

Implementación de la vacuna hexavalente en calendario vacunal

A. Delgado Rubio

Cátedra de Pediatría y Puericultura. Universidad País Vasco. Hospital de Basurto. Bilbao. España.

En la actualidad disponemos de un número de vacunas que son cada día más numerosas, seguras y eficaces. Este hecho, que supone un gran avance, también plantea problemas de aceptación por el gran número de pinchazos y otros inconvenientes que supone su administración. La disponibilidad de vacunas hexavalentes (DTPa/VPI/Hib/HB) no sólo combina 6 vacunas en una sola, con lo que mejora la aceptación por parte de los padres y las tasas de cobertura, sino que también permite abandonar la VPO para sustituirla por la VPI evitando el riesgo de poliomielitis paralítica asociada a vacuna (PPAV) y, por otra parte, incluir la anti-*pertussis* acelular (Pa) con que disminuye muy significativamente la reactogenicidad de este componente. Sin ninguna duda, la disposición de vacunas hexavalentes supone un avance extraordinariamente importante en el campo de las inmunizaciones y permitirá con su incorporación en los calendarios vacunales que éstos sean más completos, eficaces y cómodos de aplicar. El CAV de la AEP propondrá en un futuro muy próximo un nuevo calendario vacunal en el que la vacuna hexavalente supondrá una mejora de enorme trascendencia.

Palabras clave:

Vacunas combinadas. Vacunas conjugadas. Vacuna hexavalente. Calendario vacunal. Coberturas vacunales.

INTRODUCCIÓN

Es universalmente reconocido que estamos viviendo una época de extraordinario desarrollo en el control de las enfermedades infecciosas más frecuentes y graves, mediante las vacunaciones cada vez más numerosas, eficaces y seguras.

La viruela ya ha sido erradicada del planeta y se prevé que muy próximamente también lo esté la poliomielitis. Asimismo, en los países desarrollados no se registran desde hace años casos de difteria y los pocos casos de tétanos denunciados se observan en adultos o ancianos no vacunados o parcialmente vacunados. Por otra parte, enfermedades como sarampión, rubéola o parotiditis han

sufrido una disminución extraordinariamente significativa en los países donde se aplica de forma sistemática la vacuna triple vírica (tabla 1). Antes de entrar a analizar las ventajas de las vacunas hexavalentes merece la pena que nos detengamos a exponer el avance que han supuesto, en el campo de las inmunizaciones, las llamadas vacunas conjugadas ya que van a formar parte, en el caso de la vacuna contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), de la hexavalente.

VACUNAS CONJUGADAS

La inmensa mayoría de los antígenos (Ag) son de naturaleza proteica y en su primer contacto con el sistema inmunitario se produce una respuesta de anticuerpos (Ac), llamada respuesta primaria, que está representada por Ac de tipo IgM de escasa afinidad. En el curso de la respuesta primaria el Ag viene reconocido por los linfocitos T y B. De esta manera se genera el mecanismo de memoria inmunológica gracias a la cual un sucesivo contacto con el Ag da lugar, en el sistema inmunitario, a la llamada respuesta secundaria o anamnésica, caracterizada por una elevada producción de Ac, prevalentemente de clase IgG, dotados de una alta afinidad por el Ag. Esta respuesta secundaria o anamnésica es mucho más eficaz que la respuesta primaria y de hecho impide que un microorganismo, una vez reconocido por el sistema inmunitario, penetre una segunda vez en el organismo.

Los Ag polisacáridos se comportan de forma diferente a los Ag proteicos. De hecho, sólo vienen reconocidos por los linfocitos B. Se trata de Ag timo-independientes. Dan lugar en los sucesivos contactos a Ac tipo IgM con escasa afinidad y no son capaces de inducir memoria inmunológica y además no provocan respuesta inmunitaria ni siquiera de tipo IgM en menores de 2 años de edad.

