

# Vacunas combinadas

Fernando A. Moraga Llop<sup>a</sup> y Josep Marès Bermúdez<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Área Pediátrica. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona. España.

<sup>b</sup>Institut Pediàtric Marès-Riera. Blanes. Girona. España.

Las vacunas combinadas son las que contienen antígenos que pertenecen a 2 o más microorganismos; se conocen hace ya 60 años, desde que en 1948 se autorizó la vacuna DTP. La disponibilidad de vacunas combinadas facilita aumentar el número de antígenos en los calendarios de inmunizaciones sistemáticas, con un menor número de inyecciones y una mayor aceptación por parte del personal sanitario y de la población, y permite obtener mejores coberturas vacunales. A pesar del importante aumento del número de vacunas sistemáticas administradas a los niños (en los últimos 100 años se ha pasado de 1 a 14 vacunas), la cantidad de componentes antigénicos no sólo no ha aumentado, sino que ha disminuido (de 200 en 1903, a 130 en 2007), al obtenerse vacunas cada vez más purificadas. El aumento creciente del número de vacunas en los calendarios de inmunizaciones en los últimos años ha hecho progresar la investigación y el desarrollo de vacunas combinadas. A partir de la vacuna trivalente DTP, en las formas DTPe y DTPa, se han desarrollado 2 grupos de vacunas combinadas, y en la actualidad se dispone de tetravalentes, pentavalentes y una hexavalente con DTPa. Hay un tercer grupo de vacunas combinadas en cuya composición no está la vacuna DTP. Finalmente, hay que destacar una vacuna heptavalente, en la que se añade a una de las pentavalentes (DTPe-HB-Hib) las vacunas conjugadas para el meningococo A y C; esta vacuna se ha presentado en marzo de 2007 a la Agencia Europea de Medicamentos para los países del «cinturón de la meningitis».

**Palabras clave:** Vacunas combinadas. Coadministración de vacunas. Calendarios vacunales. Vacunas combinadas con DTP. Vacuna hexavalente. Vacuna heptavalente. Vacunas combinadas sin DTP.

Combined vaccines

**Combined vaccines contain antigens belonging to two or more microorganisms; these vaccines have existed for the last 60 years, ever since the diphtheria-tetanus-pertussis (DTP) vaccine was authorized in 1948. The availability of**

combined vaccines helps to increase the number of antigens in immunization schedules, with a lower number of injections and greater acceptance by health workers and the general population. Furthermore, these vaccines improve vaccination coverage. Despite the substantial increase in the number of systematic vaccines administered to children (increasing in the last 100 years from 1 to 14 vaccines), the quantity of antigenic components has not only not increased but has actually decreased (from 200 in 1903 to 130 in 2007) due to the availability of increasingly purified vaccines. The upward trend in the number of vaccine immunization schedules in the last few years has stimulated research and development into combined vaccines. Based on the trivalent DTP vaccine, either whole-cell DTP or DTaP, two groups of combined vaccines have been developed and tetravalent, pentavalent and hexavalent forms are currently available with DTPa. There is a third group of combined vaccines that does not contain the DTP vaccine. Finally, there is a heptavalent vaccine in which the conjugate vaccines for meningococcus A and C are added to one of the pentavalent vaccines (whole cell DTP-HB-Hib); this vaccine was presented in March 2007 to the European Medicines Agency for countries in the meningitis belt.

**Key words:** Combined vaccines. Vaccine coadministration. Vaccination calendars. Combined vaccines with DTP. Hexavalent vaccine. Heptavalent vaccine. Combined vaccines without DTP.

*«Las vacunas combinadas evitan dolor y angustia emocional a los niños y también a los padres»*

## Vacunas combinadas: concepto, composición y calendarios

Se define como «vacuna combinada» la que contiene antígenos que pertenecen a 2 o más microorganismos (vacuna combinada propiamente dicha), como la vacuna DTP, que incluye componentes antigénicos de *Corynebacterium diphtheriae* (vacuna antidiféptica, D), *Clostridium tetani* (vacuna antitetánica, T) y *Bordetella pertussis* (vacuna antitos ferina, P). También se consideran vacunas combinadas en sentido amplio de la palabra las que contienen antígenos de 2 o más serogrupos o serotipos de un único microorganismo, como la vacuna antineumocócica conju-

Correspondencia: Dr. F.A. Moraga Llop.  
Doctor Roux, 103, ático. 08017 Barcelona. España.  
Correo electrónico: fmoraga@acmcb.es

gada heptavalente (polisacáridos capsulares de 7 serotipos de *Streptococcus pneumoniae*). Las primeras son las que, en general, se consideran cuando se aplica el término de vacuna combinada, y a ellas nos referiremos en esta revisión.

Un concepto diferente es el de «vacunas simultáneas», que son las que se administran al mismo tiempo, en jeringas diferentes y en lugares anatómicos distintos, es decir, la coadministración de vacunas. A los 2 meses de edad, por ejemplo, se coadministran o inyectan simultáneamente la vacuna combinada hexavalente y la antimeningocócica C conjugada, en 9 comunidades autónomas (datos comprobados en mayo de 2007). La utilización de vacunas combinadas y la coadministración de vacunas favorecen el cumplimiento de los calendarios vacunales actuales, que incluyen un elevado número de antígenos.

Las vacunas combinadas se conocen hace ya 60 años, desde que en 1948 se autorizó la vacuna DTP. A partir de esta vacuna triple bacteriana o trivalente, en su forma con vacuna de *B. pertussis* de célula entera o de pared completa (DTPe) o con componentes antigénicos de *B. pertussis* (vacuna acelular, DTPa), se han desarrollado nuevas combinadas, que han culminado en la hexavalente (DTPa-VPI-HB-Hib). La vacuna triple vírica (sarampión, rubéola y parotiditis) fue la segunda combinada comercializada. Desde 1993 hasta junio de 2007 se han comercializado en España 23 nuevas vacunas, 10 de ellas (43,5%) corresponden a vacunas combinadas propiamente dichas (tabla 1)<sup>1</sup>.

Las vacunas combinadas se pueden obtener durante el proceso de fabricación y se presentan como una suspensión inyectable, o reconstituirse antes de su administración. Por ejemplo, una especialidad farmacéutica que contiene una vacuna frente a *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) en forma de polvo liofilizado, se mezcla con una suspensión inyectable que incluye la vacuna DTPa, y se constituye la tetravalente DTPa-Hib. La reconstitución también puede hacerse a través de una jeringa de doble cámara, que tiene diferentes componentes vacunales. Una tercera forma de obtener una vacuna combinada es mediante la mezcla de 2 especialidades farmacéuticas en la misma jeringa antes de su administración, pero sólo si está autorizada en la ficha técnica de los 2 preparados: Tritanrix-HepB<sup>®</sup>, una vacuna DTPe-HB, se mezcla con Hibrix<sup>®</sup>, una vacuna anti-Hib, formando una combinada pentavalente (DTPe-HB+Hib)<sup>2</sup>.

