

COLABORACIÓN ESPECIALRecibido: 9 de febrero de 2015
Aceptado: 10 de febrero de 2016
Publicado: 8 de marzo de 2016**NUEVO CALENDARIO DE VACUNACIÓN PARA ESPAÑA, 2016
(PARTE 2)****José Antonio Navarro-Alonso (1), José Antonio Taboada-Rodríguez (2) y Aurora Limia-Sánchez (3) en nombre del Grupo de Trabajo de Revisión del Calendario de Vacunación, 2015*.**

(1) Servicio de Prevención. Consejería de Sanidad, Región de Murcia, en representación del Grupo de Trabajo para la Revisión del Calendario de Vacunación, 2015.

(2) Servicio de Control de Enfermedades Transmisibles. Consejería de Sanidad. Xunta de Galicia.

(3) Área de Programas de Vacunación. DG Salud Pública, Calidad e Innovación. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

* El Grupo de Trabajo de Revisión del Calendario de Vacunación, 2015 está formado por: Aurora Limia Sánchez, M^a del Mar Andreu Román y Marta Molina Olivás (Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad), Agustín Portela Moreira y Marta Soler Soneira (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios), Josefa Masa Calles y María de Viarce Torres de Mier (Centro Nacional de Epidemiología. CIBERESP. ISCIII), José Antonio Navarro Alonso y Jaime Jesús Pérez Martín (Murcia), Amós García Rojas (Canarias), Luis Urbiztondo Perdices (Cataluña), José Antonio Taboada y Elena Rego Romero (Galicia); Flora Martínez Pecino y Marisa García Gestoso (Andalucía), Aurelio Barricarte Gurrea (Navarra), José María Arteagoitia Axpe y Fernando González Carril (País Vasco).

Conflicto de intereses: El presente trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación para su realización. Los autores declaran no tener conflicto de intereses en relación en este artículo.

RESUMEN

En este documento se justifican los fundamentos inmunológicos y clínicos para abordar una modificación del Calendario de Vacunación Infantil de España para el año 2016. Se revisa la inmunogenicidad y la experiencia clínica con esquemas de vacunación de dos dosis como primovacuna en el primer año de vida y una dosis de recuerdo precoz, para los antígenos de difteria, tétanos, tosferina, *Haemophilus influenzae* tipo b, poliomielitis y hepatitis B. Por sus peculiaridades también se considera el impacto clínico que esta pauta de vacunación podría tener en el lactante prematuro. Debido a que varias comunidades autónomas administran la primera dosis de vacuna de hepatitis B al nacimiento, se exponen las condiciones que se deberían cumplir para iniciar la vacunación a los dos meses de vida. Se emiten las recomendaciones de calendario que incluyen como principales cambios la administración de las vacunas hexavalentes a los 2, 4 y 11 meses, añadiendo la recomendación del uso de vacuna DTPa-VPI a los seis años de edad.

Palabras clave: Política sanitaria. Programa de vacunación. Calendario de vacunación. Vacunación. Difteria. Tétanos. Bordetella pertussis. Hepatitis B. *Haemophilus influenzae* type b. Infancia. Salud pública.

Correspondencia

José Antonio Navarro-Alonso
Consejería de Sanidad. Ronda de Levante 11
30008 Murcia
josea.navarro2@carm.es

ABSTRACT**Toward a New Immunization Schedule
in Spain, 2016 (Part 2)**

Immunization schedules are intrinsically dynamic in order to embed the immunologic and epidemiologic changes in any specific geographic Region. According to this, the current study addresses a proposal to modify the Childhood Immunization Schedule in Spain. In order to move from a three plus one schema to a two plus one, we undertake a review of the available literature to explore the immunological and clinical rationale behind this change, including an overview of the potential impact on this schedule of premature infants. Additionally, some recommendations are made regarding those Spanish regions that start hepatitis B vaccination at the newborn period.

Key words: Health policy. Immunization programs. Immunization schedule. Vaccination. Diphtheria. Tetanus. Bordetella pertussis. Hepatitis B. *Haemophilus influenzae* type b. Spain. Childhood. Public health.

Cita sugerida: Navarro-Alonso JA, Taboada-Rodríguez JA, Limia-Sánchez A en nombre del Grupo de Trabajo de Revisión del Calendario de Vacunación, 2015. Nuevo calendario de vacunación para España, 2016. (Parte 2). Rev Esp Salud Pública. 2016;Vol. 90: 8 de marzo: e1-e9.

