



---

---

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE POSGRADO E INGESTIGACIÓN

SECRETARIA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

“INMUNIZACIONES EN NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA”

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:

ESPECIALISTA EN NEUMOLOGIA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. CINTHYA YANNET ARZOLA GONZÁLEZ

TUTOR DE TESIS

DR. LORENZO FELIPE PÉREZ FERNANDEZ †

DR. FRANCISCO JAVIER CUEVAS SCHACHT



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

“INMUNIZACIONES EN NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA”

DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS

DIRECTORA DE ENSEÑANZA

DR. LUIS MARTIN GARRIDO GARCÍA

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO

DR. LORENZO FELIPE PÉREZ FERNANDEZ †

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEUMOLOGIA PEDIATRICA Y CIRUGIA DE TORAX

DR. FRANCISCO JAVIER CUEVAS SCHACHT

PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO DE NEUMOLOGIA PEDIÁTRICA Y CIRUGIA DE TORAX

TUTOR DE TESIS

# Inmunizaciones en neumología pediátrica.

**Cinthya Yannet Arzola González**

## **Introducción**

Los inicios de la vacunación datan del año 1100 d.C en China, cuando se describe por primera vez la variolización; sin embargo, fue hasta 1796 cuando Edward Jenner inocular por primera vez a un ser humano con vacuna antivariolosa, siguiendo a esto ocurren varios hechos trascendentales en la historia de la vacunación; citamos algunos de los más destacados: Luis Pasteur en 1884 crea la primera vacuna de virus atenuados para rabia, en 1901 se desarrolla la antitoxina diftérica, en 1909 Calmette y Guérin dan a conocer la vacuna BCG contra la tuberculosis, siendo esta la primera vacuna de bacterias vivas atenuadas. La introducción de las vacunas ha permitido erradicar enfermedades tales como viruela salvaje registrándose el último caso en 1977. En 1980 es aprobada la vacuna contra Hepatitis B, seguida, diez años después de la primera vacuna conjugada de polisacáridos contra *H.influenzae* tipo b y debido al impacto universal que ha tenido la inmunización de la población contra ciertas enfermedades, la industria farmacéutica se encuentra en constante investigación con el fin de perfeccionar tecnologías y ofrecer vacunas cada vez más eficaces a la población.

México es uno de los países que, a nivel mundial, cuenta con un amplio esquema de vacunación ubicándose como el mejor de América Latina y de algunos países europeos. La historia de la vacunación en México inicia en 1803 cuando el Rey Carlos IV de España, tras haber perdido a uno de sus hijos que enfermó de viruela, implementa una campaña en la cual toda la población de los territorios pertenecientes a la corona fuese inmunizada; la vacuna llega en 1804 a territorio mexicano a manos del Dr. Francisco Balmis. En 1888 se utiliza en México por primera vez la vacuna contra la rabia dada a conocer cuatro años previos en territorio europeo. Surge así en 1905 el Instituto Bacteriológico Nacional donde se comienza a producir la vacuna antivariolosa. En 1951 inicia la vacunación con BCG, posteriormente en 1960, a cargo de su creador Dr. Albert Sabin inicia en México la producción de la vacuna trivalente antipoliomielítica oral en el Instituto Nacional de Virología. En 1998 se introduce la vacuna contra Sarampión, Rubéola y Parotiditis. Con el paso de los años el esquema de inmunizaciones se ha ampliado cada vez más tratando de cubrir a la mayor parte de la población, y es por eso que en el año 2001 se modifica la cartilla de vacunación ampliando cobertura con toxoide tetánico diftérico, vacuna contra neumococo,

vacuna contra Sarampión y Rubeola y vacuna contra virus de Hepatitis B e Influenza para la población adolescente y adulta. En 2007 se sustituye la vacuna pentavalente de células completas por la vacuna pentavalente acelular en su componente de la fracción pertussis, un año después se universaliza la administración de vacuna conjugada heptavalente contra neumococo en menores de un año de edad, ocurriendo los cambios más recientes en el año de 2009 con la incorporación al esquema de inmunizaciones de vacunas contra virus de papiloma humano en población de riesgo y vacuna contra virus Influenza AH1N1.<sup>1</sup> Estas medidas han permitido erradicar y disminuir la frecuencia de enfermedades que son prevenibles por vacunación en nuestro país. A continuación se mencionará a detalle las principales vacunas que conforman el esquema de inmunizaciones en el paciente pediátrico en México y que tienen importancia para la práctica clínica diaria del Neumólogo Pediatra.

### ***Streptococcus pneumoniae***

Descrito por primera vez en 1881, se reconoce hasta finales de 1880 su papel en el desarrollo de neumonías. Es un diplococo Gram positivo encapsulado en forma de lanceta, principal responsable de procesos infecciosos en pediatría tales como otitis media, sinusitis, bacteremia, neumonía, meningitis. En México, las infecciones de vías respiratorias aún ocupan los principales lugares de mortalidad en niños menores de 5 años, encabezados principalmente por *S. pneumoniae*. En Estados Unidos de Norte América, antes de que se iniciara la era de vacunación universal, era el causante de 17,000 casos de enfermedad neumocócica invasiva, incluidos 700 casos de meningitis y 200 defunciones.<sup>2</sup> Esto ha motivado a ampliar los esquemas de vacunación a nivel mundial con la finalidad de disminuir la morbilidad y mortalidad de enfermedades que pueden prevenirse con vacunación ya que su aplicación a la población infantil y adulta ha resultado ser costo efectiva para los sistemas de salud.

El Programa de inmunizaciones en las Américas conformado por los estados miembros de la Organización Panamericana de la Salud se han comprometido con la introducción a sus esquemas de vacunación de la vacuna contra *Streptococcus pneumoniae* desde 2007. A partir de entonces y hasta el 2010, esta vacuna se ha incluido ya en 13 países como parte de su programa nacional de vacunación.<sup>3</sup>

Las características de la cápsula del *S. pneumoniae* le permiten inducir una respuesta inmunológica específica. El polisacárido capsular es el elemento de superficie con actividad

antifagocítica más importante y el principal mecanismo de protección de *S. pneumoniae*, conocer esto ha permitido desarrollar las vacunas dirigidas contra los más de 90 serotipos de este microorganismo.<sup>4</sup> Desde la década de 1970 se han desarrollado vacunas que permitan disminuir la morbilidad y mortalidad por infecciones causadas por *S. pneumoniae*. Desde el surgimiento de estas inmunizaciones, se han diseñado tres vacunas conjugadas (PCV7, PCV10, PCV13) actualmente disponibles dos en el mercado y dos polisacáridas (PPSV 14 y PPSV23) contra los principales serotipos de la bacteria, actualmente disponible sólo una en el mercado.