Cuando se determinan los componentes que debe contener una vacuna combinada hay que considerar varios factores: la epidemiología y el calendario vacunal del área geográfica de aplicación, la disponibilidad y la compatibilidad de los antígenos vacunales, y la seguridad, la inmu-

nogenicidad y la eficacia de la vacuna. En el diseño de la hexavalente se ha tenido en cuenta la inclusión de 6 vacunas (frente a difteria, tétanos, tos ferina [acelular], poliomielitis [inactivada], hepatitis B y Hib) de las 7 u 8 vacunas (con la antimeningocócica C conjugada o, además, con la antineumocócica conjugada heptavalente) del calendario de inmunizaciones sistemáticas en el primer año de vida de muchos países europeos. La vacuna hexavalente tiene una inmunogenicidad similar a la que originan sus componentes cuando se administran por separado y el perfil de seguridad es comparable al del componente más reactógeno. Desde finales del año 2000, la hexavalente es la vacuna combinada de elección en la primovacuna, en los primeros meses de vida.

Previamente a la hexavalente, después de la comercialización de la vacuna anti-Hib en España en 1994, se utilizaron las tetravalentes, primero la DTPe-Hib y luego la DTPa-Hib. La incorporación de la vacuna de la hepatitis B en el calendario llevó a la utilización de una vacuna pentavalente, la DTPe-HB+Hib, obtenida por la mezcla de 2 especialidades farmacéuticas. A partir de la vacuna combinada DTPa-Hib, se generó otra vacuna pentavalente, la DTPa-VPI-Hib, y con la inclusión del componente hepatitis B, se obtuvo la vacuna hexavalente (DTPa-VPI-HB-Hib) con la que se logran tasas de seroconversión entre el 95 y el 100% para los 10 antígenos que contiene (D, T, 3 Pa [toxina pertúsica, hemaglutinina filamentosa, pertactina], 3 polio [serotipos 1, 2 y 3], HB e Hib)<sup>3</sup>. Desde el calendario 2004, con el cambio de la vacuna antipoliomielítica oral por la parenteral, se ha implementado la pentavalente DTPa-VPI-Hib coadministrada con la HB, o mejor, como se hace ya en 9 comunidades autónomas, la hexavalente.

La disponibilidad de vacunas combinadas facilita aumentar los antígenos en los calendarios de inmunizaciones sistemáticas, con un menor número de inyecciones y una mayor aceptación por parte del personal sanitario y de la población, y permite obtener mejores coberturas vacunales. En España, en los últimos 100 años, se ha pasado de la obligatoriedad en 1903 de una vacuna, la antivariólica, a la recomendación del calendario de la Asociación Española de Pediatría (AEP) para el año 2007 de 13 inmunizaciones (14 en algunas comunidades autónomas por la inclusión de la vacuna de la hepatitis A) (tabla 2). Si no hubiese vacunas combinadas, se necesitarían teóricamente 34 pinchazos en los 2 primeros años de vida (36 en Ceuta y Melilla por las dosis de hepatitis A), y son suficientes sólo 13 inyecciones (15 en Ceuta y Melilla) con la utilización de 3 vacunas combinadas, la hexavalente, la pentavalente y la triple vírica (tabla 3; fig. 1)<sup>4</sup>. En las comunidades

TABLA 1. Vacunas combinadas comercializadas en España (1993-2007)

dT
DTPe-HB
HA-HB
DTPe-Hib
DTPa
DTPa-Hib
DTPa-HB
DTPa-VPI-Hib
DTPa-VPI-HB-Hib
dTpa

TABLA 2. Calendarios de inmunizaciones en España (1903-2007)

Año	N.º de vacunas en < 16 años
1903	1
Años cuarenta	2
Años sesenta	5
Años setenta	5
Años ochenta	7
Años noventa	9
2007	13 <sup>a</sup> -14 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Calendario de la Asociación Española de Pediatría 2007.

<sup>b</sup>En el calendario 2007 de Ceuta, Melilla y Cataluña está incluida además la vacuna de la hepatitis A. Actualizada de Moraga Llop<sup>1</sup>.

donde se administra la primera dosis de vacuna de la hepatitis B al nacer y la segunda al cabo de 1 mes, y en Ceuta y Melilla con las 2 dosis de hepatitis A, el número de inyecciones es mayor. Además, con la coadministración de los preparados vacunales disponibles, son suficientes sólo 4-5 actos vacunales en este período.

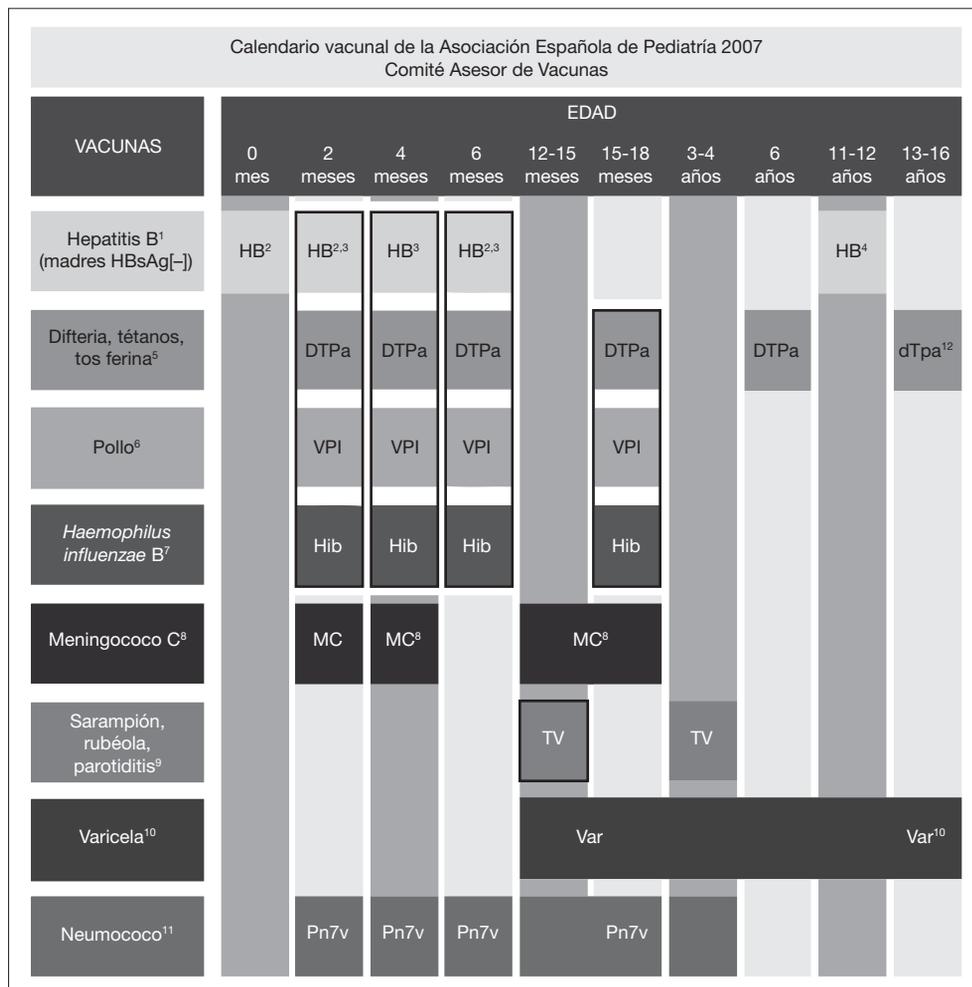
En la tabla 4 también puede observarse como a pesar del importante aumento del número de vacunas sistemáticas administradas a los niños, la cantidad de componentes antigénicos no sólo no ha aumentado, sino que ha disminuido (de 200 a 126-130), al obtenerse vacunas cada vez más purificadas<sup>5</sup>. En los años noventa había una diferencia