INTRODUCCIÓN

Como se ha comentado en la primera parte de este artículo¹, existe una gran heterogeneidad de los calendarios de vacunación en los países de la Unión Europea. En el año 2007, el *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC), a petición de algunos países miembros, formó un grupo de trabajo con el objetivo de estudiar los distintos calendarios de vacunación para la vacuna DTP y proponer un esquema que pudiera ser aceptado por todos ellos, especialmente para el primer año de vida. La labor del grupo cristalizó en un documento publicado en 2008 en forma de una guía² que afirma en una de sus recomendaciones: “un esquema de vacunación a los 2 y 4 meses puede alcanzar el objetivo de conseguir una primovacuna a una edad precoz y con dos dosis, pero dada la ausencia de datos en este sentido se necesitan estudios con diseño *ad hoc*”. Afortunadamente algunos de estos estudios están disponibles actualmente.

En esta segunda parte se analizan, los ensayos clínicos realizados con los nuevos esquemas de uso de los antígenos de las vacunas hexavalentes y los resultados de vigilancia epidemiológica de las enfermedades inmunoprevenibles en países que tradicionalmente disponen de calendarios “2+1”.

FUNDAMENTOS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICOS DE UNA PAUTA DE VACUNACIÓN 2+1

Se llevó a cabo una revisión de la evidencia científica disponible de los fundamentos epidemiológicos, inmunológicos y clínicos que pueden justificar la reducción en el número de dosis en la primovacuna del primer año de vida, pasando del esquema actual (3+1) a un esquema con dos dosis primarias más una dosis de recuerdo (2+1) sin que se comprometa la adquisición precoz de protección ni su mantenimiento. Se analizaron, básicamente, los antígenos incluidos en las vacunas hexavalentes.

VACUNACIÓN FRENTE A DIFTERIA, TÉTANOS Y TOSFERINA

La gran mayoría de los casos de difteria en los países industrializados aparecen como consecuencia de casos importados de zonas en las que sigue circulando la bacteria (Sudamérica, algunos países centroamericanos, subcontinente Indio, sudeste de Asia, África, Ucrania, Federación Rusa y algunos estados bálticos)³. Exceptuando el importante brote que afectó a Rusia y a los Nuevos Estados Independientes entre 1990 y 1997, actualmente los casos de difteria son relativamente infrecuentes y afectan a sujetos menores de 14 años, generalmente no vacunados o con pautas incompletas, o a adultos en los que la inmunidad natural o postvacunal ha ido decaído⁴. En España, el riesgo de enfermar de difteria en el lactante pequeño y en el niño es muy bajo gracias a que adquiere protección tras haber recibido dos dosis de vacuna, a la existencia de un alto nivel de inmunidad comunitaria la población infantil y a la situación epidemiológica de los países próximos.

En cuanto al tétanos, el número de casos y la mortalidad en los países occidentales se concentran básicamente en personas adultas⁵. Por otra parte, la inmunidad pasiva protege a los lactantes hasta la recepción de las primeras dosis de vacuna.

Con respecto a la tosferina, la mayor mortalidad y las tasas de hospitalizaciones se concentran en los tres primeros meses de vida. Según datos del *Advisory Committee on Immunization Practices* norteamericano ingresan en el hospital alrededor del 70% de los lactantes que padecen tosferina en el primer mes de vida y el 60% de los que la padecen durante el segundo mes⁶. En España, los datos epidemiológicos confirman la gravedad de la tosferina en los lactantes, con unas tasas de hospitalización en 2010 de 142,55/100.000 habitantes en los menores de 3 meses, de 32,03/100.000 habitantes en las edades de 3 a 5 meses, 4,17/100.000 habitantes de 6 a 8 meses y 2,94/100.000 habitantes en los niños de 9 a 11 meses⁷. Más recientemente algunas co-

munidades autónomas (CCAA) han publicado datos de hospitalizaciones y fallecimientos en lactantes pequeños. En la Comunidad Valenciana el 100% de los niños menores de dos meses con tosferina precisaron ingreso hospitalario en el año 2013 y el 81,8% en 2014, contabilizando, además, cuatro fallecimientos en ese último año y en esa edad⁸. En Cataluña, por otra parte, se contabilizaron nueve fallecimientos en menores de un año durante el periodo 2008-2012⁹.