Los Ag de Hib, *N. meningitidis* y *S. pneumoniae* son típicos Ag polisacáridos y como tales se comportan como Ag timo-independientes. Esta limitación que tienen los Ag polisacáridos de estos patógenos ha sido afortunadamen-

Correspondencia: Dr. A. Delgado Rubio.
Hospital de Basurto.
Avda. Montevidéo, 18. 48011 Bilbao. España.
Correo electrónico: oppderua@lg.ehu.es

TABLA 1. Evolución de las enfermedades infecciosas prevenibles por vacunas en Estados Unidos

Enfermedad	Número máximo casos/año	Casos en 1993	Porcentaje disminución
Difteria	296.939/1921	0	-100
Tétanos	1.560/1923	48	-96,92
Tos ferina	265.262/1934	6.586	-97,52
Sarampión	894.134/1941	312	-99,97
Poliomielitis	21.269/1952	3	-99,99
Parotiditis	152.209/1968	1.692	-88,89
Rubéola	57.686/1969	192	-99,67
Rubéola connatal	20.000/1964-64	5	-99,98

te superada gracias a la moderna tecnología de las llamadas vacunas conjugadas (fig. 1). Conjugando la molécula polisacáridica a un *transportador o carrier proteico*, por ejemplo, toxoide tetánico, se transforma el Ag timo-independiente en Ag timo-dependiente y, por lo tanto, con capacidad de provocar una respuesta de Ac, incluso en niños con edades por debajo de 2 años y de inducir memoria inmunológica y, por lo tanto, respuesta secundaria. Esto ha permitido que ya contemos en la actualidad con vacunas conjugadas contra Hib, meningococo A y C y distintos serotipos de neumococo (vacuna neumocócica conjugada heptavalente-VNC 7-V).

VACUNAS COMBINADAS

Como hemos adelantado, cada día se dispone de un mayor número de vacunas, más seguras y eficaces y que pueden administrarse de forma más precoz. Este hecho que sin duda alguna supone un extraordinario avance crea importantes problemas de aceptación por parte de las familias y puede poner en peligro las siempre deseables elevadas tasas de coberturas vacunales. De hecho, cuando analizamos el calendario vacunal propuesto por el Comité Asesor de Vacunas (CAV) de la Asociación Española de Pediatría (AEP), su principal inconveniente radica en el número de inyecciones que deben aplicarse. Para obviar este grave problema que puede llegar a poner en crisis el cumplimiento de un Calendario Vacunal ideal disponemos afortunadamente en la actualidad de las vacunas combinadas, concepto que debe diferenciarse de las vacunas asociadas.

Se entiende por vacunas combinadas la preparación en las que dos o más Ag vacunales pertenecientes a cepas diferentes de microorganismos patógenos que causan la misma enfermedad o a patógenos que causan enfermedades diferentes se combinan físicamente en una sola inyección. Esto significa que los Ag vienen administrados simultáneamente en la misma sede. Por ejemplo, DTP/VPI (vacuna combinada tetravalente).

En el caso de las vacunas asociadas, se trata de vacunas físicamente separadas, aunque suministradas de forma simultánea en el tiempo, aunque en distinta sede, con distintas jeringas DTP + VPI.

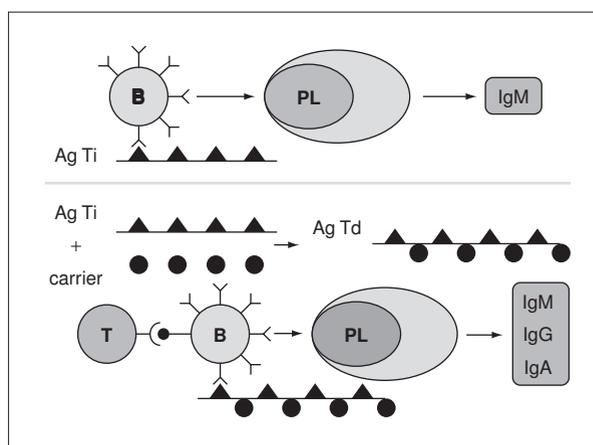


Figura 1. Conjugación de los AG timo-independientes. B: linfocitos T; Ag Ti: antígeno timo-independiente; Ag Td: antígeno tiempo-dependiente; PL: plasmacélula; IgM, IgG, IgA: inmunoglobulinas M, G, A; ●: "carrier", proteico ▲▲▲: antígeno polisacáridico-independiente.