importante entre comunidades en relación con la carga antigénica recibida por los niños, ya que había algunas que utilizaban la vacuna Pe (compuesta por una suspensión de *B. pertussis*, de todo el microorganismo) y otras que ya habían incorporado la Pa, que es una vacuna tricomponente, es decir, de sólo 3 antígenos de *B. pertussis* (toxina pertúsica, hemaglutinina filamentosa y pertactina), con una manifiesta menor carga antigénica. El sistema inmunitario del niño no se «sobrecarga» como creen algunos padres; además, no hay evidencia de que la adición de más antígenos a una vacuna combinada incremente la carga del sistema inmune. Offit et al<sup>6</sup> han demostrado que el sistema inmunitario del lactante responde a vacunas concretas, a vacunas combinadas y, en general, a un gran número de antígenos, sin «agotamiento», ni sobrecarga de éste. Los lactantes tienen un número suficiente de linfocitos B circulantes para poder sintetizar anticuerpos en un momento determinado frente a unas 10.000 vacunas. Por tanto, el programa de vacunación sólo «usa» el 0,1% de la capacidad inmunitaria del niño. Estas vacunas también inducen memoria inmunitaria, lo que incrementa la capacidad del sistema inmunitario frente a las infecciones. Estos hechos deben ayudar a disminuir las inquietudes de los padres y los profesionales sanitarios, que han expresado preocupación acerca de lo que consideran un excesivo número de vacunas recomendadas y de vacunas combinadas.

**TABLA 3. Calendarios de inmunizaciones en España y número de inyecciones en niños menores de 2 años (1903-2007)**

Año	N.º de inyecciones en < 2 años		N.º de VC utilizadas
	Sin VC	Con VC	
1903	1	—	—
Años cuarenta	4	—	—
Años sesenta	10	4	1
Años setenta	9	3	1
Años ochenta	14-15	5	2
Años noventa	22	5-6/8	3/2
2007	34	13	3

VC: vacunas combinadas.



**Figura 1.** Las 3 vacunas combinadas (recuadro) en el calendario de la Asociación Española de Pediatría, en niños menores de 2 años. Las explicaciones referentes a cada vacuna del calendario se pueden encontrar en Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría<sup>4</sup>.

TABLA 4. Evolución de la carga antigénica en los calendarios de inmunizaciones en España (1903-2007)

Año	N.º de vacunas en < 16 años	N.º de antígenos vacunales (proteínas/polisacáridos)
1903	1	200
Años cuarenta	2	201
Años sesenta	5	3.217 (con Pe)
Años setenta	5	3.022
Años ochenta	7	3.041
Años noventa	9	3.044 con Pe / 47 con Pa
2007	13-14	126-130

Pa: vacuna acelular de la tos ferina (en España sólo se dispone de una vacuna tricomponente); Pe: vacuna antitos ferina de célula entera. Actualizada de Moraga Llop<sup>5</sup>.

## Ventajas e inconvenientes de las vacunas combinadas

La principal ventaja de las vacunas combinadas es que previenen un mayor número de enfermedades con un único preparado. Como consecuencia de ello, se favorece el cumplimiento del calendario de inmunizaciones y aumentan las coberturas vacunales. Estas vacunas tienen mayor aceptación tanto por parte del personal sanitario como de la población en general, y al disminuir el número de inyecciones, proporcionan un mayor bienestar al individuo. Además, su uso simplifica el manejo, el transporte y el almacenamiento en los centros de vacunación, permite reducir el número de visitas y favorece la armonización de los calendarios y la introducción de nuevas vacunas<sup>2</sup>.

Los inconvenientes de las vacunas combinadas son la interferencia antigénica entre algunos de sus componentes, lo que da lugar a una disminución de la respuesta serológica, que no equivale siempre a una menor eficacia y efectividad clínicas. La valoración de la reactogenicidad es compleja, ya que las reacciones adversas son más difíciles de atribuir a cada uno de sus componentes, la variabilidad del contenido de los lotes es más grande por su múltiple composición, y el coste directo de la vacuna combinada es superior al de las vacunas que contiene, aunque el coste indirecto disminuye al requerir un menor número de visitas y de personal, y menos gasto de material y almacenamiento.

La menor inmunogenicidad del componente Hib cuando se combina con la vacuna DTPa, expresada en medias geométricas del título de anticuerpos (GMT) anti-PRP (polirribosil-ribitol-fosfato, que es el polisacárido capsular del Hib), inferiores a las que se obtienen con la administración de las 2 vacunas por separado —aunque son superiores a la concentración que se considera protectora—, es una de las interferencias antigénicas más constantes y relevantes en las vacunas combinadas. Sin embargo, la memoria inmunitaria que inducen las vacunas conjugadas (como la del Hib)<sup>7</sup>, y la inmunidad mucosal que también proporcionan —lo cual origina una disminución del estado de portador y genera inmunidad de grupo, fenómenos que no ocurren con las vacunas no conjugadas—, explican que la eficacia de las vacunas que contienen la DTPa-Hib se mantenga adecuadamente y, por tanto, esta interferencia no tenga repercusión clínica. Tras el uso extendido y masivo en Europa de las vacunas combinadas con DTPa-Hib y por los datos de seguimiento disponibles actualmente, se

puede confirmar su alta efectividad (> 96%) frente a la enfermedad invasiva por Hib, en los niños que han completado la primovacuna, y que se mantiene tras la dosis de recuerdo<sup>8,9</sup>.

Después de la administración de 4 dosis de vacuna DTP, el 95-100% de los sujetos presenta tasas de anticuerpos protectores para la difteria y el tétanos, con una eficacia superior al 90%. Esta inmunidad adquirida, se mantiene elevada durante 5 años, y disminuye progresivamente hasta 10 años, razón por la que son necesarias dosis de recuerdo. En cuanto al compuesto de la tos ferina, se considera que la inmunogenicidad y la eficacia con las acelulares son similares a las de célula entera, aunque hay diferencias según el número de componentes antigénicos. Así, las vacunas con 3 o más componentes antigénicos acelulares proporcionan tasas de eficacia protectora entre el 80 y el 84%, superiores a las monocomponentes o bicomponentes con tasas entre el 67 y el 70%<sup>10</sup>.