El número de dosis y el tipo de vacuna a utilizar dependerá de los datos epidemiológicos de cada país y la serotipificación de *S. pneumoniae*. Debido al cambio epidemiológico estimado y a que menos del 2% de los serotipos causantes de enfermedad neumocócica invasiva correspondían a los serotipos incluidos en la vacuna siete Valente; a partir de 2010 se introdujo al mercado la vacuna trece valente que incluye seis serotipos dentro de los cuales destaca el 19A responsable de al menos 60% de los casos de infección neumocócica invasiva.

A continuación se listan las principales características de las vacunas conjugadas y polisacáridas utilizadas actualmente.

### **Vacuna conjugada antineumocócica de 7 serotipos (PCV7)**

Aplicada desde el año 2000. Vía de administración intramuscular. Marca comercial Prevenar<sup>®</sup> 7 (Pfizer). Se puede administrar de manera simultánea con otras vacunas que se aplican entre los 2 meses y los 5 años contra *Haemophilus influenzae* tipo b, difteria-tétanos-tosferina acelular, hepatitis B, poliomielitis oral y de virus inactivado, sarampión, rubéola, parotiditis, varicela, meningococo y Hepatitis A. Tiene actividad contra serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F. Se ha retirado del mercado para introducir universalmente la vacuna conjugada trece valente antineumocócica.

<b>Efectos secundarios</b> Fiebre Reacciones anafilácticas
--

### **Vacuna conjugada antineumocócica de 10 serotipos (PCV10)**

Utilizada en Europa. Es una solución preparada para una sola dosis que contiene polisacáridos capsulares para los serotipos 1, 4, 5, 6B, 7F, 9B, 14, 18C, 19F, 23F. Conjugado con proteína D (derivado de *Haemophilus influenzae* no tipificable) y toxoide tetánico como proteínas transportadoras, contiene fosfato de aluminio. Libre de timerosal. Marca comercial Synflorix® (GlaxoSmithKline). Vía de administración intramuscular.<sup>5</sup>

**Efectos secundarios**

Apnea en menores de 28 días (poco común)

Vómito

Urticaria

Pérdida de apetito

**Vacuna conjugada antineumocócica de 13 serotipos (PCV13)**

Solución estéril preparada para una sola dosis. Contiene trece polisacáridos capsulares de *S. pneumoniae* (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19V y 23F). Cada polisacárido capsular es conjugado a una proteína transportadora no tóxica y variante de la toxina diftérica. No contiene timerosal pero sí un adyuvante de aluminio. Alcanza niveles de inmunogenicidad apropiados un mes después de la aplicación de la tercera dosis. Marca comercial Prevenar 13® (Pfizer)

**EFFECTOS SECUNDARIOS**

Fiebre

Irritabilidad

Alteraciones del sueño

**Vacuna polisacárida 14 serotipos (PPSV14)**

Surge en la década de 1970. Ya no se utiliza.

**Vacuna polisacárida 23 serotipos (PPSV23)**

Es la única disponible, se lanza al mercado en 1983. No se recomienda su uso en menores de 2 años debido a su baja inmunogenicidad en este grupo de edad. Marcas comerciales Penumovax 23® y Pnu-Immune23®. Incluye 23 antígenos polisacáridos capsulares purificados: serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, y 33F. Contienen fenol o timerosal como adyuvante, cada uno de los

polisacáridos se disuelven en solución salina isotónica. Vía de administración intramuscular. Se puede administrar junto con otras vacunas.<sup>6</sup>

**Efectos secundarios**

Dolor, edema y eritema en el sitio de inyección.

Fiebre

Mialgias

**Esquemas de inmunización recomendados**

En 2010 se emitió la recomendación para la administración de las vacunas antineumocócicas conjugadas y polisacáridas por la Academia Americana de Pediatría mismas que permanecen vigentes y se resumen a continuación.

**Vacuna conjugada antineumococica de 10 (PCV10) y 13 serotipos (PCV13)**

**Grupos de edad**

Niños sanos de 2 a 59 meses de edad.

Niños con enfermedad subyacente de 60 a 71 meses de edad.

**Dosis recomendadas**

Esquema de 4 dosis

Edad de administración: 2, 4, 6 meses y una cuarta dosis entre los 12 y 15 meses de edad.

**Grupos de riesgo para enfermedad neumocócica invasiva**

**Niños inmunocompetentes** (cardiopatía crónica, enfermedad pulmonar crónica, Diabetes Mellitus, fuga de líquido cefalorraquídeo, implante coclear)

**Niños con asplenia anatómica o funcional** (Anemia de células falciformes, hemoglobinopatías, asplenia congénita o adquirida, disfunción esplénica)

**Niños con inmunocompromiso** (infección por VIH, insuficiencia renal crónica, síndrome nefrótico, tratamiento inmunosupresor o radioterapia, enfermedades neoplásicas o hematológicas, inmunodeficiencias congénitas)

**Transición de PCV7 a PCV13. Consideraciones especiales**

Se debe administrar una dosis de PCV13 a niños en edad 14 a 59 meses que han recibido esquema de inmunización completo con PCV7 (8 semanas después de recibir la última dosis).

Niños de 14 a 71 meses de vida que forma parte del grupo de riesgo para enfermedad neumocócica invasiva y que tienen esquema de inmunización completo con PCV7 deberán recibir una dosis extra de PCV13 aun cuando hayan recibido previamente dosis de PPSV23.

Niños de 6 a 18 años de edad que pertenezcan al grupo de riesgo, deberán recibir una dosis de PCV13 aun cuando hayan completado esquema de inmunización con PCV7 o hayan recibido previamente dosis de PPSV23.

### **Vacuna polisacárida 23 serotipos (PPSV23)<sup>7</sup>**

#### **Grupos de edad**

Niños mayores de 24 meses de edad con alto riesgo de enfermedad neumocócica invasiva.

Adultos de 19 a 64 años con diagnóstico de asma y tabaquismo positivo.

#### **Dosis recomendadas<sup>8</sup>**

En > 24 meses de edad con alto riesgo de enfermedad neumocócica invasiva, administrar una dosis 8 semanas después de la última aplicación de vacuna conjugada.

Segunda aplicación 5 años después de la primera dosis en niños inmunosuprimidos, con anemia de células falciformes o asplenia anatómica.