TABLA 2. Ventajas de las vacunas combinadas

<i>Para pacientes y padres</i>
Requieren un menor número de inyecciones
Requieren menos visitas al Centro de Salud
Reduce los efectos secundarios y la exposición a excipientes y adyuvantes
Reduce el estrés de los niños y de los padres
<i>Para los servicios públicos</i>
Simplifica los calendarios vacunales
Disminuyen los costes de suministración
Permiten un mejor cumplimiento y mayores tasas de cobertura
Favorecen una más fácil conservación
Disminuyen los costes de preparación, conservación y envío

Las vacunas combinadas tienen notables ventajas para el niño, la familia y el sistema sanitario (tabla 2). Es indispensable que estas vacunas satisfagan determinadas condiciones, de manera que tienen que ser eficaces, seguras, no dar lugar a interferencia inmunológicas, no producir interacciones y se deben integrar en el Calendario Vacunal propuesto (tabla 3).

TABLA 3. Principales características de las vacunas combinadas

Deben ser estables por un período de tiempo razonable (18-24 meses)
La edad de administración por cada componente de la vacuna debe ser la misma
La reactividad debe ser mínima y aceptable tanto a nivel local como general
La proporción entre los distintos componentes debe ser la óptima para evitar interferencias inmunológicas
La respuesta de anticuerpos contra cada componente debe ser satisfactoria (protección clínica)
Se deben poder integrar en el calendario vacunal propuesto

Desde el punto de vista metodológico los ensayos clínicos con las vacunas combinadas presentan algunas dificultades, ya que cuanto más elevado es el número de Ag contenidos en la vacuna combinada más compleja es la experimentación en los ensayos clínicos, ya que aumentan en proporción el número de grupos que deben incluirse según la fórmula $2n$: donde n corresponde al número de Ag contenidos en la vacuna. Por ejemplo, si se quiere valorar la eficacia o inmunogenicidad de una nueva vacuna monovalente se deben seleccionar dos grupos:

1. El grupo al que se le administra la nueva vacuna.
2. El grupo al que se administra la vacuna previamente utilizada (grupo control).

En el caso de que se quiera valorar una vacuna combinada con dos Ag, el antígeno A y el antígeno B, el número de grupos que se deben estudiar aumenta, ya que debe haber:

1. Un grupo control.
2. Un grupo al que se le administra la vacuna combinada A/B.
3. Un grupo al que sólo se le administra la vacuna A.
4. Un grupo al que sólo se le administra la vacuna B.

Estos últimos 2 grupos plantean problemas éticos. Esta dificultad puede ser superada en parte suministrando a un grupo la vacuna en forma combinada: A/B con jeringa única en una sede y a otro grupo los mismos Ag de forma asociada: A + B con jeringa y sedes distintas. Esto permite reducir los grupos de cuatro a dos y además elimina el problema ético de privar a algunos niños de una vacuna de eficacia comprobada.

Las vacunas combinadas no son nuevas ya que desde hace muchos años las utilizamos en forma de difteria/tétanos/*pertussis* (DTP) o sarampión/rubéola/parotiditis (triple vírica, SRP) o VPI con los virus 1, 2 y 3. Por esta razón los ensayos clínicos con estas vacunas se centran más que en la eficacia en la inmunogenicidad y en la

seguridad. No debe olvidarse que la producción de Ac es sólo uno de los muchos mecanismos de defensa puestos en marcha por el sistema inmunitario y a veces, ni siquiera es el más importante. Además, los Ac producidos contra un microorganismo o contra una vacuna son muy numerosos y sabemos muy poco de la importancia de cada Ac en los mecanismos de defensa. Utilizamos los títulos de Ac como medida indirecta de la inmunogenicidad de una vacuna, ya que se trata de un parámetro fácil de medir pero difícil de valorar en cuanto a su importancia protectora.

La combinación de distintos Ag en un mismo preparado (A/B/C/D/E/F), por ejemplo en una vacuna hexavalente, pueden crear problemas de interferencias recíprocas en la respuesta de Ac. Estas interferencias sólo pueden evaluarse con los oportunos ensayos clínicos, al comprobar la respuesta de Ac de las vacunas combinadas (A/B/C/D/E/F) frente a las vacunas monovalentes (A + B + C + D + E + F). Pero la determinación de Ac por sí sola no es un buen indicador del grado de protección y con frecuencia hay una falta de correlación entre el nivel de Ac y la protección clínica contra la enfermedad.