Otro aspecto importante a la hora de modificar el actual esquema de vacunación es la protección clínica según el número de dosis de vacuna recibidas. Es muy importante poner de manifiesto el hecho de que con dos e incluso con una dosis de vacuna acelular se alcanza un buen nivel de protección frente a la tosferina, diagnosticada por cultivo y/o PCR, por lo que la administración de dos dosis en lugar de tres durante la primovacuna no tiene por qué alterar la morbimortalidad en el primer semestre de vida. En Inglaterra y Gales, con un esquema de vacunación de 2, 3 y 4 meses, la efectividad vacunal en menores de seis meses durante el periodo 2000-2009 fue del 62%, del 85% y del 95% tras recibir, respectivamente, una, dos o tres dosis¹⁰. En la literatura se recogen más ejemplos de esta protección¹¹⁻¹³. Por su parte el *Scientific Advisory Group of Experts* (SAGE) de la OMS concluye que se alcanza un buen nivel de control de la tosferina grave en el lactante y una buena protección individual utilizando diversos esquemas de vacunación (comienzo a las 8-12 semanas de vida, con diferentes intervalos o con distintas pautas: 2+1 o 3+1 dosis)¹⁴.

La estrecha vigilancia epidemiológica de la tosferina en las últimas décadas en los países nórdicos con esquemas de primovacuna de dos dosis, a los 3 y 5 meses, muestra que la protección conferida por las dos dosis se mantiene en el segundo semestre de vida^{15,16}.

Dado que recientemente la Ponencia de Programa y Registros de Vacunación ha recomendado la introducción de la vacuna frente a tosferina en mujeres embarazadas

en las CCAA cuya situación epidemiológica así lo justifique para proteger al lactante pequeño, habría que considerar el fenómeno de la reducción de la respuesta inmune (*blunting*) a los antígenos utilizados durante la primovacuna. No se dispone de datos con el esquema de vacunación 2+1 pero con los basados en pautas de vacunación 3+1, aunque existe una significativa interferencia para alguno de los antígenos incluidos en las vacunas recibidas en el primer semestre, no parece que tenga una trascendencia clínica de importancia¹⁷⁻²⁰.

En resumen, aunque no existe un parámetro serológico de protección frente a la tosferina ampliamente aceptado²¹ y no se dispone de estudios comparativos de inmunogenicidad de los esquemas 3, 5 y 11-12 meses versus 2, 4 y 11-12 meses, no parece que puedan resultar en diferente protección clínica. Los esquemas tradicionales de tres dosis durante la primovacuna obedecían a una medida de seguridad instaurada en los años setenta, en el contexto de una escasa información acerca de las respuestas inmunes humorales y celulares²² y, tal como se constata en los países del Norte de Europa e Italia²³, la primovacuna frente a la tosferina con dos dosis mantiene los mismos niveles de protección que cuando se utilizan tres dosis.

La administración de la tercera dosis se llevaría a cabo a finales del primer año y la cuarta dosis de recuerdo a los 6 años se haría con vacuna DTPa (combinada con VPI) por la mayor duración de su protección respecto a la vacuna dTpa²⁴.

VACUNACIÓN FRENTE A LA HEPATITIS B

En la valoración epidemiológica de un nuevo esquema de vacunación frente a la hepatitis B conviene considerar tres aspectos: 1) el máximo riesgo de adquisición de la infección en países desarrollados tiene lugar durante la adolescencia con el inicio de las relaciones sexuales, siempre que se disponga de un programa de cribado gestacional de mujeres

portadoras de AgHBs y, en su caso, una inmunoprofilaxis activa-pasiva; 2) la supresión de la primera dosis administrada en el hospital desplazaría la vacunación al lugar natural de recepción de vacunas que es la atención primaria; y 3) independientemente del esquema utilizado, sigue siendo de capital importancia el control perinatal de la infección.

En la inmunoprofilaxis activa de la hepatitis B es importante destacar tres puntos fundamentales referidos a la inmunogenicidad de la vacuna: 1) la edad de la recepción de la primera dosis; 2) el intervalo entre dosis, particularmente entre la segunda y la tercera; y 3) los individuos inmunizados durante la primera infancia que respondieron a la vacunación se encuentran protegidos frente a las infecciones clínicas, a pesar de que sus títulos de anticuerpos Anti-HBs sean indetectables (por la existencia de memoria inmunológica humoral, de inmunidad celular y por el largo periodo de incubación de la infección)²⁵.

Respecto a la edad de la primera dosis, en general, se observa una mayor inmunogenicidad en términos de media geométrica de títulos de anticuerpos (GMTs) cuando la vacunación frente a la hepatitis B en la infancia comienza más tardíamente²⁶⁻²⁸.

En cuanto al intervalo entre dosis, uno mayor entre la segunda y la tercera dosis se asocia, en general, con una mayor inmunogenicidad y, por consiguiente, con una mayor duración de los títulos de anticuerpos protectores²⁹. Como confirmación de estos dos puntos, el *Viral Hepatitis Prevention Board*, en relación a la respuesta inmune postvacunal, expresa que el esquema de vacunación es importante al margen de los factores del propio individuo. La respuesta será mayor si la primera dosis se administra con dos o más meses de vida en lugar de al nacer y también si la última dosis se recibe a los doce meses en lugar de a los seis meses³⁰.