### ***Bordetella pertussis***

Es un bacilo pleomórfico Gram negativo; el ser humano es su único reservorio. Causante de la enfermedad conocida como tos ferina, descrita por primera vez en el siglo XVI; sin embargo, no fue hasta 1906 cuando se aísla por primera vez y el mérito se atribuye a Bordet<sup>9</sup>. El impacto de la introducción de la vacuna en 1940 fue tal que permitió disminuir los casos en la población hasta en un 99%; sin embargo, pese a la distribución universal de la vacuna continúa siendo un problema de salud pública significativo en muchos países, principalmente en México en donde desde 2009 se han reportado brotes de la enfermedad

en adultos y niños. Anualmente se registran 20 a 50 millones de casos de tos ferina a nivel mundial y 90% de ellos se localizan en países en vías de desarrollo.

Una de las grandes desventajas de la inmunización contra *B. pertussis* es que la inmunidad en niños comienza a disminuir entre los 3 y 5 años de edad y para los 10-12 años de edad ya no existe protección. Pese a que es una enfermedad vigente en nuestro país, la última encuesta epidemiológica se realizó hace poco más de dos décadas; sin embargo, en informes recientes otorgados por la Dirección General de Epidemiología en el año 2009 estados como Sonora, Jalisco, Nuevo León, Estado de México y Durango se notificaron 46,180 casos probables y 154 confirmados, de estos 57% en lactantes y 9% en preescolares, varios de ellos con desenlace fatal.<sup>10</sup> Es de importancia tomar en cuenta que el principal grupo de riesgo para la población infantil son los adolescentes y adultos quienes no cuentan con inmunidad ante la bacteria, son portadores y pueden diseminar el microorganismo a los niños.<sup>11</sup> Ningún esquema de vacunación nacional contempla dosis de la vacuna en adolescentes y adultos; sin embargo, se puede tener acceso a ella en el medio privado.

### **Características de la vacuna**

Es una vacuna acelular, contiene solamente antígenos purificados de pertussis. Una dosis contiene 4 a 12 UI protectoras contra tos ferina. Viene siempre en combinación con toxoide diftérico (6.7 a 12.5 UI) y toxoide tetánico (5 UI). Marca comercial Boostrix® (GlaxoSmithKline) e Infanrix® hexavalente (GlaxoSmithKline) la cual contiene toxoide diftérico, toxoide tetánico, tres antígenos purificados de tos ferina, además de vacuna de Hepatitis B, IPV, Hib. Se encuentran en solución de sales de aluminio. Vía de administración intramuscular.

#### **Efectos secundarios**

Locales: dolor, eritema y edema en el sitio de la aplicación.

Sistémicos: Fiebre, irritabilidad, hiporexia.

### **Esquema de inmunización recomendado<sup>12,13,14</sup>**

Se recomienda que antes de los siete años de vida, el niño reciba cinco dosis de DTPa según el Advisory Committee Immunization Practices y el Committee of Infectious Diseases de la Academia Americana de Pediatría (AAP) por sus siglas en inglés.

<p><b>Grupo de edad</b></p> <p>≤6 años</p>	<p><b>Dosis recomendadas</b></p> <p>Esquema de cinco dosis</p> <p>Edad de administración:</p> <p>2, 4, 6 meses</p> <p>15 a 18 meses</p> <p>4 a 6 años</p>
<p>7 a 10 años</p> <p>Esquema de vacunación incompleto.</p>	<p>Aplicar dosis única de DTPa</p>
<p>7 a 10 años</p> <p>Sin alguna dosis</p>	<p>Iniciar programa de rescate</p> <p>Usar Tdap (células enteras) para evitar efectos secundarios significativos.</p>
<p>11 a 12 años</p>	<p>Dosis única de Tdap (células enteras)</p>

### Recomendaciones especiales

Embarazadas > 20 semanas de gestación deberán recibir una dosis de Tdap.

Adultos deberán recibir dosis única de Tdap en lugar de Td.

Inmunización con Tdap en adultos y adolescentes en contacto estrecho con lactante <12 meses de edad.

Contactos de niño con infección por *B. pertussis* deberán iniciar inmunización.

Niños con tos ferina documentada por cultivo o contactos de un caso confirmado deberán completar su esquema de inmunización de acuerdo a lo previamente mencionado de acuerdo a la edad de preferencia con la vacuna acelular.<sup>15</sup>

Se ha propuesto la inmunización neonatal o prenatal; sin embargo, no hay estudios suficientes aún que sustenten una recomendación oficial.<sup>16-18</sup>

### *Haemophilus influenzae*

Se trata de un bacilo Gram negativo pleomórfico, oxidasa positivo, anaerobio facultativo. Pueden o no poseer cápsula de polisacárido. Esta cápsula de polisacárido tiene a su vez 6 serotipos (de la “a” a la “f”), siendo el serotipo “b” (Hib) el principal antígeno capsular y además causante de enfermedad grave (meningitis y enfermedad invasiva) en el ser humano hasta hace pocos años.<sup>19,20</sup>

Las formas no capsuladas o no tipificables de *H. influenzae* son las principales causantes de enfermedad de vía respiratoria superior e inferior. Los principales factores de virulencia de la bacteria son sus proteínas de membrana, lipopolisacárido, proteasas IgA y la capacidad que tienen para subsistir intracelularmente.

Se estima que para los 18 meses de vida aproximadamente un tercio de la población infantil tiene colonización nasofaríngea por *H. influenzae*, las infecciones de vías respiratorias pueden ser suficiente causa de enfermedad invasiva por este microorganismo, sin embargo las tasas de morbilidad y mortalidad han disminuido desde la introducción de vacunas contra esta bacteria. Previo a la introducción de vacunas conjugadas contra Hib existía preocupación importante acerca de la enfermedad invasiva por *H. influenzae* ya que aproximadamente se registraban anualmente 67 a 130 casos por cada 100,000 niños menores a cinco años de edad;<sup>21</sup> sin embargo, con la inmunización universal, ha sido posible disminuir de manera significativa la incidencia de enfermedad invasiva en menores de cinco años, siendo actualmente de <1 caso por cada 100,000 niños.<sup>22</sup>

### **Características de la vacuna**

El principal medio de prevención para enfermedad causada por *H. influenzae serotipo b* es la forma activa con vacunas conjugadas dirigidas a la cápsula polisacárida y al polisacárido serotipo b. El primer desarrollo en vacunas contra este germen fue en 1985 con el diseño de una vacuna purificada del polisacárido capsular Hib (PRP) para niños mayores de 18 meses de vida. Se aplica en este grupo de edad debido a que en los < 18 meses no hay capacidad para inducir memoria dependiente de linfocitos T, de modo que en estos niños la inmunogenicidad es muy baja.<sup>23-25</sup>

Debido a la limitada inmunogenicidad en los niños pequeños, se crearon las vacunas conjugadas en las que, como su nombre lo dice, el polisacárido se conjuga a una proteína transportadora que despierta una respuesta mediada por linfocitos T adecuada permitiendo

que después de un esquema de dos a tres dosis se alcance un adecuado nivel de inmunogenicidad.