Las vacunas dT y dTpa utilizadas como dosis de recuerdo ofrecen también tasas de anticuerpos similares para la difteria y el tétanos, superiores al 95%. La dTpa induce una respuesta vacunal superior al 90% para la tos ferina con una eficacia protectora del 78%. La inmunidad frente a la difteria y el tétanos decrece con el tiempo y se precisa una dosis de recuerdo cada 10 años<sup>10</sup>; para el componente pa se recomienda una dosis de dTpa en la adolescencia y, por el momento, una dosis que sustituye a la primera de dT para administrar en los adultos de 19-64 años<sup>11</sup>.

La combinación de antígenos es un procedimiento complejo que requiere grandes esfuerzos en la fabricación e investigación para determinar los efectos sobre la inmunogenicidad, la reactogenicidad y la seguridad: la nueva vacuna combinada debe evaluarse. Se han observado fenómenos de interferencia por competencia entre los antígenos en algunos casos, fenómenos de supresión cuando se utiliza la misma proteína transportadora en vacunas conjugadas y fenómenos de inducción de interferón entre vacunas de virus vivos, y uno inhibe la replicación del otro. También hay fenómenos de interferencia química con los conservantes y adyuvantes (tiomersal, sales de aluminio, etc.) que afectan la inmunogenicidad y la estabilidad vacunal. Por estas razones, se requieren ensayos clínicos que comparen la inmunogenicidad, la reactogenicidad y la seguridad de las vacunas combinadas antes de su comercialización definitiva y, además, ya que en los estudios el número de individuos es limitado, debe realizarse un seguimiento poscomercialización tras su aplicación a un número elevado de individuos, para detectar posibles reacciones adversas no observadas en los ensayos clínicos. En resumen, las vacunas combinadas deben cumplir los mismos estándares de seguridad y eficacia que las vacunas que contienen cuando éstas se administran por separado.

## Clasificación de las vacunas combinadas

El aumento creciente del número de vacunas en los calendarios de inmunizaciones sistemáticas en los últimos años ha hecho progresar la investigación y el desarrollo de las vacunas combinadas. A partir de la vacuna trivalente DTP, en las formas DTPe y DTPa, se han desarrollado 2 grupos de vacunas combinadas y, en la actualidad, se dis-

pone de vacunas tetravalentes, pentavalentes y una hexavalente con DTPa. Las vacunas combinadas con DTPa, que han culminado en una hexavalente (fig. 2), han sustituido a las vacunas con DTPE en los países desarrollados. También hay un grupo de vacunas combinadas en cuya composición no forma parte la DTP (tabla 5).

Una vacuna heptavalente, en la que se han añadido a una de las pentavalentes (DTPe-HB-Hib) las vacunas conjugadas para el meningococo A y C (Glorix, GlaxoSmithKline), se ha presentado en marzo de 2007 a la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), para los países del cinturón de la meningitis. Esta vacuna sustituirá a la pentavalente (DTPe-HB-Hib) que ya se administra a muchos niños en estos países. El desarrollo de esta vacuna asciende a 400 millones de dólares y será comercializada en África, a precios muy por debajo de su valor real<sup>12</sup>. Hace unos años (2004) el mismo laboratorio fabricó una vacuna antimeningocócica trivalente no conjugada (ACW135) de bajo coste, para la población de Burkina Faso, ante la presencia de un brote importante, con una elevada letalidad, de enfermedad meningocócica por el serogrupo W135.

## Vacunas combinadas con DTP

La vacuna DTP fue la primera vacuna combinada comercializada, y se introdujo en los calendarios de vacunaciones sistemáticas en todo el mundo para el control de estas 3 enfermedades. Desde su composición original, se han ido realizando modificaciones en la cantidad y el tipo de antígeno utilizado hasta llegar a las formulaciones actuales. Se combinan los antígenos siguientes: toxoide diftérico tipo infantil (D) o toxoide diftérico tipo adulto (d); toxoide tetánico (T); vacuna de células enteras de *B. pertussis* (Pe) o de componentes antigénicos de ésta (vacuna acelular), a dosis pediátricas (Pa) o de baja carga para el adolescente y el adulto (pa).

La vacuna DTPe ha sido ampliamente utilizada en la primovacuna en el primer año de vida y en la dosis de

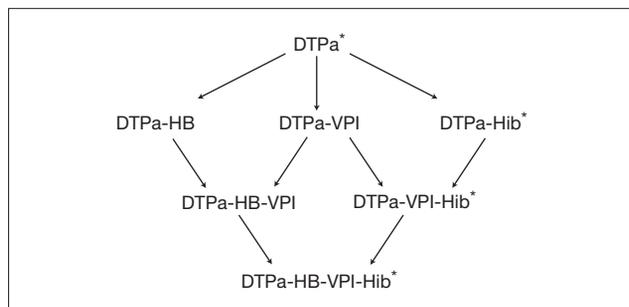


Figura 2. Vacunas combinadas con DTPa. \*Comercializada en España.

TABLA 5. Vacunas combinadas sin DTP

Triple vírica*
Hepatitis A + B*
Tetra vírica
Hepatitis A + fiebre tifoidea
HB-Hib
Hib-MCC

\*Comercializada en España.

recuerdo en el segundo año. Antes de la comercialización de las vacunas acelulares de la tos ferina, y debido a la reactogenicidad del componente Pe, la quinta dosis de recuerdo entre 4 y 6 años se administró, durante años, en forma de vacuna DT, y a niños a partir de 7 años, adolescentes y adultos, como vacuna dT. La disponibilidad de vacunas acelulares con inmunogenicidad y eficacia similares a las de células enteras, pero con una reactogenicidad menor, tanto en intensidad como en frecuencia, ha llevado a recomendar la sustitución de la DTPe por la DTPa en la mayoría de países desarrollados, y es probable que las vacunas de células enteras desaparezcan del mercado en los próximos años y sólo se apliquen, debido a su menor coste, en algunas regiones del mundo. Además, las vacunas acelulares han mejorado la efectividad de la vacunación, al incluirse de forma sistemática la dosis de recuerdo con DTPa a los 3-6 años, y permitir la posibilidad de revacunar a niños a partir de 7 años, a adolescentes y adultos con la vacuna dTpa en sustitución de la dT. La vacuna dTpa no está autorizada, por el momento, en la primovacuna, aunque sí está indicada como dosis de recuerdo cuando se ha de hacer la profilaxis de una herida tetanígena.

## Vacuna combinada hexavalente

Las vacunas hexavalentes Hexavac® (Sanofi Pasteur MSD) e Infanrix® hexa (GlaxoSmithKline) fueron autorizadas el 23 de octubre de 2000 por la Comisión Europea, previa valoración por la EMA siguiendo el procedimiento centralizado<sup>13,14</sup>. Las hexavalentes contienen: a) una vacuna DTPa, de 2-3 antígenos de *B. pertussis*, según la especialidad farmacéutica (Hexavac® e Infanrix® hexa, respectivamente); b) una vacuna antipoliomielítica trivalente: poliovirus serotipos I, II y III; c) una vacuna recombinante antihepatitis B (con 5 y 10 µg de antígeno en Hexavac® e Infanrix® hexa, respectivamente), y d) una vacuna de Hib conjugada con toxoide tetánico (PRP-T)<sup>8</sup>.