Por tanto, un esquema de vacunación de 2, 4 y 11-12 meses puede garantizar una óptima y duradera protección frente a la hepatitis B.

En relación a las CCAA con inicio de vacunación en el postparto inmediato, conviene tener presente dos circunstancias: a) antes de realizar un cambio de estrategia eliminando la vacunación sistemática en el recién nacido, las CCAA deben asegurar alta cobertura de cribado prenatal y vacunación de todos los hijos de madres portadoras de hepatitis B (Ag HBs+) y b) en caso de administrar la primera dosis de HB a los dos meses de edad, deberá recomendarse la administración de una dosis de HB en las primeras 24 horas de vida a todo neonato de madre en la que no se haya realizado cribado de infección por VHB durante la gestación o en el parto, continuando con la vacunación en las edades propuestas en el calendario de vacunación.

VACUNACIÓN FRENTE A LA POLIOMIELITIS

La vacuna inactivada frente a la poliomyelitis (VPI) es altamente inmunógena independientemente del régimen de vacunación empleado. Se dispone de gran número de artículos que evalúan un esquema de 2, 4 y 12-18 meses. En uno de ellos, tras la segunda dosis, al menos el 96,4% alcanzaban títulos protectores de anticuerpos neutralizantes ($\geq 1:8$) frente a los tres tipos y se mantenían por encima del 90% en las determinaciones previas a la dosis de los 12 meses³¹. En otro realizado en los Estados Unidos entre 1980 y 1983, con un esquema de 2, 4 y 18 meses, el 99% de los vacunados presentaban títulos protectores frente a los tres tipos tras la segunda dosis, descendiendo al 97,6% antes de recibir la tercera³².

Respecto a la protección a largo plazo con un esquema de vacunación de dos dosis de vacuna en el primer año seguido de un primer recuerdo de 6 a 18 meses más tarde y de un segundo a los 6-7 años, más del 95% de los vacunados conservaban anticuerpos neutralizantes protectores 25 años más tarde³³.

Es importante destacar que España y Eslovenia son los únicos países de nuestro entorno que no administran una dosis de recuerdo por

encima de los dos años de vida³⁴. Todos los demás países administran dos o tres dosis en el primer año más y al menos una dosis de recuerdo entre los cuatro y seis años. Dada la inmunogenicidad de la vacuna y la situación epidemiológica actual, se desconoce si un esquema como el español garantizaría protección a largo plazo. En relación a este punto, destacados autores opinan que no puede asumirse que se dispondrá de una inmunidad a largo plazo cuando la última dosis de vacuna se recibe antes de los 24 meses de edad³⁴ y ello en el contexto que se prevé de seguir utilizando hasta el año 2019 la vacuna oral frente a la poliomielitis en varios países³⁵.

Se propone un esquema con una primovacuna de dos dosis en el primer año, un primer recuerdo a finales del mismo y un recuerdo tardío a los 6 años en forma de vacuna DTPa-VPI.

VACUNA FRENTE A *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* TIPO B

La protección frente a las bacterias capsuladas depende básicamente de tres elementos: los títulos de anticuerpos, la protección comunitaria y la memoria inmunológica. A la vista de la epidemiología de la enfermedad en los países de la Unión Europea hay que pensar que *H. influenzae* tipo b (Hib) circula escasamente entre la población. Ello es debido a las altas coberturas de vacunación alcanzadas en los últimos años, independientemente del esquema de vacunación utilizado, que originan elevados títulos de anticuerpos específicos anticapsulares capaces de disminuir el estado de portador nasofaríngeo y, por ende, la circulación bacteriana en la comunidad. Varios países europeos (Islandia, Noruega, Suecia, Finlandia, Dinamarca, Italia y Austria) utilizan un esquema de primovacuna con dos dosis en el primer año (3 y 5 meses) y un recuerdo precoz a los 11-12 meses. En el año 2012, la tasa media de notificación de enfermedad invasora por Hib en menores de cinco años en 16 países europeos fue de 0,19/100.000 y de los países que utili-

zan dos dosis en primovacuna solamente Finlandia superó esta tasa (3 casos y tasa de 0,99/100.000), mientras que fue inferior en Italia (3 casos y tasa de 0,11/100.000), en Noruega (0 casos) y en Suecia (1 caso y tasa de 0,18/100.000)³⁶.

