, Carapetis JR, Licciardi P, Nelson J, et al. Immunogenicity following one, two or three doses of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine*. 2009;27:5685–91.
65. Seward JF, Watson BM, Peterson CL, Mascola L, Pelosi JW, Zhang JX, et al. Varicella Disease After Introduction of Varicella Vaccine in the United States, 1995–2000. *JAMA*. 2002;287:606–11.
66. Seward JF, Marin M, Vázquez M. Varicella vaccine effectiveness in the US vaccination program. A review. *J Infect Dis*. 2008;197:582–9.
67. Nguyen HQ, Jumaan AO, Seward JF. Decline in mortality due to varicella after implementation of varicella vaccination in the United States. *N Engl J Med*. 2005;352:450–8.
68. Reynolds MA, Watson BM, Plott-Adams KK, Jumaan AO, Galil K, Maupin TJ, et al. Epidemiology of varicella hospitalizations in the United States, 1995–2005. *J Infect Dis*. 2008;197:S120–6.
69. Patel R, Binns HJ, Shulman ST. Reduction in pediatric hospitalizations for varicella-related invasive group A streptococcal infections in the varicella vaccine era. *J Pediatr*. 2004;144:68–74.
70. Dworkin MS, Jennings CE, Roth-Thomas J, Lang JE, Stukenberg C, Lumpkin JR. An outbreak of varicella among children attending preschool and elementary school in Illinois. *Clin Infect Dis*. 2002;35:102–4.
71. Galil K, Lee B, Strine T, Carraher C, Baughman AL, Eaton M, et al. Outbreak of varicella at a day-care center despite vaccination. *N Engl J Med*. 2002;347:1909–15.
72. Tugwell BD, Lee LE, Gillette H, Lorber EM, Hedberg K, Cieslak PR. Chickenpox outbreak in highly vaccinated school population. *Pediatrics*. 2004;113:455–9.
73. Outbreak of varicella among vaccinated children – Michigan. 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2004;53:389–92.
74. Vazquez M, LaRussa PS, Gershon AA, Niccolai LM, Muehlbein CE, Steinberg SP, et al. Effectiveness over time of varicella vaccine. *JAMA*. 2004;291:851–5.
75. Bayer O, Heining U, Heiligenstzer C, Von Kries R. Metaanalysis of vaccine effectiveness in varicella outbreaks. *Vaccine*. 2007;25:6655–60.
76. Chaves SS, Gargiullo P, Zhang JX, Civen R, Guris D, Mascota L, et al. Loss of vaccine-induced immunity to varicella vaccine over time. *N Engl J Med*. 2007;356:1121–9.
77. Marin M, Nguyen HQ, Keen J, Jumaan AO, Mellen PM, Hayes EB, et al. Importance of Catch-up vaccination: experience from a varicella outbreak, Maine, 2002–2003. *Pediatrics*. 2005;115:900–5.
78. Haddad MB, Hill MB, Pavia AT, Green CE, Jumaan AO, De AK, et al. Vaccine effectiveness during a varicella outbreak among schoolchildren: Utah, 2002–2003. *Pediatrics*. 2005;115:1488–93.
79. Chaves SS, Zhang J, Civen R, Watson BM, Carbajal T, Perella D, et al. Varicella disease among vaccinated persons. Clinical and epidemiological characteristics, 1997–2005. *J Infect Dis*. 2008;197:S127–31.
80. Kuter B, Matthews H, Shinefield H, Black S, Dennehy P, Watson B, et al. Ten year follow-up of healthy children who

- received one or two injections of varicella vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23:132–7.
81. Marin M, Guris D, Chaves SS, Schmid S, Seward JF. Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2007;56:1–40.
 82. Watson B. Humoral and cell-mediated immune responses in children and adults after 1 and 2 doses of varicella vaccine. *J Infect Dis.* 2008;197:S143–6.
 83. Edmunds WJ, Brisson M. The effect of vaccination in the Epidemiology of varicella zoster. *J Infect.* 2002;211–9.
 84. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR.* 2009;58:1–25.
 85. Moraga FA, Marés J. Vacunación. En: Roman E, editor. *Actualización en la infección por rotavirus.* Madrid: Undergraf, SL; 2009. p. 41–65.
 86. Muñoz E, Bretón JR, Ros A, Rodríguez A, Casado B, Hernández R, et al. Gastroenteritis aguda infecciosa en urgencias de un hospital urbano. *An Pediatr (Barc).* 2008;68:432–8.