Las vacunas de las cuales se dispone actualmente se listan a continuación

1. Vacuna conjugada con proteína de membrana externa (PRP-OMP)
2. Vacuna conjugada con toxoide tetánico (PRP-T)
3. ActHIB® la cual se ofrece combinada con difteria, tétanos y tos ferina acelular.
4. Hiberix® comercializada como dosis de refuerzo en niños de 15 meses a 4 años de edad

Vía de administración: Intramuscular

**Efectos secundarios**

Dolor, edema y eritema en el sitio de inyección.  
Fiebre e irritabilidad  
Mialgias

**Esquemas de inmunización recomendados<sup>26</sup>**

**Grupos de edad**

Niños a partir de 6 semanas de vida.  
Edad máxima para aplicación: 7 meses

**Dosis recomendadas**

Esquema de 3 dosis (2, 4 y 6 meses)  
Dosis de refuerzo 12 a 15 meses de vida.

**GRUPOS DE RIESGO PARA ENFERMEDAD INVASIVA por Hib**

**Niños con inmunocompromiso, asplenia anatómica**

Menores de 12 meses el esquema recomendado para niños sanos.

Mayores 59 meses y con factores de riesgo deberán recibir una sola dosis de vacuna conjugada Hib.

Pacientes programados para esplenectomía deberán recibir dosis única de la vacuna 2 semanas previas al procedimiento.

## **Consideraciones especiales<sup>27,28</sup>**

### **Esquema de rescate**

Niños en edad de 7 a 11 meses al inicio de vacunación recibirán dos dosis de vacuna conjugada Hib en intervalos de cuatro a ocho semanas. La dosis de refuerzo se deberá administrar entre los 12 y 15 meses de edad.

Niños que tienen una dosis de vacuna conjugada antes del año de edad deberán recibir dos dosis de refuerzo con vacuna conjugada con intervalo entre dosis de ocho semanas.

Niños de 15 a 59 meses de edad con esquema incompleto han de recibir sólo una dosis de vacuna conjugada Hib.

### ***Corynebacterium diphtheriae***

Bacilo Gram positivo que causa infección en el humano y puede ser sintomática o no. Difteria proviene de la palabra griega que significa “piel” o “cuero” refiriéndose a la membrana faríngea que, característicamente marca el inicio de la enfermedad. La manifestación clínica de *C. diphtheriae* puede ser en el sistema respiratorio, en piel o enfermedad sistémica. Es de importancia saber que al menos 5% de la población es portador asintomático de la bacteria, debido a esto se han hecho esfuerzos para tener un esquema de inmunizaciones a nivel mundial que incluyan vacuna contra este microorganismo, especialmente en países en vías de desarrollo donde continúa siendo un problema de salud. Países endémicos de esta enfermedad en el continente americano incluyen Brasil, Colombia, Ecuador, República Dominicana, Haití y Paraguay.<sup>29</sup>

Las indicaciones de vacunación, efectos secundarios y características de la vacuna se mencionaron previamente en el apartado correspondiente a *B. pertussis*.

### ***Clostridium tetani***

Microorganismo causante del tétanos, anaerobio obligado, la enfermedad ocurre cuando las esporas de la bacteria logran ingresar tejido dañado en el cuerpo humano. Ya no es un problema de salud pública primordial en los países desarrollados debido a que con la vacunación han disminuido las cifras de enfermedad entre la población; sin embargo, en países en vías de desarrollo continúan presentándose casos que se incrementan dramáticamente después de desastres naturales. Se informan en estos países un millón de casos anualmente, cincuenta por ciento de los cuales tienen desenlace fatal.<sup>30,31</sup>

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad pueden ser localizadas, generalizadas, encefálicas y neonatales. No es el propósito de este capítulo describir el cuadro clínico de esta enfermedad.

Las recomendaciones de vacunación contra *C. tetani* son las mismas que se comentaron previamente en el apartado de *B. pertussis* ya que la vacuna como preparación contiene toxoide tetánico.

### **Consideraciones especiales**

La enfermedad por *C. tetani* no confiere inmunización posterior, por lo cual se recomienda que los pacientes con tétanos reciban inmunización activa con un esquema de tres dosis de toxoide tetánico y diftérico (Td) con intervalo de dos semanas entre cada dosis aplicada.<sup>32</sup>

En adolescentes y adultos se debe aplicar una dosis de refuerzo con Td cada 10 años.

### **Inmunización contra virus**

#### **Virus de influenza. Influenza estacional**

Una de las enfermedades respiratorias que continúa vigente entre la población pediátrica, es sin duda la Influenza, ya sea en su variedad estacional o la más recientemente emergida, causada por el virus de Influenza AH1N1.

Es importante contar con un esquema adecuado de vacunación contra estos virus ya que las tasas de morbilidad y mortalidad son altas, los costos generados por cuidados de salud se elevan y la asistencia laboral y escolar disminuyen dramáticamente especialmente cuando ocurre un cambio en la conformación del virus. Año tras año, la inmunización es, sin duda la mejor estrategia epidemiológica contra esta enfermedad.

#### **Características de la vacuna**

Existen actualmente dos tipos de vacuna comercializadas y distribuidas, la primera de ellas es trivalente inactivada (Fluarix®, Fluzone®, TIV®, Flurivin®) y la vacuna trivalente con virus vivos atenuados (Flumist®, LAIV®). Los antígenos que contienen las vacunas en la temporada de Influenza 2011-2012 fueron antígeno tipo A/California/7/2009(H1N1), antígeno tipo A/Perth/16/2009(H3N2) y el antígeno tipo B/Brisbane/60/2008. Esta vacuna, además de prevenir Influenza, también es útil en la prevención de otitis media. Su aplicación es intramuscular, intradérmica (18 a 64 años de edad) o nasal.<sup>33,34,35</sup>

**Efectos secundarios**

Fiebre  
 Náusea, letargia, cefalea  
 Mialgias, artralgias

Beneficios de la vacuna contra Influenza por grupo de edad.