Los mecanismos a través de los cuales los distintos componentes de la vacuna combinada pueden interferirse recíprocamente en la respuesta de Ac, pueden ser inmunológicos y no inmunológicos:

1. *Inmunológicos*. Estos mecanismos son por el momento desconocidos o bien especulativos. A veces un exceso de Ag puede provocar que los T-linfocitos se hagan tolerantes a ese Ag e, incluso, a que ejerciten una actividad inmunosupresora sobre otros T-linfocitos dirigidos contra otros Ag. Es por ello que la proporción entre los distintos componentes debe ser la óptima para evitar que se produzcan tolerancias e interferencias.

2. *No inmunológicos*. Un ejemplo de estos mecanismos sería la incompatibilidad entre algunos conservantes y algunas proteínas. Sabemos que el timerosal presente como conservante en algunas vacunas como la DTP/Hib puede reducir la inmunogenicidad de la vacuna parenteral de virus inactivados (VPI), cuando ésta se combina con DTP/Hib/VPI. También sabemos que el Ag de la *pertussis* pierde inmunogenicidad cuando se incluye en vacunas que contienen mertiolato.

VACUNA HEXAVALENTE

La vacuna hexavalente, ya disponible en España, combina DTPa/VPI/Hib/HB en una única inyección. La posibilidad de administrar una vacuna que proteja contra 6 enfermedades, 4 bacterianas y 2 víricas, tan graves, constituye en la actualidad una realidad difícilmente imaginable hace sólo pocos años (tabla 4).

La vacuna hexavalente incorpora la *pertussis* acelular (Pa) que es tan inmunógena como la *pertussis* completa (Pw), pero mucho menos reactógena. La vacuna anti-*per-*

tussis clásica de células completas (Pw) está constituida por *B. pertussis* inactivada y contiene centenares de antígenos diferentes que son los responsables de la frecuente reactividad de esta vacuna. Sin embargo, la Pa se obtiene utilizando los Ag más importantes de la *B. pertussis* que producen la enfermedad. En inmunología, estos Ag se denominan *antígenos protectores*, ya que es la respuesta inmunitaria dirigida contra ellos la que protege de la enfermedad. Entre los Ag protectores debemos tomar en consideración (fig. 2):

1. La *toxina pertúsica (PT)* o *linfotóxina*. Contenida en la pared de *B. pertussis*, es la responsable de las lesiones de la mucosa respiratoria que causa la tos que caracteriza a la enfermedad y cuando pasa al círculo produce la linfocitosis típica de la tos ferina.

La PT es una toxina que para formar parte de la vacuna debe ser inactivada con formaldehído, glutaraldehído y agua oxigenada (H₂O₂) y se transforma en un toxoide.

B. pertussis se adhiere a las células de la mucosa respiratoria mediante unas moléculas de superficie que también forman parte de los Ag protectores y para que la bacteria pueda causar la enfermedad es fundamental que se produzca esta adherencia, la cual es posible gracias a:

2. La *hemaglutinina filamentososa (HEF)*, la *pertactina (PRN)*, también llamada proteína 69 Da (p-69 kDa) y las *fimbrias*, sobre todo los serotipos 2 y 3.

Existen distintas vacunas anti-*pertussis* acelulares disponibles en el mercado y unas contienen sólo PT (monocomponentes); otras tienen PT + HEF (bicomponentes); otras contienen PT + HEF + PRN (tricomponentes) e incluso las hay con 5 elementos (PT + HEF + PRN + fimbrias 2 y 3). Algunos datos parecen sugerir que la Pa es tanto más eficaz cuanto mayor sea el número de sus componentes.