Utilizando una vacuna pentavalente con el esquema 2, 4, 6 y 13 meses ó 3, 5 y 12 meses, la seroprotección a corto plazo (0,15 µg/ml) es similar, mientras que la primera pauta es significativamente inferior al valorar la protección a largo plazo (1 µg/ml). No obstante, tras la administración de la dosis de recuerdo la protección a corto y largo plazo es similar³⁷. El punto clave, por consiguiente, es la necesidad de la administración de la dosis de recuerdo, tal como se comprobó en el Reino Unido³⁸.

Respecto a las distintas pautas de vacunación, la OMS no se posiciona al valorar las pautas 2+1, 3+0 ó 3+1, recomendando que mientras que no se disponga de datos adicionales sobre los efectos relativos de diferentes esquemas de vacunación frente a Hib, la elección de los mismos vendrá determinada por las condiciones epidemiológicas y programáticas de cada país^{39,40}.

A la vista de lo expuesto, un esquema de vacunación 2+1 administrado a los 2, 4 y 11-12 meses puede mantener una situación epidemiológica similar a la disponible con una pauta 3+1, siempre que el recuerdo se administre precozmente en el segundo año de vida y se mantengan elevadas coberturas de vacunación al objeto de disponer de una robusta protección comunitaria.

VACUNACIÓN DEL NIÑO PREMATURO

Mención aparte merece la protección de los niños nacidos prematuramente con el esquema propuesto de vacunación. En relación a este punto el *Haut Conseil de la Santé Publique* de Francia ha emitido un informe en el que constata que con los datos epidemiológicos disponibles no parece justificado recomendar un esquema “reforzado” de vacuna-

Tabla 1
Calendario de vacunación del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud 2015 y propuesta de cambio para los antígenos incluidos en las vacunas hexavalentes

	0 meses	2 meses	4 meses	6 meses	11 meses	18 meses	6 años	14 años
Calendario actual	HB	DTPa/VPI/Hib/HB	DTPa/VPI/Hib	DTPa/VPI/Hib/HB		DTPa/VPI/Hib	dTPa	dT
Propuesta de cambio	HB*	DTPa/VPI/Hib/HB	DTPa/VPI/Hib/HB		DTPa/VPI/Hib/HB		DTPa/VPI	dT

*Pauta 0, 2, 4, 11 meses. Se administrará la pauta 2, 4 y 11 meses siempre que se asegure una alta cobertura de cribado prenatal de la mujer embarazada y la vacunación de hijos de madres portadoras de Ag HBs en las primeras 24 horas de vida junto con administración de inmunoglobulina HB.

ción en prematuros respecto de la protección frente a difteria, tétanos, poliomielitis, hepatitis B, tos ferina y frente a las infecciones invasoras por *H influenzae* tipo b⁴¹. Solamente Suiza, con pauta de vacunación de 2-4-6 meses, adopta un esquema acelerado de inmunización para los nacidos con menos de 33 semanas de gestación⁴².

Para los antígenos de difteria y de tétanos la prematuridad tiene un impacto marginal sobre la respuesta inmune^{43,44}. En cuanto a la tosferina, si bien se suele considerar la prematuridad como un factor de riesgo de gravedad, algunos estudios recientes no la asocian con un riesgo incrementado de fallecimientos⁴⁵ aunque sí con un aumento de ingresos en cuidados intensivos, especialmente en aquellos recién nacidos con gran prematuridad y durante los primeros meses de vida⁴⁶. No obstante, el *Haût Conseil de la Santé Publique* de Francia no considera que la administración de una dosis suplementaria de vacuna a los seis meses mejore la protección de los prematuros en el segundo semestre de vida⁴¹.

Aunque la respuesta inmune a la vacuna de la hepatitis B está reducida en los recién nacidos prematuros, tras recibir tres dosis se alcanzan títulos protectores en un porcentaje similar a los lactantes nacidos a término⁴⁷. La experiencia en países con esquemas 2+1 confirman la efectividad de la vacuna, independientemente de la edad gestacional⁴⁸. Un fenómeno similar al anterior se observa con la vacuna frente a la poliomielitis⁴⁹.

En relación a la vacuna frente a *H. influenzae* tipo b, tras una pauta de 2 y 4 meses el porcentaje de los recién nacidos prematuros con títulos protectores “a corto plazo” es significativamente inferior respecto de los naci-

dos a término, pero esta diferencia desaparece tras la administración de la dosis de recuerdo de los 12 meses⁵⁰.

Por lo tanto, no se recomienda, en general, la administración de una pauta de vacunación diferente en niños prematuros, utilizándose la pauta de vacunación del calendario de vacunación.