Grupo de edad	Resultados	Efectividad clínica	Costo efectivo
Lactantes	Hospitalización	Sí	Sí
	Muerte	Sí	Sí
Preescolar	Infección respiratoria por influenza	Sí	Probable
Escolar	Infección respiratoria por influenza	Sí	Sí
Adultos	Infección respiratoria por influenza	Sí	Sí

La Academia Americana de Pediatría y los CDC recomiendan vacunación anual para todos los mayores de 6 meses de vida. Personal de salud está obligado a recibir la vacuna anualmente.<sup>36</sup>

**Grupos de edad**

Niños <6 meses  
 Niños >6 meses de edad hasta 8 años de edad  
  
 Niños >6 meses hasta 8 años  
  
 Niños >9 años

**Dosis recomendadas**

No se recomienda vacunación.  
 Deberán recibir dos dosis con intervalo entre dosis de 4 semanas si NO recibieron en la temporada previa la vacuna  
 Reciben sólo una dosis de vacuna trivalente si la temporada pasada fueron vacunados  
 Reciben solamente una dosis.

**Pacientes en riesgo que deben ser inmunizados anualmente**

Asma  
 Enfermedad pulmonar crónica (Fibrosis Quística)  
 Cardiopatía con compromiso hemodinámico significativo  
 Enfermedad inmunosupresiva  
 Terapia con fármacos inmunosupresores  
 Infección por virus de inmunodeficiencia humana  
 Anemia de células falciformes y otras hemoglobinopatías  
 Tratamiento prolongado con ácido acetilsalicílico (ARJ, Kawasaki)  
 Insuficiencia renal crónica  
 Diabetes Mellitus

## **Contraindicaciones**

En pacientes con enfermedad febril grave y aguda, hipersensibilidad conocida a las proteínas del huevo u otro componente de la vacuna, hipersensibilidad o historia de reacción anafiláctica al huevo o derivados.

## **Vacuna contra el virus del sarampión**

El sarampión es una enfermedad altamente contagiosa, aun cuando con la vacuna ha disminuido de manera impactante el número de casos, sigue siendo un problema de salud pública importante en todos los países, incluso en aquellos en los que se tiene una baja incidencia de la enfermedad. La inmunización contra este virus es la principal herramienta de prevención contra la enfermedad. En la época previa a la vacunación, el sarampión era una enfermedad que causaba brotes epidémicos en México con tasas altas de mortalidad y morbilidad en el grupo de menores de 5 años. En 1971 y 1972 se reportaron aproximadamente 35,000 casos; sin embargo, la reducción de casos ha sido dramática en los años posteriores. Los brotes esporádicos de los cuales se tienen registro han sido exitosamente superados y se asumen que ha sido casos importados.

## **Características de la vacuna**

Vacuna que contiene virus vivos atenuados. Disponible en combinación con rubeola o parotiditis y rubeola. Se administra vía subcutánea. Puede aplicarse simultáneamente a otras vacunas como varicela, DPT, *Haemophilus influenza* b, Hepatitis B siempre y cuando sea en diferentes sitios. Marcas disponibles en México MMRII® (MSD – cepa Enders Edmonston) y Priorix® (GlaxoSmithKline). La vacuna induce inmunidad a largo plazo, alcanza porcentajes de inmunogenicidad de 95 a 98% dependiendo la edad de administración.

### **Efectos secundarios**

Fiebre de 39°C 6 a 12 días después aplicada  
Exantema  
Púrpura trombocitopénica  
Crisis convulsivas febriles

## Esquema de inmunización recomendados<sup>37,38</sup>

<b>Grupos de edad</b>	<b>Dosis recomendadas</b>
Niños de 12 a 15 meses	Deberán recibir primera dosis. La segunda dosis deberá administrarse 28 días posteriores o al entrar a la escuela (4 a 6 años de edad)
Niños vacunados <12 meses	Aplicar una dosis a los 12 meses de vida y posteriormente entre 4 a 6 años
Adolescente	Con esquema de inmunización incompleto aplicar dos dosis de la vacuna con intervalo entre dosis de 28 días.

## CONSIDERACIONES ESPECIALES<sup>36</sup>

Pacientes en tratamiento con Palivizumab pueden recibir la vacuna.

La vacuna contra sarampión puede negativizar la intradermorreacción a tuberculina, en caso de ser necesaria, deberá aplicarse cuatro a seis semanas posteriores a la inmunización.

En brotes epidémicos, la población deberá ser vacunada de inmediato.

En pacientes con exposición a sarampión se deberá aplicar inmunoglobulina vía intramuscular (0.25 ml/kg) dentro de los primeros seis días.

No se recomienda la aplicación de la vacuna con virus vivos en pacientes embarazadas, pacientes con diagnóstico de tuberculosis que estén recibiendo tratamiento; en pacientes febriles, si se ha transfundido tres meses previos, pacientes con inmunodeficiencias, reacciones de hipersensibilidad al huevo, gelatina o neomicina, tratamiento inmunosupresor.

No se recomienda su aplicación en pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana que tengan cuentas de CD4 menores a doscientas células.

Los pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana y que tienen conteo celular CD4 mayor a doscientas células deberán ser vacunados entre los nueve y once meses de vida, ya que en este momento su respuesta inmunológica es mejor, administrando una segunda dosis treinta días después de la primera.

Niños entre seis y once meses de edad que han de viajar al extranjero deberán ser vacunados antes de dejar el país.

### **Vacuna contra el virus de rubeola**

Descrita por primera vez en 1750 en Alemania por Berge y Orlov y designada con el nombre de “sarampión alemán”. Posteriormente, en 1826 Veale sugiere el nombre de Rubeola haciendo alusión al latín “pequeño rojo”. En 1914 Hess propone la hipótesis de una probable etiología viral, fue hasta 1938 cuando Hiro y Tosaka corroboran esto. En 1941 Norma McAllister Gregg describe por primera vez la asociación de la infección por rubeola con cataratas congénitas y enfermedad materna.<sup>39,40,41</sup>

El virus de la rubeola forma parte de la familia Togaviridae, género Rubivirus. Es un virus RNA de cadena simple. El desarrollo de una vacuna contra la rubeola se dio en 1962 cuando fue posible el aislamiento del mismo por primera vez. En México se introdujeron las vacunas SRP y SR en los años de 1998 y 2000 respectivamente y eso ha permitido disminuir la cifra de casos relacionados a la enfermedad.