Ambas vacunas han mostrado una buena inmunogenicidad para todos sus componentes, aunque con Infanrix® hexa se obtiene una mejor tasa de seroprotección para hepatitis B<sup>15</sup>. La identificación de la menor inmunogenicidad para el componente de hepatitis B, con la reducción de la protección a largo plazo, fue la razón por la que la EMA acordó en septiembre de 2005 suspender la autorización de la comercialización de Hexavac® en Europa<sup>16</sup>.

La única vacuna hexavalente disponible en la actualidad es Infanrix® hexa, y es de elección en el calendario de vacunaciones sistemáticas en la primovacuna a los 2, 4 y 6 meses junto con la pentavalente (sin hepatitis B) en la dosis de recuerdo a los 15-18 meses. En los calendarios en que se inicia la vacunación antihepatitis B al nacimiento se puede administrar la hexavalente a los 2 y 6 meses, y la pentavalente a los 4 meses y en la dosis de recuerdo del segundo año. En los países que utilizan la hexavalente a los 2, 3 y 4 meses, se debe administrar una cuarta dosis de ésta en el segundo año, ya que la primovacuna con un intervalo de 1 mes es una pauta acelerada para la hepatitis B y, por tanto, se requiere una dosis de recuerdo al año<sup>8</sup>.

## Seguridad de las vacunas hexavalentes

La seguridad de las vacunas hexavalentes se cuestionó en abril de 2003, con motivo de la comunicación de 5 casos de

muerte súbita inesperada (4 en Alemania y uno en Austria), de causa desconocida, en las 24 h posteriores a la vacunación con una hexavalente. Los análisis epidemiológicos realizados en Alemania del número estimado de casos de muerte súbita no esperada en el segundo año de vida indicaron que el número de casos ocurridos después de la administración de Hexavac® como dosis *booster*, excedía al número de casos esperados<sup>8,17</sup>. La EMEA a través de su comité de expertos consideró que esta relación temporal sugería una posible «señal» (o alerta) entre la vacunación con Hexavac® y la muerte súbita inesperada, aunque no podía establecerse una relación causa-efecto o de causalidad. No se ha comunicado ningún caso de muerte súbita inesperada en el segundo año de vida tras la administración de Infanrix® hexa, y el número de casos observados después de la primovacunación con ambas vacunas en el primer año de vida ha sido inferior al de casos esperados debidos el azar.

La EMEA emitió 2 declaraciones públicas sobre la seguridad de las vacunas hexavalentes en el año 2003, y en la última se reafirmó en que no se encontraba una causa biológica plausible que relacionase las vacunas con las muertes ocurridas en el segundo año de vida, recomendaba continuar con la vacunación con hexavalentes y no tomar acciones regulatorias contra estas vacunas<sup>18</sup>.

El Global Advisory Committee on Vaccine Safety de la Organización Mundial de la Salud afirmó en 2005 que nada apoyaba la tesis de una asociación de causa-efecto entre la administración de vacunas hexavalentes y las muertes súbitas inexplicadas en el segundo año de vida. Tras analizar los datos de Italia y Alemania, se concluyó que éstos son incompatibles con cualquier asociación entre vacunas hexavalentes y el síndrome de la muerte súbita del lactante o de la muerte súbita inexplicada en el segundo año de vida<sup>19</sup>.

Sin embargo, en España en noviembre de 2003, el Ministerio de Sanidad y Consumo, por acuerdo de la Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, consideró oportuno apelar al principio de precaución y acordó no promover el uso de las vacunas hexavalentes en los Programas Oficiales de Vacunación, a la espera de disponer de más datos respecto a la «señal» de farmacovigilancia generada. En julio de 2005, después de una nueva valoración, se decidió retirar el principio de precaución para Infanrix® hexa. Desde entonces, el Consejo Interterritorial permite a las comunidades autónomas introducir la vacuna hexavalente disponible en sus programas de vacunación<sup>8,20</sup>.

#### Coadministración de la vacuna hexavalente y otras vacunas

Si se consideran las vacunas recomendadas en los calendarios en España, tanto las vacunas pentavalentes (2 especialidades comercializadas en España) como la hexavalente van a coincidir con la administración de la vacuna antimeningocócica C conjugada. Además, si se consideran las recomendaciones de la Asociación Española de Pediatría (desde el año 2003) o el calendario de la Comunidad de Madrid (noviembre de 2006), también coinciden con la antineumocócica conjugada heptavalente. Por tanto, es muy importante, cuando su administración es simultánea, conocer la posible interferencia entre estas vacunas, la seguridad y el posible incremento en la reactividad, en comparación con la administración por separado.

Varios ensayos clínicos han demostrado la adecuada respuesta serológica de Infanrix® hexa cuando se coadministra con las vacunas antimeningocócicas disponibles, tanto las que utilizan la proteína diftérica CRM<sub>197</sub> como proteína transportadora (Meningitec® Wyeth y Menjugate® Esteve), o la que utiliza el toxoide tetánico (NeisVac-C® Baxter). La administración simultánea también es segura, sin que se produzca un incremento de la reactividad local ni general<sup>8,21,22</sup>. Aunque no hay estudios de coadministración con la vacuna pentavalente (DTPa-VPI-Hib), dado que ésta, como predecesora, de la hexavalente presenta una reactividad, una inmunogenicidad y una seguridad similares, y su composición antigénica es idéntica pero con un componente menos, se acepta que los datos de coadministración obtenidos con la vacuna hexavalente son extrapolables a la pentavalente<sup>21</sup>.

En cuanto a la coadministración con la vacuna antineumocócica conjugada (Prevenar®, Wyeth), tanto la vacuna pentavalente como la hexavalente son inmunógenas y seguras, sin interferencia antigénica entre ellas. No obstante, dado el incremento de la reactividad por la mayor frecuencia de fiebre, es recomendable utilizar medicación antipirética (paracetamol) de forma profiláctica cuando se realice la coadministración de estas vacunas<sup>8,21</sup>.

Finalmente, en relación con la coadministración de las 3 vacunas, en la ficha técnica de Menjugate® de 2006 se autoriza la administración simultánea con Prevenar® e Infanrix® hexa<sup>23</sup>.

## Vacunas combinadas sin DTPa

### Vacuna triple vírica

En la era prevacunal, el sarampión (fig. 3), la rubéola y la parotiditis eran enfermedades de distribución universal, con una máxima incidencia en niños preescolares y escolares. En 1978 se incluye la vacuna monovalente frente al sarampión, a los 9 meses de edad, y la vacuna antirrubéola para las niñas de 11 años se había puesto en el calendario de vacunaciones implantado en 1975 en España. En 1981 se introduce la vacunación con triple vírica a los 15 meses



Figura 3. Sarampión.

de edad. La administración de una segunda dosis a todos los niños a los 11 años se inicia en Cataluña en 1988, y sustituye a la vacuna de la rubéola que se administraba sólo a niñas. Paulatinamente, se incorporó esta estrategia en las demás comunidades autónomas, y en 1994 ya era universal en toda España. Las recomendaciones actuales se basan en una pauta de 2 dosis, la primera a los 12-15 meses de edad, y la segunda entre los 3 y los 6 años<sup>4,24</sup>.