La vacuna hexavalente también incorpora la vacuna conjugada frente a Hib. Como ya hemos comentado este componente de la hexavalente puede incluirse y ser eficaz, ya que se trata de una vacuna conjugada con capa-

TABLA 4. Vacuna hexavalente

Vacuna hexavalente	DTPa → Acelular
	Hib → Conjugada
	VPI → Inactivada
	HB

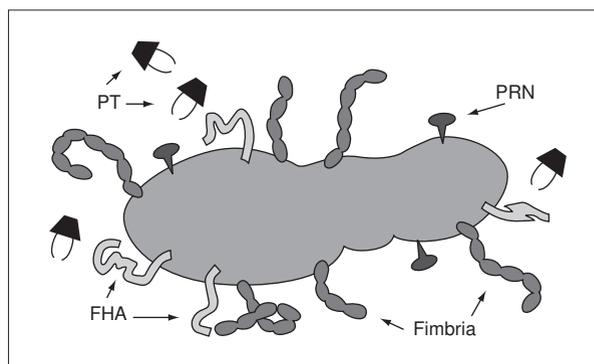


Figura 2. Antígenos "protectores" de *B. pertussis*. PT: toxina pertúsica; FHA: hemaglutinina filamentososa; PRN: pertactina (p-69 kDa).

cidad de producir la formación de Ac incluso en niños menores de 2 años y de inducir memoria inmunológica y, por lo tanto, respuesta secundaria.

Otro componente de la hexavalente es la VPI. Es evidente que existen diferencias entre ésta y la vacuna oral de virus vivos atenuados (VPO) (tabla 5) y que en los países que se ha erradicado la poliomielitis, la VPI tiene una serie de ventajas sobre la VPO (tabla 6). Todos estos argumentos hacen que hoy las indicaciones de la VPO en los países desarrollados se concreten a las situaciones que se recogen en la tabla 7.

En la actualidad se dispone en el mercado español de dos vacunas hexavalentes cuyos principios activos se concretan en la tabla 8.

TABLA 5. Ventajas e inconvenientes de las vacunas antipoliomielitis

	Sabin (VPO)	Salk (VPI)
Tipo de virus	Vivo atenuado	Muerto
Suministración (vía)	Oral	Inyectada
Inmunidad sistémica	Elevada	Elevada
Inmunidad mucosa	Elevada	Moderada
Inmunidad población	Presente	Ausente
Competición ecológica con los virus salvajes	Presente	Ausente
Complicaciones menores	Ausentes	2-3% (fiebre, eritema, dolor)
Parálisis flácida por vacunación	1:7 × 10 ⁵ primeras dosis 1:12 × 10 ⁶ dosis sucesivas y contactos	0
Coste económico	Bajo	Elevado

TABLA 6. Ventajas de la VPI frente a la VPO*

Ningún riesgo de poliomielitis paralítica asociada a vacuna (VPO)
No está contraindicada durante el embarazo, ni en pacientes inmunodeprimidos
Mayor precisión de la dosis administrada por inyección (VPI), que oralmente (VPO)
No hay necesidad de una dosificación adicional de la VPI si se incorpora en una vacuna combinada
Supone un ahorro si se incorpora a una vacuna combinada
Mayor período de caducidad y mayor resistencia a la luz y al calor

*Sólo valorables en países que han erradicado la poliomielitis.

TABLA 7. Indicaciones de la vacuna antipolio oral en Estados Unidos según ACIP a partir del 1 de enero de 2000

VPO debería ser utilizada sólo en las siguientes situaciones:
1. Campañas de vacunación de masas para el control de brotes de poliomielitis paralítica
2. En niños no vacunados que viajen en menos de 4 semanas a zonas donde la poliomielitis es endémica
3. En niños de padres que no acepten el número de inyecciones recomendadas. Estos niños pueden recibir VPO sólo en la tercera o cuarta dosis o en ambas; en esta situación los "vacunadores" pueden administrar VPO después de informar a los padres o cuidadores del riesgo (remoto) de PPAV

Tomada de MMWR 1999;48:590.

Evidentemente la vacuna hexavalente comporta una serie de ventajas entre las que debe destacar:

- Permite administrar 6 vacunas distintas con una sola inyección.
- Permite administrar la vacuna anti-*pertussis* acelular con los que disminuye significativamente la reactogenicidad.
- Permite administrar la VPI, evitando los riesgos de la VPO.

- Permite la incorporación de nuevas vacunas monovalentes.
- Facilita la administración, mejora la aceptación, incrementa la cobertura, ahorra sufrimientos al niño y a su familia, disminuye el número de visitas, ahorra gastos de administración, de personal y de almacenamiento.
- Es una vacuna altamente eficaz y segura.
- Facilitará el consenso para llegar a la aplicación de un calendario vacunal único.