### **Características de la vacuna**

La vacuna actual contra rubeola contiene la cepa RA/23 cultivada en células diploides humanas. Marcas disponibles en México MMRII® (MSD) y Priorix® (GlaxoSmithKline). Vía de administración subcutánea. Las reacciones adversas relacionadas a la vacuna se han comentado previamente en el apartado de vacuna contra virus de Sarampión.

### **Esquema de inmunización recomendado<sup>36,37</sup>**

<b>Grupos de edad</b>	<b>Dosis recomendadas</b>
Niños de 12 a 15 meses	Deberán recibir primera dosis. La segunda dosis deberá administrarse 28 días posteriores o al entrar a la escuela (4 a 6 años de edad)
Niños vacunados <12 meses	Aplicar una dosis a los 12 meses de vida y posteriormente entre 4 a 6 años
Adolescente	Con esquema de inmunización incompleto aplicar dos dosis de la vacuna con intervalo entre dosis de 28 días.

## **Consideraciones especiales**

No se deberá administrar en mujeres embarazadas.

Se sugiere su aplicación en pacientes con inmunocompromiso y personal de salud en contacto con estos pacientes.

No se recomienda su uso en pacientes con hipersensibilidad documentada al huevo.

## **Vacuna contra el virus de varicela**

Virus de varicela-zoster, como su nombre lo indica es el causante de las enfermedades Varicela y herpes zoster, es miembro de la familia Herpes, subfamilia Alphaherpesvirinae, son virus DNA. No está incluida en el esquema básico de vacunación en México; sin embargo, en el medio privado si se tiene disponible. Su introducción fue en 1995 después de hacer un análisis económico en el cual se demostró que los gastos destinados al cuidado de la enfermedad excedían a los de la inversión por vacunación. Tiene una eficacia del 70 a 90% en la prevención de varicela y se eleva hasta 95% para prevención de varicela grave.<sup>42,43</sup>

## **Características de la vacuna**

Es una vacuna de virus vivos, cepa Oka, se comercializa sola o en combinación con las vacunas de sarampión, rubeola y paperas. Marca comercial Varivax® (Merck). Vía de administración subcutánea o intramuscular. Como parte de sus componentes se encuentran neomicina y gelatina.

### **Efectos secundarios <sup>44</sup>**

Edema, eritema en el sitio de aplicación.

Exantema localizado 3 a 5%

Fiebre >38.9°C en un 15% de pacientes

## Esquema de inmunización recomendado

<b>Grupos de edad</b>	<b>Dosis recomendadas</b>
Niños de 12 a 15 meses	Deberán recibir primera dosis.
Niños de 4 a 6 años	Aplicación de segunda dosis
Niños vacunados <12 meses	Aplicar una dosis a los 12 meses de vida y posteriormente entre 4 a 6 años
Adolescente	Con esquema de inmunización incompleto aplicar dos dosis de la vacuna con intervalo entre dosis de 28 días.

### Consideraciones especiales

Personas con hipersensibilidad documentada a neomicina o gelatina no debieran recibir esta vacuna.

Pacientes en tratamiento con inmunoglobulina intravenosa no deberán ser vacunados hasta cinco meses después de haber sido administrada.

Pacientes que recibieron esteroides sistémicos por intervalo mayor a catorce días deberán ser vacunados un mes después de haber sido suspendido el tratamiento.

Pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda con plaquetas >100,000 y conteo de linfocitos T >700 pueden recibir la vacuna.

No se recomienda su aplicación en pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana.

No se debe aplicar durante el embarazo.

### Vacuna contra rotavirus

Uno de los principales microorganismos causales de gastroenteritis en la población pediátrica, es un virus miembro de la familia Reoviridae y es RNA de doble cadena con una cápside doble en el cual se envuelve.

La era de vacunación contra Rotavirus inicia en febrero de 2006 cuando se introdujo una vacuna bovina/humana ([RV5] Rotateq®) y en 2008 la Academia Americana de Pediatría recomienda el uso de una nueva vacuna, viva, de administración oral en esquema de dos dosis. ([RV1] Rotarix® [GlaxoSmithKline])

### **Características de la vacuna**

Existen disponibles en el mercado dos vacunas, la primera de ellas es pentavalente humana/bovina (Rotateq® Merck), contiene cinco cepas de rotavirus vivos, cuatro de estas cepas expresan una de las proteínas de cápside (G1, G2, G3, G4) y la proteína que fija es la cepa de origen bovino. Su administración es vía oral.<sup>45</sup>

La segunda vacuna de rotavirus se autorizó en 2008 para su uso en Estados Unidos, es monovalente y contiene la cepa RIX4414 de rotavirus humano G1P[8]. Esta cepa deriva de la cepa 89-12 aislada de un niño en Cincinnati, Ohio. Vía de administración oral, puede administrarse en combinación con otras vacunas.<sup>46</sup>

#### **EFFECTOS SECUNDARIOS**

Fiebre, irritabilidad  
Vómito y diarrea.

### **Esquema de inmunización recomendado**

#### **Vacuna pentavalente RV5**

Se recomienda administrar tres dosis a los dos, cuatro, seis meses de edad. Siempre se deberá completar el esquema de vacunación antes de los ocho meses de edad.

#### **Vacuna monovalente RV1**

El esquema recomendado es de dos dosis, idealmente a los dos y cuatro meses de edad. Se deberá completar el esquema de vacunación antes del octavo mes de vida.

### **Consideraciones especiales**<sup>47,48</sup>

#### **Vacuna pentavalente RV5**

Puede administrarse en prematuros estables que tengan al menos seis semanas de vida.

No se deberá administrar en pacientes con alergia a los componentes de la vacuna, que hayan tenido reacción alérgica en la primera dosis.

Pacientes con historia de intususcepción no deberán ser vacunados.

Pacientes con inmunodeficiencia combinada severa no deben recibir la vacuna.

### **Vacuna monovalente RV1**

Se puede administrar en prematuros en condición clínica estable y que tenga por lo menos seis semanas de vida.

Se debe aplicar a pacientes que hayan tenido gastroenteritis por rotavirus ya que la inmunidad es parcial después de la infección.

No se deberá administrar en pacientes con alergia documentada a la vacuna o alergia documentada al látex, así como a pacientes con diagnóstico de inmunodeficiencia combinada severa o con historia previa de invaginación intestinal.