La tasa de seroconversión de cada uno de los componentes de esta vacuna con 3 virus vivos atenuados es similar a la obtenida con los preparados monovalentes, el 95-98% para el sarampión y el 95-99% para la rubéola y la parotiditis. La reactogenicidad vacunal es baja y similar a la de las vacunas monovalentes. La fiebre que aparece a los 5-12 días de la administración, en ocasiones asociada a un exantema, es el efecto adverso más frecuente (5-25%). Con la amplia experiencia mundial puede confirmarse su excelente tolerancia y seguridad<sup>25</sup>.

Las vacunas disponibles en España son Priorix® (GlaxoSmithKline) que contiene las cepas atenuadas Schwarz (sarampión), Wistar RA 27/3 (rubéola) y RIT 4385 derivada de la Jeryl-Lynn (parotiditis), y la Vacuna Triple MSD® (Sanofi Pasteur MSD), que contiene las cepas atenuadas Enders (sarampión), Wistar RA 27/3 y Jeryl-Lynn. Ambas se preparan en cultivos celulares de embrión de pollo, contienen neomicina y gelatina, y tienen una inmunogenicidad, una reactogenicidad, una seguridad y una eficacia similares<sup>24</sup>.

La vacuna triple vírica puede coadministrarse con vacunas combinadas que contengan la DTP (Pe o Pa), con la de la poliomieltis (oral o inactivada), hepatitis B, antineumocócica C conjugada, Hib conjugada, antineumocócica conjugada heptavalente y con la vacuna atenuada de la varicela.

### Vacuna tetravírica

Se ha autorizado en Estados Unidos en 2005 ProQuad® (Merck&Co), una vacuna combinada tetravírica, que incluye además de las 3 cepas atenuadas de la vacuna triple vírica, una viva atenuada derivada de la cepa OKA de la varicela. El desarrollo de esta vacuna tuvo inicialmente ciertas dificultades debido a un fenómeno de interferencia entre sus antígenos que condicionaba una menor concentración de anticuerpos antivariela tras la vacunación, que afecta sensiblemente a su eficacia protectora. Este fenómeno obligó a una reformulación de la vacuna aumentando la dosis de la cepa atenuada de varicela hasta el triple de las unidades formadoras de placa que en la vacuna monovalente, manteniendo igual las 3 cepas restantes de la triple vírica<sup>26,27</sup>.

Hay 2 vacunas que han mostrado una buena inmunogenicidad y una baja reactogenicidad, ProQuad® (Sanofi Pasteur MSD, Merck&Co en Estados Unidos) y Priorix®-Tetra (GlaxoSmithKline). ProQuad® se ha comparado con la administración simultánea de la Vacuna Triple MSD® y Varivax® del mismo laboratorio, y Priorix®-Tetra, con Priorix® y Varilrix®. Las 2 vacunas han demostrado una inmunogenicidad similar cuando se compararon con la administración por separado de la vacuna triple vírica y la de la varicela, con tasas de seroconversión superiores al 95% para los 4 antígenos contenidos tras la primera dosis, y del 98-100% después de la segunda dosis<sup>26,28-31</sup>. La duración de la protección todavía no ha podido evaluarse, aunque en

un estudio con Priorix®-Tetra se comprobó la persistencia de las tasas de seroconversión entre el 91% para la varicela y el 100% para la rubéola a los 2 años, tras la administración de una sola dosis<sup>28</sup>. Los estudios de inmunogenicidad con ambas vacunas señalan la utilidad de la segunda dosis como recuerdo frente a la varicela<sup>26,30</sup>. También se ha comprobado la utilidad de la vacuna tetravírica como segunda dosis en niños a los 4-6 años, que habían recibido la primera dosis de triple vírica y la vacuna de la varicela por separado<sup>26</sup>.

En relación a la reactogenicidad, ambas vacunas presentan un incremento de fiebre superior a 38 °C, comparada con la administración por separado de la vacuna triple vírica y la antivariela, aunque es una reacción transitoria, bien tolerada, y no asociada a otras complicaciones<sup>26,27</sup>. Las 2 vacunas se pueden coadministrar con vacunas combinadas con DTPa, sin incremento de la reactogenicidad ni interferencia en la respuesta inmunitaria<sup>26,28</sup>.

ProQuad® se ha autorizado por la EMEA en 2006 y se espera su comercialización en Europa para 2008<sup>32</sup>. Esta vacuna se comercializó primero en Estados Unidos como una formulación para conservación congelada a -15 °C, y actualmente se ha desarrollado una formulación refrigerada (+2, +8 °C), con una inmunogenicidad similar a la congelada<sup>33</sup>. Priorix®-Tetra se ha autorizado y comercializado en Alemania, como Estado miembro de referencia, y por reconocimiento mutuo se está autorizando en la mayoría de países de la Union Europea (GlaxoSmithKline, comunicación personal). Se presenta en formulación para conservación refrigerada (+2, +8 °C), y se espera la aprobación por la EMEA y la comercialización en el 2008.

La disponibilidad de la vacuna tetravírica va a facilitar la vacunación sistemática de varicela en Europa y, por tanto, es una vacuna candidata para el calendario. Además, ante las recientes recomendaciones de una segunda dosis de vacuna de varicela en los niños menores de 13 años<sup>34,35</sup>, la disponibilidad de una vacuna tetravírica en sustitución de la triple vírica, tanto a los 12-15 meses de edad como a los 4-6 años, facilitará esta nueva estrategia vacunal.

### Vacuna combinada antihepatitis A+B

A partir de la segunda mitad de los años ochenta, y tras la disponibilidad de las vacunas HB obtenidas por recombinación genética, se abrió el camino para la vacunación universal antihepatitis B. Ante las posibles estrategias iniciales de vacunar a lactantes desde el nacimiento, o iniciar la vacunación en preadolescentes, en países con una endemicidad intermedia, como España, se decidió la vacunación de los preadolescentes con el objetivo de obtener resultados a corto plazo, ya que la población de adolescentes y adultos jóvenes es la que presenta un mayor riesgo de contagio por transmisión sexual o por consumo de drogas por vía parenteral. Posteriormente, en la mayoría de países se ha extendido la vacunación en el lactante.

En 1993 se comercializó la vacuna antihepatitis A, indicada inicialmente sólo para pacientes de grupos de riesgo o en viajeros a países con una elevada endemicidad. Los análisis de seroprevalencia y la epidemiología de la hepatitis A en España demuestran que, al igual que otros países del área mediterránea con endemicidad intermedia, la infección es menos frecuente en la edad infantil, donde suele ser asintomática, y se ha desplazado a la edad adul-

ta. Los adolescentes y adultos jóvenes son la población de riesgo por ser susceptibles, presentar conductas de riesgo de contagio, y además por presentarse la enfermedad sintomática y con mayor posibilidad de evolucionar a formas graves, como la hepatitis fulminante<sup>36</sup>. Igual que ocurrió con la hepatitis B, el máximo potencial de prevención de casos de hepatitis A se puede conseguir con la vacunación universal de los preadolescentes.