La incorporación de la vacuna hexavalente permite mejorar los esquemas de vacunación infantil, disminuyendo de forma muy significativa el número de pinchazos durante el primer año de vida, frente al uso de otros tipos de vacunas (tabla 9), independientemente de otras ventajas que acabamos de referir.

Pero no sólo es importante combinar 6 vacunas en una con lo que esto tiene de interés cuantitativo que trae como consecuencia una mejora de la aceptación por parte de los padres y una mejor cobertura. También debemos tener en cuenta que esta vacuna hexavalente sustituye la vacuna antipertussis completa (Pw) por la antipertussis acelular (Pa) y además permite abandonar la VPO para sustituirla por la VPI. Esta mejora cualitativa es de capital importancia ya que por una parte elimina la clásica reactogenicidad de la vacuna antipertussis completa (Pw) y hace desaparecer el riesgo de poliomielitis vacunal, que aunque remoto es real, al sustituir la VPO por VPI y nos permitirá seguir los pasos que ya han dado los países de nuestro entorno (tabla 10).

En la tabla 11 se recoge el Calendario Vacunal propuesto para 2001-2002 por el CAV de la AEP. Como es bien sabido la AEP plantea y aconseja el Calendario Vacunal que considera óptimo para los niños de España. Como novedad está:

1. Cambiar VPO por VPI con el fin de evitar los raros casos de poliomielitis paralítica asociada a vacuna (PPAV).
2. La introducción de la vacuna antivariçela a los 12-15 meses, ya que tras la evaluación rigurosa del cos-

TABLA 8. Principios activos de las vacunas hexavalentes (DTPa/VPI/Hib/HB)

Antígenos	Protección frente a la enfermedad	Hexavac®	Infarix Hexa®
TD purificado	Difteria	20 U	≥ 30 U
TT purificado	Tétanos	40 U	≥ 40 U
TP purificado	Tos ferina	25 µg	25 µg
HAF purificada	Tos ferina	25 µg	25 µg
Pertactina	Tos ferina	-	8 µg
Polio 1 inactivado	Poliomielitis	40 UD	40 UD
Polio 2 inactivado	Poliomielitis	8 UD	8 UD
Polio 3 inactivado	Poliomielitis	32 UD	32 UD
Polisacárido capsular PRP Hib*	Infección invasora Hib	12 µg	10 µg
HBsAg purificado	Hepatitis B	5 µg (recombinante)	10 µg (recombinante)

*Conjugado con toxoide tetánico.

TABLA 9. Posibles esquemas de vacunación en el primer año de vida

	Meses					
	2	4	6	12-15		
Esquema A: utiliza la DTPa y las monovalentes HB + Hib + VPI + MCC + VNC-7V	DTPa HB Hib VPI MCC VNC-7V	DTPa HB Hib VPI MCC VNC-7V	DTPa HB Hib VPI MCC VNC-7V	Varicela SRP	Número de inyecciones: 20	
Esquema B: utiliza una vacuna tetravalente (DTPa/HB) + Hib + VPI + MCC + VNC-7V	DTPa/HB Hib VPI MCC VNC-7V	DTPa/HB Hib VPI MCC VNC-7V	DTPa/HB Hib VPI MCC VNC-7V	Varicela SRP	Número de inyecciones: 17	
Esquema C: utiliza una vacuna pentavalente (DTPa/Hib/VPI) + HB MCC + VNC-7V	Pentavalente HB MCC VNC-7V	Penta HB MCC VNC-7V	Penta HB MCC VNC-7V	Varicela SRP	Número de inyecciones: 14	
Esquema D: utiliza una vacuna hexavalente (DTPa/Hib/VPI/HB) + MCC + VNC-7V	Hexavalente MCC VNC-7V	Hexa MCC VNC-7V	Hexa MCC VNC-7V	Varicela SRP	Número de inyecciones: 11	

te/beneficio, se considera indicada la inclusión en el calendario vacunal.

Asimismo se considera que la vacuna neumocócica conjugada heptavalente (VNC 7-V), debe incluirse en el próximo calendario que propondrá en su momento el CAV de la AEP.