### **Bioingeniería en vacunas. Avances.**

#### **Vacuna contra *pseudomonas aeruginosa* <sup>49,50</sup>**

Bacteria Gram negativa, es sin duda alguna uno de los microorganismos que mayor participación tienen en la población pediátrica con enfermedad pulmonar subyacente. Es bien conocido el daño que esta bacteria causa, específicamente en sistema respiratorio y es uno de los grandes retos ya que su erradicación no es tarea fácil. Se ha propuesto que además del tratamiento con antibióticos, el uso de vacunas y anticuerpos monoclonales podrían ser de utilidad en el tratamiento de pacientes con infección por este microorganismo.

Los principales mecanismos de defensa contra la bacteria son la inmunoglobulina G subclase 1, el complemento y la inmunoglobulina A, de modo que una vacuna tendría que inducir la formación de anticuerpos protectores de los subtipos mencionados.

En la década de los noventa aparece Pseudogen® una vacuna heptavalente cuyo antígeno era el lipopolisacárido presente en *P. aeruginosa*, fue probada en pacientes con quemaduras extensas así como aquellos con Fibrosis Quística; sin embargo, la toxicidad relacionada al lípido A era lo suficientemente grave para no recomendar la aplicación universal de la vacuna. Con este escenario, se dirigió la investigación al diseño de vacunas que se basaban en las proteínas de membrana externa de la bacteria (OPR por sus siglas en inglés). Se propusieron dos tipos, unas que indujeran inmunidad mediada por IgG y que se habría de utilizar en infecciones sistémicas, y otra con inducción de inmunidad mediada por IgA cuya aplicación podría ser nasal y que principalmente tendría su acción en mucosas, como es el caso de las vías respiratorias.

Se han propuesto también otros tipos de vacuna realizados a partir de los conjugados de proteína-polisacárido, flagelos, cepa nativa PAO y pilina PAK formalina de células muertas de *Pseudomonas aeruginosa*, y cepas de *Salmonella entérica* que expresan antígenos de *Pseudomonas aeruginosa* y secuencias de ADN.

Sin embargo, aún existen muy pocos estudios y no son suficientes para emitir una recomendación formal sobre el uso de estas vacunas según la colaboración Cochrane.

### **Vacuna contra virus sincitial respiratorio** <sup>51</sup>

Descrito por vez primera en 1956, el virus sincitial respiratorio miembro de la familia *Paramyxoviridae*, continúa siendo una importante causa de infección respiratoria en la población pediátrica y pese a los esfuerzos realizados, aún no existe vacuna alguna que permita prevenir esta enfermedad. Esto debido a que la infección no confiere inmunidad natural adecuada, la población principalmente afectada por el virus son lactantes y recién nacidos que no tienen un sistema inmunológico maduro y además, al no existir una adecuada función inmune, la respuesta a la vacuna puede exacerbar la sintomatología y agravar la enfermedad.

El esquema ideal de vacunación sería aquel que iniciara a las pocas semanas después del nacimiento, ya que el pico al cual se presenta la enfermedad es entre los dos y siete meses de vida, con el inconveniente de que al administrarse de forma temprana, los anticuerpos maternos disminuirían también la efectividad de la vacuna y además se corre el riesgo de potencializar la infección por VSR agravando el estado clínico del paciente como ocurrió en 1960 cuando se introdujo la primer vacuna.

Aún así se han diseñado diversas estrategias para crear vacunas dirigidas a VSR, por ejemplo, vacunas con virus vivos atenuados en inyección intranasal, vacunas atenuadas mediante ingeniería genética, constituidas a base de subunidades proteicas y otras que proponen el uso de vectores a base de virus o bacterias. Todas estas propuestas se encuentran aún en fase I-III y preclínicas de investigación.

### **Vacuna contra *Staphylococcus aureus***<sup>52</sup>

El *S. aureus* es una bacteria Gram positiva que ha tenido especial impacto en la población adulta y pediátrica a nivel mundial, causante de enfermedad sistémica y localizada, es uno de los microorganismos a los que el neumólogo pediatra se enfrenta en su práctica cotidiana.

En septiembre de 2011 se presentó una vacuna con polisacáridos capsulares de *S. aureus* conjugados a proteínas acarreadoras antigénicas que dan lugar a una glicoproteína mediante tecnología bio-conjugada. Esta vacuna ha demostrado disminuir la infección sistémica en ratones y prevenir neumonía.

Esta bacteria es un reto actual para la investigación y la industria farmacéutica y existen al menos siete prototipos de vacunas contra la bacteria que se encuentran en diferentes fases de investigación.

## Bibliografía

1. Consejo Nacional de Vacunación. Manual de procedimientos técnicos. Programa de Vacunación Universal. 2ª edición. México D.F. 1992.
2. Advisory Committee on Immunization Practices. Preventing pneumococcal disease among infants and young children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2000; 49:1.
3. Informe Regional de SIREVA II, 2010. Datos por país y grupos de edad sobre las características de los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis* en procesos invasores. Washington, D.C.: OPS, 2011.
4. Caimano MJ, Hardy GG, Yother J. Capsule genetics in *Streptococcus pneumoniae* and a possible role for transposition in the generation of the type 3 locus. Microb Drug Resist 1998; 4:11
5. Moreno-Pérez D, Alvarez García, F.J, Arístegui Fernández, J. et.al. Calendario de vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría: Recomendaciones 2012. An Pediatr (Barc). 2012;76:42 e1-e23
6. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Policy statement: recommendations for the prevention of pneumococcal infections, including the use of pneumococcal conjugate vaccine (Prevnar), pneumococcal polysaccharide vaccine, and antibiotic prophylaxis. Pediatrics 2000; 106:362.
7. Recommendations for the prevention of *Streptococcus pneumoniae* infection in infants and children. Use of 13-Valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) and pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). Committee on infectious diseases. Pediatrics 2010;126;186.
8. Nuorti JP, Whitney CG, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of pneumococcal disease among infants and children - use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine - recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2010; 59:1.