En 1998 se comercializaron 2 vacunas combinadas antihepatitis A+B, Twinrix<sup>®</sup> pediátrico (10 µg de antígeno de HB y 360 UE de antígeno de HA), y Twinrix<sup>®</sup> adultos (20 µg/720 UE) (GlaxoSmithKline). Esta vacuna está especialmente indicada para la inmunización sistemática en preadolescentes y adultos pertenecientes a grupos de riesgo (homosexuales varones, enfermos mentales internados, pacientes con hepatopatía crónica, viajeros internacionales, etc.). La presentación pediátrica está autorizada para niños de 1-15 años, y la de adultos a partir de 16 años. Se administran por vía intramuscular en pauta de 3 dosis a los 0, 1 y 6 meses. Son vacunas seguras, bien toleradas y la inmunogenicidad es semejante a la de las vacunas monovalentes, con tasas de seroprotección de prácticamente el 100% para ambos antígenos tras completar las 3 dosis; permanece con tasas de seroprotección a los 5 años en más del 95% para la hepatitis B y del 100% para la hepatitis A. Se estima que esta protección persistirá como mínimo 25 años, y en estos momentos hay un consenso general respecto a que no son necesarias dosis de recuerdo para mantener la inmunidad<sup>36,37</sup>.

En España, la vacunación frente a la hepatitis A está incluida en el segundo año de vida en Ceuta y Melilla. En Cataluña, desde 1998 se lleva a cabo un programa piloto de vacunación universal con vacuna combinada antihepatitis A+B a los 12 años de edad en la escuela, hasta el curso 2013-2014, que ha proporcionado excelentes resultados, con una notable disminución de la incidencia de hepatitis A y un efecto de inmunidad colectiva. Aprovechando la misma infraestructura logística y empleando una pauta vacunal idéntica, con esta estrategia se actúa sobre ambas enfermedades, con altas tasas de cobertura vacunal, a un coste razonable y con una alta efectividad a corto plazo<sup>38</sup>.

Se ha comercializado en Holanda una vacuna combinada antihepatitis A+B, Ambirix<sup>®</sup> (GlaxoSmithKline) para la inmunización de niños y adolescentes de 6-15 años de edad, pero con una pauta de 2 dosis separadas por un intervalo de 6 meses. Cada dosis contiene la misma formulación que la presentación Twinrix<sup>®</sup> para adultos, es decir, el doble que la pediátrica de administración en 3 dosis. Esta vacuna se ha evaluado también en niños a partir de 1 año de edad y presenta una reactogenicidad y una inmunogenicidad similares a la formulación pediátrica de 3 dosis. Esta nueva presentación representa un avance en la profilaxis de ambas enfermedades, al simplificar la estrategia vacunal, y probablemente mejorará el cumplimiento en niños y adolescentes<sup>39</sup>.

## Otras vacunas combinadas

Hay algunas vacunas combinadas comercializadas en otros países, que por situaciones epidemiológicas o por distintos diseños en la estrategia vacunal desempeñan un papel relevante, aunque no están disponibles en España:

antihepatitis A con fiebre tifoidea, vacunas DTPa-VPI, dTpa-VPI y dT-VPI.

Se ha comercializado en el Reino Unido (2006) una vacuna combinada conjugada para el Hib y el meningococo C (Hib-MenC), denominada Menitorix<sup>®</sup> (GlaxoSmithKline); esta vacuna utiliza el toxoide tetánico para conjugar los 2 polisacáridos.

Se están realizando ensayos clínicos con vacunas conjugadas antineumocócicas, heptavalente o nonavalente, combinadas con Hib o con MenC, y una combinada conjugada con la antineumocócica heptavalente, Hib y MenC. Una vacuna combinada con la antineumocócica nonavalente y la antimeningocócica C conjugadas dispone ya de resultados adecuados de respuesta para los 9 serotipos de neumococo, aunque con una menor respuesta para el MenC, si se compara con la administración por separado<sup>26</sup>.

La disponibilidad en un futuro próximo de nuevas vacunas combinadas, inmunógenas, seguras, eficaces y eficientes, abrirá la puerta a nuevas estrategias vacunales, adaptables a las necesidades de cada región o país y a sus características epidemiológicas, lo que permitirá la ampliación de los calendarios de inmunización, con una mejor aceptación y con coberturas vacunales más elevadas<sup>40</sup>.

## Bibliografía

- Moraga Llop FA. Vacunaciones. Nuevas vacunas y nuevos calendarios. *Tiempos Médicos*. 2006;628:5-6.
- Moraga Llop FA. Vacunas combinadas hexavalentes. *An Pediatr (Barc)*. 2003;58 Supl 5:33-40.
- Aristegui J, Dal-Ré R, Díez-Delgado J, Marés J, Casanovas JM, García-Corbeira P, for the DTPa-HBV-IPV/Hib 071 Study Group. Comparison of the reactogenicity and immunogenicity of a combined diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated polio (DTPa-HBV-IPV) vaccine, mixed with the *Haemophilus influenzae* type b (Hib) conjugate vaccine and administered as a single injection, with the DTPa-IPV/Hib and Hepatitis B vaccines administered in two simultaneous injections to infants at 2, 4 and 6 months of age. *Vaccine*. 2003;21:3593-600.
- Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Calendario vacunal de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones 2007. *An Pediatr (Barc)*. 2007;66:62-9.
- Moraga Llop FA. Compliance with vaccination schedules: how many shots are too many? *Vaccines Children&Practice*. 2002;5:43-5.
- Offit PA, Quarles J, Gerber MA, Hackett CJ, Marcuse EK, Kollman TR, et al. Addressing parents' concerns: do multiple vaccines overwhelm or weaken the infant's immune system? *Pediatrics*. 2002;109:124-9.
- Zeep F, Schmitt HJ, Kautliold A, Schuind A, Knuf M, Habermehl P, et al. Evidence for induction of polysaccharide specific B-cell memory in the 1st year of life: plain *Haemophilus influenzae* type b-PRP (Hib) boosters children primed with a tetanus-conjugate Hib-DTPa-HBV combined vaccine. *Eur J Pediatr*. 1997;156:18-24.
- Marés J, Moraga FA. Vacunas hexavalentes. Estado de la Cuestión. *Vacunas*. 2006;1:23-32.
- Kalies H, Verstraeten T, Grote V, Meyer N, Siedler A, Schmitt HJ, et al. Four and one-half-year follow-up of the effectiveness of diphtheria-tetanus toxoids-acellular pertussis/*Haemophilus influenzae* type b and diphtheria-tetanus toxoids-acellular pertussis-inactivated poliovirus/*Haemophilus influenzae* type b combination vaccines in Germany. *Pediatr Infect Dis J*. 2004; 23:944-950.
- Pineda Solas V. Vacunas combinadas: difteria, tétanos, tos ferina. En: Comité Asesor de Vacunas, editor. *Vacunas en pediatría 2005*. Madrid: Marco Gráfico S.L.; 2005. p. 497-517.
- Salleras L, Bayas JM, Calbo F, Campins M, Castrodeza J, Cerrillo A, et al. Vacunación antitos ferina de los adolescentes y adultos. Puesta al día. *Vacunas*. 2007;1:38-47.
- GlaxoSmithKline. GlaxoSmithKline files meningococcal conjugate vaccine [citado 24 Jun 2007]. Disponible en: <http://www.gsk.com/ControllerServlet?appId=4&pageId=402&newsId=1006>
- The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Comité de Especialidades Farmacéuticas. Informe Europeo Público de Evaluación (EPAR) Hexavac. CPMP/2006/00.