PROPUESTA DE UN NUEVO CALENDARIO DE VACUNACIÓN

Tras la evaluación de los programas de vacunación en España y los países de nuestro entorno y una revisión de la evidencia científica de la protección de las diferentes pautas de vacunación, desde la Ponencia de Vacunas se proponen las siguientes recomendaciones con respecto a los programas de vacunación frente a difteria, tétanos, tosferina, poliomielitis, infección por *H. influenzae* tipo b y hepatitis B (tabla 1):

1. Incorporar el esquema de vacunación 2+1 a los 2, 4 y 11 meses de edad con vacunas que contengan los antígenos DTPa/VPI/Hib/HB.
2. Administrar una dosis de recuerdo de DTPa de alta carga y de VPI a los 6 años de edad y una dosis de recuerdo de Td a los 14 años de edad.
3. Mantener la dosis de vacuna de hepatitis B al nacimiento en las CCAA mientras no se disponga de alta cobertura en el cribado prenatal en las mujeres embarazadas, además de alta cobertura en la inmunoprofilaxis activa y pasiva en hijos de madres portadoras. Estos niños recibirán, además, la pauta de vacunación completa a los 2, 4 y 12 meses.

4. Mantener el programa de inmunoprofilaxis activa y pasiva (vacuna e inmunoglobulina HB) en todos los hijos de madres portadoras.

CONCLUSIÓN

Para algunos antígenos el actual esquema de vacunación está basado en experiencias de los años setenta y en un contexto de elevada prevalencia de enfermedades prevenibles mediante vacunación. Esta propuesta simplifica el actual esquema de vacunación infantil, conlleva un menor número de pinchazos, lo que facilita la aceptación de padres y sanitarios, puede ahorrar costes y, por último, podría suponer un paso adelante hacia la consecución de un calendario unificado para todas las comunidades autónomas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Limia-Sánchez A, Andreu-Román MM, Torres de Mier MV, Navarro-Alonso JA, en nombre del Grupo de Trabajo de Revisión del Calendario de Vacunación, 2015. Un nuevo calendario de vacunación para España, 2016 (Parte 1). Rev Esp Salud Pública. 2016; vol 90: x de febrero.
2. European Centre for Disease Prevention and Control. Scientific Panel on Childhood Immunisation Schedule: Diphtheria-tetanus-pertussis vaccination. ECDC Guidance. October 2008. Disponible en: http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0911_GUI_Scientific_Panel_on_Childhood_Immunisation_DTP.pdf [citado en octubre de 2015].
3. European Centre for Disease Prevention and Control. A case of diphtheria in Spain. Rapid Risk Assessment. 15 June 2015. Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/diphtheria-spain-rapid-risk-assessment-june-2015.pdf>. [citado en octubre de 2015].
4. Wagner K, White J, Crowcroft N, De Martin S, Mann G, Efstratiou A. Diphtheria in the United Kingdom, 1986-2008: the increasing role of *Corynebacterium ulcerans*. Epidemiol Infect 2010; 138: 1519-1530.
5. World Health Organization. Report from the SAGE Working Group on Pertussis vaccines. 26-27 August 2014 Meeting. Geneva, Switzerland. Disponible en: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/april/1_Pertussis_report_final.pdf?ua=1 [citado en octubre de 2015].
6. Beeler Assay G. Tdap vaccination to prevent pertussis in infants: a decision and cost-effectiveness analysis. ACIP Meeting Minutes. June 22, 2011.
7. Grupo de Trabajo Tosferina 2012 de la Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones. Revisión del programa de vacunación frente a tosferina en España. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2013. Disponible en: <http://www.mssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/TosFerina.pdf> [citado en octubre de 2015].
8. Dirección General de Salud Pública. Conselleria de Sanidad. Generalitat Valenciana. Vacunación de las embarazadas frente a la tosferina en la Comunidad Valenciana. Diciembre 2014. Disponible en: http://portalcecoa.es/output/files/VAC_EMBARAZADAS_FRENTE_TOS_FERINA_CCVV.pdf. [citado en octubre de 2015].
9. Programa de vacunacions. Vacunació de les dones embarassades contra la tosferina a Catalunya. Agència de Salut Pública de Catalunya. Gener 2014. Disponible en: http://canalsalut.gencat.cat/web/.content/home_canal_salut/professionals/temes_de_salut/vacunacions/documents/arxiu/vac_tos_ferina_embarassades_170114.pdf [citado en octubre de 2015].
10. Campbell H, Amirthalingam G, Andrews N, Fry N, George R, Harrison T et al. Accelerating control of pertussis in England and Wales. Emerg Infect. Dis 2012; 18:38-47.
11. Quinn H, Snelling T, Macartney C, McIntyre P. Duration of protection after first dose of acellular pertussis vaccine in infants. Pediatrics. 2014; 133: e513-e519.
12. Zamir Ch, Dahan D, Shoob H. Pertussis in infants under one year old: risk markers and vaccination status-A case-control study. Vaccine. 2015; 33: 2073-2078.
13. Juretzko P, von Kries R, Hermann M, Wirsing von König C, Weil J, Giani G. Effectiveness of acellular pertussis vaccine assessed by hospital-based active surveillance in Germany. Clin Infect Dis. 2002; 35: 162-167.
14. World Health Organization. Report from the SAGE Working Group on Pertussis vaccines. 26-27 August 2014 Meeting. Geneva, Switzerland. Disponible en: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/april/1_Pertussis_report_final.pdf?ua=1. [citado en octubre 2015].
15. Nilsson L, Lepp T, von Segebaden K, Hallander H, Gustafsson L. Pertussis vaccination in infancy lowers the incidence of pertussis disease and the rate of hospitalizations after one and two doses: Analyses of 10 years of pertussis surveillance. Vaccine. 2012; 30: 3239-3247