9. Cherry JD, Heininger U. Pertussis and other Bordetella Infections. In: Feigin RD, Demmler GJ, Cherry JD, Kaplan SL. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. Vol 1. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: WB Saunders Co.; 2004:1588-1608.
10. Consenso para el diagnóstico clínico y microbiológico y la prevención de la infección por Bordetella pertussis. Grupo de expertos en vacunación contra tos ferina. Salud Pública Mex 2011;53:57-65.
11. Sandora TJ, Gidengil CA, Lee GM. Pertussis vaccination for health care workers. Clin Microbiol Rev 2008;21:426-434
12. Pertussis vaccination: use of acellular pertussis vaccines among infants and young children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 1997; 46:1.
13. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis (Tdap) vaccine from the Advisory Committee on Immunization Practices, 2010. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2011; 60:13.
14. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women and persons who have or anticipate having close contact with an infant aged <12 months --- Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2011; 60:1424.
15. American Academy of Pediatrics. Pertussis (whooping cough). In: Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases, 28th, Pickering LK (Ed), American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL 2009. p.504
16. Knuf M, Schmitt HJ, Wolter J, et al. Neonatal vaccination with an acellular pertussis vaccine accelerates the acquisition of pertussis antibodies in infants. J Pediatr 2008; 152:655.
17. Belloni C, De Silvestri A, Tinelli C, et al. Immunogenicity of a three-component acellular pertussis vaccine administered at birth. Pediatrics 2003; 111:1042.
18. Halasa NB, O'Shea A, Shi JR, et al. Poor immune responses to a birth dose of diphtheria, tetanus, and acellular pertussis vaccine. J Pediatr 2008; 153:327.

19. Eskola J, Käyhty H, Takala AK, et al. A randomized, prospective field trial of a conjugate vaccine in the protection of infants and young children against invasive *Haemophilus influenzae* type b disease. *N Engl J Med* 1990; 323:1381.
20. St Geme JW 3rd, Takala A, Esko E, Falkow S. Evidence for capsule gene sequences among pharyngeal isolates of nontypeable *Haemophilus influenzae*. *J Infect Dis* 1994; 169:337.
21. Recommendations for use of *Haemophilus b* conjugate vaccines and a combined diphtheria, tetanus, pertussis, and *Haemophilus b* vaccine. Recommendations of the advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 1993; 42:1.
22. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Progress toward eliminating *Haemophilus influenzae* type b disease among infants and children--United States, 1987-1997. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1998; 47:993.
23. Peltola H, Käyhty H, Virtanen M, Mäkelä PH. Prevention of *Haemophilus influenzae* type b bacteremic infections with the capsular polysaccharide vaccine. *N Engl J Med* 1984; 310:1561.
24. Ward JI, Broome CV, Harrison LH, et al. *Haemophilus influenzae* type b vaccines: lessons for the future. *Pediatrics* 1988; 81:886.
25. Berrington JE, Cant AJ, Matthews JN, et al. *Haemophilus influenzae* type b immunization in infants in the United Kingdom: effects of diphtheria/tetanus/acellular pertussis/Hib combination vaccine, significant prematurity, and a fourth dose. *Pediatrics* 2006; 117:e717.
26. Lee YC, Kelly DF, Yu LM, et al. *Haemophilus influenzae* type b vaccine failure in children is associated with inadequate production of high-quality antibody. *Clin Infect Dis* 2008; 46:186.
27. American Academy of Pediatrics. *Haemophilus influenzae* infections. In: *Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 28th, American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL 2009. p.314.
28. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Licensure of a *Haemophilus influenzae* type b (Hib) vaccine (Hiberix) and updated recommendations for use of Hib vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58:1008.

29. Galazka AM, Robertson SE, Oblapenko GP. Resurgence of diphtheria. *Eur J Epidemiol* 1995; 11:95.
30. Afshar M, Raju M, Ansell D, Bleck TP. Narrative review: tetanus-a health threat after natural disasters in developing countries. *Ann Intern Med* 2011; 154:329.
31. Talabi OA. A 3-year review of neurologic admissions in University College Hospital Ibadan, Nigeria. *West Afr J Med* 2003; 22:150.
32. McQuillan GM, Kruszon-Moran D, Deforest A, et al. Serologic immunity to diphtheria and tetanus in the United States. *Ann Intern Med* 2002; 136:660.
33. World Health Organization. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2011-2012 northern hemisphere influenza season. [http://www.who.int/csr/disease/influenza/recommendations\\_2011\\_12north/en/index.html?source=govdelivery](http://www.who.int/csr/disease/influenza/recommendations_2011_12north/en/index.html?source=govdelivery)
34. World Health Organization. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2011 southern hemisphere influenza season. <http://www.who.int/csr/disease/influenza/recommendations2011south/en/index.html>
35. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011; 60:1128.
36. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Recommendations for prevention and control of influenza in children, 2011-2012. *Pediatrics* 2011; 128:813.
37. Watson JC, Hadler SC, Dykewicz CA, et al. Measles, mumps, and rubella--vaccine use and strategies for elimination of measles, rubella, and congenital rubella syndrome and control of mumps: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 1998; 47:1.
38. Measles. In: *Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 28th ed, Pickering LK (Ed), American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, Illinois 2009. p.444.
39. Veale H. History of an epidemic of R otheln, with observation on its pathology. *Edin Med J* 1866; 12:404.

40. Hiro VY, Tasaka S. Die Röteln sind eine Viruskrankheit. *Monatsschr. Kinderheilk* 1938; 76:328.
41. Gregg NM. Congenital cataract following German measles in the mother. *Trans Ophthalmol Soc Aust* 1941; 3:35.
42. Kuter BJ, Weibel RE, Guess HA, et al. Oka/Merck varicella vaccine in healthy children: final report of a 2-year efficacy study and 7-year follow-up studies. *Vaccine*. 1991;9:643–647
43. Weibel RE, Neff BJ, Kuter BJ, et al. Live attenuated varicella vaccine: efficacy trial in healthy children. *N Engl J Med*. 1984;310:1409–1415
44. Varicella vaccine update Committee on infectious diseases. *PEDIATRICS* Vol. 105 No. 1 January 2000
45. Prevention of Rotavirus Disease: Updated Guidelines for Use of Rotavirus Vaccine. Committee on infectious diseases. *Pediatrics* 2009;123;1412.
46. Glass RI, Parashar UD. The promise of new rotavirus vaccines. *N Engl J Med* 2006; 354:75.
47. Cortese MM, Parashar UD, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2009; 58:1.
48. Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics. Prevention of rotavirus disease: updated guidelines for use of rotavirus vaccine. *Pediatrics* 2009; 123:1412.
49. Baumann U, Mansouri E, Von Specht VU. Recombinant OprF-OprI as a vaccine against *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Vaccine* 2004;22, 840-847
50. Johansen H.K, Gøtzsche Peter. Vaccines for preventing infection with *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. The Cochrane Collaboration Cochrane Cystic Fibrosis and genetic diseases group. DOI: 10.1002/14651858.CD001399.pub2
51. Chang J. Current progress on development of respiratory syncytial virus vaccine. *BMB reports* 2011; 44(4): 232-237
52. Proctor R. *Clin Infect Dis*. Challenges for a Universal *Staphylococcus aureus* Vaccine. 2012;54 (8):1179-1186.