 87. Lopez de Andrés A, Jiménez-García R, Carrasco-Garrido P, Alvaro-Meca A, Galarza PG, Gil de Miguel A. Hospitalizations associated with rotavirus gastroenteritis in Spain. *BMC Public Health.* 2008;8:109.
 88. Luquero FJ, Eiros JM, Rubio AP, Bachiller MR, Castrodeza JJ, Ortiz de Lejarazu R, et al. Gastroenteritis by rotavirus in Spanish children. Analysis of the disease burden. *Eur J Pediatr.* 2008;167:549–55.
 89. Forster J, Guarino A, Parez N, Moraga F, Román E, Mory O, et al. and the Rotavirus Study Group. Hospital-based surveillance to estimate the burden of rotavirus gastroenteritis among european children younger than 5 years of age. *Pediatrics.* 2009;123:e393–400.
 90. Martínón F, Bouzón-Alejandro M, López-Sousa L, Redondo-Collazo L, Almeida-Agudín S, Astorgano-Fernández C, et al. An estimation of indirect costs caused by acute rotavirus gastroenteritis in a Galician area, Spain. *Eur J Pediatr.* 2008;167:337–9.
 91. Vesikari T, Karvonen A, Prymula V, Schuster V, Tejedor JC, Cohen R, et al. Efficacy of human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in European infants: randomised double-blind controlled study. *Lancet.* 2007;370:1757–63.
 92. Ruiz-Palacios GM, Pérez-Shael I, Velásquez R, Abate H, Breuer T, Costa-Clemens SA, et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Eng J Med.* 2006;354:11–22.
 93. De Vos B, Han HH, Bouckenoghe A, Debrus S, Gillard P, Ward R, et al. Live attenuated human rotavirus vaccine, RIX4414, provides clinical protection in infants against rotavirus strains with and without shared G and P genotypes: integrated analysis of randomized controlled trials. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28:261–6.
 94. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, Van Damme P, Santosham M, Rodríguez Z, et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Eng J Med.* 2006;354:23–33.
 95. Bernstein DI. Rotavirus overview. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28:S50–3.
 96. Omeñaca F, Sarlangue J, Wysocki J, Nogueira M, Suryakiran PV, Smolenov IV, et al. Immunogenicity of a rotavirus vaccine (Rotarix[®]) in European pre-term infants with different gestational age. 27th Annual Meeting of the European Society for Pediatric Infectious Diseases (ESPID). Brussels, Belgium 9–13 June, 2009. Abstract 645, Poster 1001.
 97. Goveia MG, Rodríguez ZM, Dallas MU, Itzler RF, Boslego JW, Heaton PM, et al. Safety and efficacy of pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine in healthy premature infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26:1099–104.
 98. Centers for Disease Control and Prevention. Reduction in rotavirus after vaccine introduction — United States, 2000–2009. *MMWR.* 2009;58:1146–9.
 99. Vesikari T, Van Damme P, Giaquinto C, Gray J, Mrukowicz J, Dagan R, et al. Recomendaciones basadas en la evidencia de la Sociedad Europea de Enfermedades Infecciosas Pediátricas y la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición pediátrica para la vacunación frente al rotavirus en Europa. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;46:1–15 (Ed. Esp).
 100. World Health Organization. Rotavirus vaccines: an update. *Wkly Epidemiol Rec.* 2009;84:533–8.
 101. Pachón I, Martínez MV, Suarez B, Sánchez-Fouquier A, Salmerón F, Soler M, et al. Situación epidemiológica de la gastroenteritis producida por rotavirus. Recomendaciones de la vacunación frente al rotavirus. Documento enviado a la Ponencia de Programa y registro de vacunaciones, Junio 2006. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo.
 102. Agorastos T, Chatzigeorgiou K, Brotherton JM, Garland SM. Safety of human papillomavirus (HPV) vaccines: a review of international experience so far. *Vaccine.* 2009;27:7270–81.
 103. Slade BA, Leidel L, Vellozzi C, Woo EJ, Hua W, Sutherland A, et al. Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. *JAMA.* 2009;302:750–7.
 104. Braun MM, Patriarca PA, Ellenberg SS. Syncope after immunization. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1997;151:255–9.
 105. Buttery JP, Madin S, Crawford NW, Elia S, La Vincente S, Hanieh S, et al. Mass Psychogenic response to human papillomavirus vaccination. *Med J Aust.* 2008;189:261–2.