16. Staten Serum Institute. Whooping cough 2014. EPI-NEWS 2015; 18.
17. Muñoz F *et al.* Safety and immunogenicity of tetanus diphtheria and acellular pertussis immunization during pregnancy in mothers and infants. *JAMA*. 2014; 311: 1760-1767.
18. Hardy-Fairbanks A, *et al.* Immune response in infants whose mothers received Tdap vaccine during pregnancy. *Pediatr Infect Dis J*. 2013; 32: 1257-1260.
19. Ladhani Sh, Andrews N, Southern J, Jones Ch, Amirthalingam G, Waight P *et al.* Antibody responses after primary immunization in infants born to women receiving a pertussis-containing vaccine during pregnancy: single arm observational study with a historical comparator. *Clin Infect Dis*. 2015;61:1637-1644
20. Maertens K, Nadege Caboré R, Huygen K, Hens N, Van Damme P *et al.* Pertussis vaccination during pregnancy in Belgium: results of a prospective controlled cohort study. *Vaccine*. 2016;34:142-150
21. Higgs R, Higgins S, Ross P, Mills K. Immunity to the respiratory pathogen *Bordetella pertussis*. *Mucosal Immunol*. 2012;5:485-500
22. Haut Conseil de la Santé Publique. Simplification du calendrier vaccinal. Rapport. 21 décembre 2012. Disponible en: <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=320> [citado en octubre de 2015].
23. Domenech de Cellés M, Magpantay F, King A, Rohani P. The pertussis enigma: reconciling epidemiology, immunology and evolution. *Proc R Soc B*. 2016 ;283 :20152309
24. Rigo Medrano M, Mendoza-García J, Gimeno-Gascón A, Roda-Ramón J, Cremades-bernabeu I, Antequera-Rodríguez P *et al.* Vacunas acelulares (DTPa/dTpa) contra la tosferina: duración de la protección. *Enf Infecc Microbiol Clin*. 2016 ;34 :23-28
25. FitzSimmons D, Hendrickx G, Vorsters A. Hepatitis B vaccination: a completed schedule enough to control HBV lifelong? *Vaccine*. 2013; 31: 584-590.
26. Schillie S, Murphy T. Seroprotection after recombinant hepatitis B vaccination among newborn infants: a review. *Vaccine*. 2013; 31: 2506-2516.
27. Dentinger C, McMahon B, Butler J, Dunaway Ch, Zanin C, Bulkow L *et al.* Persistence of antibody to hepatitis B and protection from disease among Alaska natives immunized at birth. *Pediatr Infect Dis J*. 2005; 24: 786-792.
28. Middleman A, Baker C, Kozinetz C, Kamili S, Nguyen C, Hu J *et al.* Duration of protection after infant hepatitis B vaccination series. *Pediatrics* 2014; 133: e1500.
29. Schömberger K, Riedel Ch, Rückinger S, Mansmann U, Jilg W, von Kries R. Determinants of long-term protection after hepatitis B vaccination in infancy: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2013; 32: 307-313.
30. Van der Sande, McMahon B, Roznovsky L, Leroux-Roels G. Viral Hepatitis Prevention Board. Factors influencing long-term protection. *Viral Hepatitis*. 2012; 20: 2
31. Faden H, Modlin J, Thoms M, McBean A, Ferdom M, Ogra P. Comparative evaluation of immunization with live attenuated and enhanced-potency inactivated trivalent poliovirus vaccines in childhood: systemic and local immune responses. *J Infect Dis* 1990; 162: 1291-1297.
32. McBean M, Thoms M, Albrecht P, Cuthie J, Bernier R. Serologic response to oral polio vaccine and enhanced-potency inactivated polio vaccines. *Am J Epidemiol* 1988; 128: 15-28.
33. Bottiger M. A study of the sero-immunity that has protected the Swedish population against poliomyelitis for 25 years. *Scand J Infect Dis* 1987; 19: 595-601.
34. Rennels M. Need for polio boosters after age two years. *Vaccine* 2009; 27: 179-181.
35. Global Polio Eradication Initiative. Planning for IPV introduction. Frequently asked questions. March 2014. Disponible en: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/8_Planning_for_IPV_Introduction_FAQs.pdf?ua=1. [citado en octubre de 2015].
36. Centers for Disease Prevention and Control. Surveillance of invasive bacterial diseases in Europe, 2012. Stockholm: ECDC;2015. Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Surveillance%20of%20IBD%20in%20Europe%202012.pdf>. [citado en octubre de 2015].
37. Carlsson R, Claesson B, Selstam U, Fagerlund E, Gransström M, Blondeau Ch *et al.* Safety and immunogenicity of a combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated polio vaccine-Haemophilus influenzae type b vaccine administered at 2-4-6-13 or 3-5-12 months of age. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 1026-1033.
38. McVernon J, Mitchison N, Moxon R. T helper cells and efficacy of Haemophilus influenzae type b conjugate vaccination. *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 40-43.
39. World Health Organization. Haemophilus influenzae type b vaccination. Position Paper-July 2013. *Wkly Epidemiol Rec* 2013; 88: 413-428.
40. Abramson J. What are the optimal schedules for Hib vaccines for children living in different epidemiological settings. SAGE Meeting on April 2013. Disponible en: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2013/april/4_Hib_SAGE_Apr_2013_conclusions_J_Abramson.pdf [citado en octubre de 2015].