La disponibilidad de un número cada vez más elevado de vacunas seguras y eficaces plantea problemas sanitarios, económicos y de cumplimiento frente a los que debemos dar una respuesta basada en criterios científicos, operativos y sociales para mantener e incrementar, si es posible, nuestras excelentes tasas de coberturas vacunales en los niños españoles que están entre las más altas de los países desarrollados.

TABLA 10. Principales ventajas de las vacunas hexavalentes: DTPa/VPI/Hib/HB

Permite administrar seis vacunas distintas con una sola inyección
Permite administrar la vacuna anti- <i>pertussis</i> acelular con lo que disminuye significativamente la reactogenicidad
Permite administrar VPI, evitando los riesgos de la VPO
Permite la incorporación de nuevas vacunas monovalentes
Facilita la administración, mejora la aceptación, incrementa la cobertura, ahorra sufrimientos al niño y a su familia, disminuye el número de visitas, ahorra gastos de administración, de personal y de almacenamiento
Es una vacuna altamente eficaz y segura
Facilitará un consenso para llegar a la aplicación de un calendario vacunal único

TABLA 11. Calendario vacunal 2001-2002. Comité Asesor de Vacunas (CAV) de la AEP

	Meses						Años		
	0	2	4	6	12-15	15-18	3-6	11-12	14-16
		DTPa	DTPa	DTPa		DTPa	DTPa		Td ⁶
		Hib	Hib	Hib		Hib			
			VPI	VPI	VPI		VPI	VPI ⁴	
HB ¹	HB ^{1,2}	HB ²	HB ^{1,2}					HB ⁵	
					Varicela ³			Varicela ³	
	MCC	MCC	MCC						
					SR		SR		

¹Esquema vacunal de HB: 0, 2, 6 meses de edad.

²Esquema vacunal de HB: 2, 4, 6 meses de edad.

³En el momento de disponibilidad de la vacuna el CAV recomienda la vacunación universal de niños sanos de edad de 12-15 meses. A los 11-12 años vacunación selectiva de niños no previamente vacunados y con historia clínica fehaciente de no haber pasado la enfermedad.

⁴La quinta dosis de VPI en función de: disponibilidad de vacuna combinada DTPa-VPI, del control sanitario de poblaciones inmigrantes, de condicionantes epidemiológicos, etc.

⁵En niños no vacunados previamente con HB. Esquema de tres dosis: 0, 1, 6 meses.

⁶Revacunación cada 10 años.

A fin de llevar a cabo un calendario vacunal infantil para España durante el primer años de vida, el CAV de la AEP es muy posible que proponga próximamente una propuesta muy próxima al esquema D que se recoge en la tabla 9. Este esquema es en este momento el mejor de los posibles ya que recoge todas las vacunas que un niño debe recibir a lo largo del primer año de vida. En el mismo, la incorporación de la vacuna hexavalente supone un extraordinario avance al permitir diseñar en calendario vacunal más completo, eficaz y mucho más cómodo de aplicar.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Choo S, Finn A. Pediatric combination vaccines. *Curr Opin Pediatr* 1999;11:14-20.
- Combined vaccines for childhood immunization. Recommendation of the ACIP, AAP and AAFP. *MMWR RR-5*, 1999.
- Edwards KM, Decker MD. Combination vaccines. En: Plotkin SA, Orenstein WA, editors. *Vaccines*, 3ª ed. 1999;508-30.
- Edwards KM, Decker MD. Combination vaccines, hopes and challenges. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:345-7.
- Liese JG, Stojanov S, Berut T, et al. Large scale safety study of a liquid hexavalent vaccine (D-T-acP-IPV-PRP~T-HBs) administered at 2,4,6 and 12-14 months of age. *Vaccine* 2002;20:448-54.
- Mallet E, Fabre P, Pines E, et al. Immunogenicity and safety of a new liquid hexavalent combined vaccine compared with separate administration of reference licensed vaccines in infants. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:1119-27.
- Pichichero ME. New combination vaccines. *Ped Clin North Am* 2000;47:407-26.
- Plebani A, Carrara P. I vaccini combinati: presente e futuro. *Area Pediatrica* 2000;3:4-16.
- Plotkin SA. Inactivated poliomyelitis vaccine for the United States: A missed vaccination opportunity. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:835-9.