 106. Block SL, Brown DR, Chatterjee A, Gold MA, Sings HL, Meilbohm A, et al. Clinical trial and post-licensure safety profile of a prophylactic human papillomavirus (type 6, 11, 16 and 18) L1 virus-like particle vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 2010;29:95–101.
 107. Dana A, Buchanan KM, Goss MA, Semnak MM, Shields KE, Korn S, et al. Pregnancy outcomes from the pregnancy registry of a human papillomavirus type 6/11/16/18 vaccine. *Obstet Gynecol.* 2009;114:1170–8.
 108. Callréus T, Svanström H, Nielsen NM, Poulsen S, Valentiner-Brandth P, Hviid A. Human papillomavirus immunization of adolescent girls and anticipated reporting of immune-mediated adverse events. *Vaccine.* 2009;27:2954–8.
 109. American Academy of Pediatrics. Policy statement. Recommendations for the prevention and treatment of influenza in children, 2009–2010. *Pediatrics.* 2009;124:1216–26.
 110. Recomendaciones del Comité Asesor de Vacunas. Vacunación antigripal estacional, campaña 2009-2010. http://www.vacunasasaep.org/gripe_2009_2010.htm.
 111. Fiore AE, Shay DK, Broder K, Iskander JK, Uyeki TM, Mootrey G, et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. *MMWR Recomm Rep.* 2009;58:1–52.
 112. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Campaña de vacunación frente al nuevo virus gripal pandémico H1N1. Recomendaciones oficiales (Versión 5: 21 de diciembre de 2009). http://www.aemps.es/actividad/documentos/infolnteres/docs/campanaVacunacion_H1N1_recomenOficiales.pdf.
 113. Centers for Disease Control and Prevention. H1N1 flu. Vaccine safety. http://www.cdc.gov/h1n1flu/vaccination/vaccine_safety.htm.
 114. World Health Organization. Safety of pandemic (H1N1) 2009 vaccines. http://www.who.int/csr/disease/swineflu/frequently_asked_questions/vaccine_preparedness/safety_approval/en/index.html.
 115. Centers for Disease Control and Prevention. Safety of influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccines – United States, October 1–November 24, 2009. *MMWR.* 2009;58:1351–6.

116. Liang SF, Wang HQ, Wang JZ, Fang HH, Wu J, Zhu FC, et al. Safety and immunogenicity of 2009 pandemic influenza A H1N1 vaccines in China: a multicentre, double blind, randomised, placebo controlled-trial. *Lancet*. 2009, doi: 10.1016/S0140-6736(09)62003-1.
117. Vajo Z, Tamas F, Sinka L, Jankovics I. Safety and immunogenicity of a 2009 pandemic influenza A H1N1 vaccine when administered alone or simultaneously with the seasonal influenza vaccine for the 2009–10 influenza season: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009, doi: 10.1016/S0140-6736(09)62039-0.
118. Atmar RL, Keitel WA. Adjuvants for pandemic influenza vaccines. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2009;333:323–4.
119. Nicholson KG, Colegate AE, Podda A, Stephenson I, Wood J, Ypma E, et al. Safety and antigenicity of non-adjuvanted and MF59-adjuvanted vaccine: a randomized trial of two potential vaccines against H5N1 influenza. *Lancet*. 2001;357:1937–43.
120. Podda A. The adjuvanted influenza vaccines with novel adjuvants: experience with the M59-adjuvanted vaccine. *Vaccine*. 2001;19:2673–80.
121. Pellegrini M, Nicolay U, Lindert K, Groth N, Della Cioppa G. MF59-adjuvanted versus non-adjuvanted influenza vaccines: integrated analysis from a large safety database. *Vaccine*. 2009;27:6959–65.
122. Centers for Disease Control and Prevention. Catch-up Immunization Schedule for Persons Aged 4 Months Through 18 Years Who Start Late or Who Are More Than 1 Month Behind. Disponible en: http://www.cdc.gov/vaccines/recs/schedules/downloads/child/2010/10_catchup-schedule-pr.pdf.
123. The Australian Immunisation Handbook 9th Edition 2008. Catch-up-updated July 2009. Disponible en: <http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/handbook-catchup>.
124. Van Esso D, Marés J, de la Flor J, Casanovas JM. Vacunas para enfermería pediátrica de atención primaria. Barcelona: Ed Runiping; 2009.
125. Corretger JM, Baraibar R. Niños no vacunados: pautas aceleradas. En: Vacunas en el niño. De la teoría a la práctica. En: Arístegui J. editore. Junta de Andalucía. Consejería de Salud. Sevilla 2006; 808–17.