41. Haut Conseil de la santé publique. AVIS relatif à la vaccination contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche acellulaire, la poliomyélite, les infections à *Haemophilus influenzae* b, et l'hépatite B des prématures. 22 mai 2015.
42. Confederation Suisse. Office Fédéral de la Santé Publique. Adaptation des recommandations de vaccination contre la coqueluche: pour les adolescents, les nourrissons fréquentant une structure d'accueil collectif et les femmes enceintes. Bulletin 9/2013.
43. Omeñaca F, García Sicilia J, García Corbeira, Boceta R, Romero A, López G, et al. Response to preterm newborns to immunization with a hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated polio and *Haemophilus influenzae* type b vaccine: first experiences and solutions to a serious and sensitive issue. *Pediatrics*. 2005; 116: 1292-1298.
44. Omeñaca F, García Sicilia J, Boceta R, Sistiaga Hernando A, García Corbeira P. Antibody persistence and booster vaccination during the second and fifth years of life in a cohort of children who were born prematurely. *Pediatr Infect Dis J*. 2007; 26: 824-829.
45. Berger J, Carcillo J, Shanley T, Wessel D, Clark A, Holubkov R, et al. Critical pertussis illness in children: a multicenter prospective cohort study. *Pediatr Crit Care Med*. 2013; 14: 356-365.
46. Marshall H, Clarke M, Rasiah K, Richmond P, Buttery J, Reynolds G, et al. Predictors of disease severity in children hospitalized for pertussis during an epidemic. *Pediatr Infect Dis J*. 2015; 34: 339-345.
47. Belloni C, Chirico G, Pistorio A, Orsolini P, Tinelli C, Rondini G. Immunogenicity of hepatitis B vaccine in term and preterm infants. *Acta Paediatr*. 1998; 87: 336-338.
48. Bonnani P, Pesavento G, Bechini A, Tiscione E, Mannelli F, Benucci C, et al. Impact of universal vaccination programmes on the epidemiology of hepatitis B: 10 years of experience in Italy. *Vaccine*. 2003; 21: 685-691.
49. Adenyi-Jones S, Faden H, Ferdon M, Kwong M, Ogra P. Systemic and local immune responses to enhanced-potency inactivated poliovirus vaccine in premature and term infants. *J Pediatr*. 1992; 120: 686-689.
50. Kristensen K, Gyhrs A, Lausen B, Barington T, Heilmann C. Antibody response to *Haemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide conjugated to tetanus toxoid in preterm infants. *Pediatr Infect Dis J*. 1996; 15: 525-529.