14. The European Agency for The Evaluation of Medicinal Products. Comité de Especialidades Farmacéuticas. Informe Europeo Público de Evaluación (EPAR) Infanrix Hexa. CPMP/2005/00.
15. Tichmann I, Preidel H, Grunert D, Habash S, Schult R, Maier R, et al. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of two hexavalent licensed vaccines given as a primary vaccination course at 2, 4 and 6 months of age. *Vaccine*. 2005;23:3272-9.
16. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use. EMEA recommends suspension of Hexavac. EMEA/297369/2005.
17. Moraga FA, Campins M. Vacunas combinadas en el calendario de inmunizaciones sistemáticas. Seguridad de las vacunas hexavalentes. *An Pediatr (Barc)*. 2004;60:403-5.
18. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. EMEA reviews hexavalent vaccines: Hexavac and Infanrix Hexa. 01 December 2003. EMEA/CPMP/5889/03.
19. Global Advisory Comité on Vaccine Safety, 9-10 June 2005. Safety of hexavalent vaccines. *Wkly Epidemiol Rec*. 2005;28:242-247.
20. Moraga Llop FA, Salleras Sanmartí L. Seguridad de las vacunas combinadas hexavalentes y principio de precaución. *An Pediatr (Barc)*. 2006;65:573-7.
21. Marès J. Interacciones entre las vacunas en el primer año de vida. En: 2.º Congreso Nacional de la Asociación Española de Vacunología. Ponencias. Madrid: Marco Gráfico; 2003. p. 59-70.
22. Tejedor JC, Moro M, Castro J, Ruiz-Contreras J, Gómez-Campderá JA, Navarro ML, et al. Co-administration of DTPa-HBV-IPV/Hib with two doses of a MenC-TT conjugate vaccines in primary vaccination [abstract 384]. 23rd Annual Meeting of the ESPID, 2005; p. 194.
23. Menjugate. Ficha técnica, 2006.
24. Rodrigo Gonzalo de Liria C, Arístegui J. Sarampión, rubéola y parotiditis (Vacuna triple vírica). En: Arístegui J, editor. Vacunaciones en el niño: de la teoría a la práctica. Bilbao: Ciclo Editorial S.A.; 2004. p. 608-33.
25. Strebel PM, Papnia MJ, Halsey NA. Vacuna anti-sarampión. En: Plotkin SA, Orenstein WA, Picazo JJ, editores. Vacunas. Madrid: ACINDES; 2007. p. 397-450.
26. Decker MD, Edwards KM, Bogaerts HH. Vacunas combinadas. En: Plotkin SA, Orenstein WA, Picazo JJ, editores. Vacunas. Madrid: ACINDES; 2007. p. 855-96.
27. Marès J. Perspectivas futuras en vacunas. *Pediatr Integral*. 2006;10:41-50.
28. Zepp F. Strengthening the value: protecting against four diseases (MMRV) will never be easier. 4th World Congress of the World Society for Pediatric Infectious Diseases (WSPID). Warsaw, 1-4 de septiembre de 2005, p. 7.
29. Zepp F, Knuf M, Habermehl P, Meriste S, Leroux G, Descamps D, et al. Antibody persistence over two year follow-up period after vaccination at 12-24 months of age with either an experimental measles-mumps-rubella-varicella (MMRV) vaccine, or separate concomitant injections of measles-mumps-rubella (MMR, Priorix™) plus varicella (V, Varilrix™) vaccines. 4th World Congress of the World Society for Pediatric Infectious Diseases (WSPID). Warsaw, 1-4 de septiembre de 2005. p. 212.
30. Schuster V, Otto W, Maurer L, Tcherepnine P, Pierson P, Willems P, et al. Immunogenicity of a refrigerator-stable tetravalent MMRV vaccine after one and two doses. 24<sup>th</sup> Annual Meeting of the ESPID [abstract 453], 2006. p. 233.
31. Shinefield H, Williams WR, Marchant C, Reisinger K, Stewart T, Meissner HC, et al. Dose selection study group for Proquad. Dose-response study of a quadrivalent measles, mumps, rubella, and varicella vaccine in healthy children. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24:670-5.
32. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human use April 2006 plenary meeting monthly report. EMEA/CHMP/111495/2006.
33. Bernstein HH, Eves K, Campbell K, Black SB, Twigg JD, Reisinger KS, et al. Comparison of the safety and immunogenicity of a refrigerator-stable versus a frozen formulation of ProQuad (measles, mumps, rubella, and varicella virus vaccine live). *Pediatrics*. 2007;119:1299e-305e.
34. Committee on Infectious Diseases. Recommended immunization schedules for children and adolescents: United States, 2007. *Pediatrics*. 2007;119:207-8.
35. Chaves SS, Gargiullo P, Zhang JX, Civen R, Guris D, Mascola L, et al. Loss of vaccine-induced immunity to varicella over time. *N Engl J Med*. 2007;356:1121-9.
36. Salleras Sanmartí L. Vacunas combinadas: hepatitis A y hepatitis B. En: Comité Asesor de Vacunas, editor. Vacunas en pediatría 2005. Madrid: Marco Gráfico S.L.; 2005. p. 524-43.
37. Bruguera M, Bayas JM, Vilella A, Tural C, González A, Vidal J, et al. Immunogenicity and reactogenicity of a combined hepatitis A and hepatitis B vaccine in young adults. *Vaccine*. 1996;14:1407-11.
38. Domínguez A, Salleras LL, Carmona G, Batalla J. Effectiveness of a mass hepatitis A vaccination program in preadolescents. *Vaccine*. 2003;21:698-701.
39. Robertson D, Marshall H, Nolan TM, Sokal E, Díez-Domingo J, Flodmark CE, et al. Reactogenicity and immunogenicity profile of a two-dose combined hepatitis A and B vaccine in 1-11-year-old children. *Vaccine*. 2005;23:5099-105.
40. Marshall GS, Happe LE, Lunacek OE, Szymanski MD, Woods CR, Zahn M, et al. Use of combination vaccines is associated with improved coverage rates. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:496-500.