

Original

Respuesta inmunitaria y estrategia de inmunización frente a *Haemophilus influenzae* serotipo b

P. BACHILLER LUQUE¹, R. BACHILLER LUQUE², J.M. EIRÓS BOUZA³, A. BLANCO QUIRÓS⁴

¹ Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario del Río Hortega, Valladolid. ² Centro de Salud "Carretera de Circunvalación", Valladolid. ³ Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Valladolid. ⁴ Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Valladolid.

INTRODUCCIÓN

El *Haemophilus influenzae* tipo b es un microorganismo que se comporta parásito estricto del hombre y otros vertebrados. Tiene un aspecto pleomórfico, es gramnegativo y aparece como un cocobacilo con unas medidas de 0,2-0,3 µm de ancho por 0,5-0,8 de longitud. Para el aislamiento y cultivo de los microorganismos del género *Haemophilus* se emplean diferentes medios, de ellos el más usado es el agar-chocolote. También se utilizan los medios enriquecidos de Levintal y Fildes, el primero de estos dos permite diferenciar las cepas capsuladas de las cepas no capsuladas. Para su crecimiento se requiere la presencia de los factores X y V de la coagulación. El *Haemophilus influenzae* se comporta como aerobio y anaerobio facultativo, pudiendo desarrollarse y multiplicarse tanto en presencia como en ausencia de oxígeno.

RESPUESTA INMUNITARIA

Fothergill y Wright, en 1933, demostraron que la sangre de niños de tres meses a tres años de edad carecía de actividad bactericida frente a la cepa de *Haemophilus influenzae*, mientras la sangre de muchos neonatos, niños mayores y adultos era bactericida, proponiendo que la actividad bactericida de la sangre fresca dependía de la existencia de anticuerpos específicos⁽¹⁾.

Alexander, en 1942, observó que tras la administración de antisero conteniendo títulos altos de anticuerpos para la cápsula de tipo b en meningitis por *Haemophilus influenzae*, aparecía un notable aumento de la fagocitosis en el líquido cefalorraquídeo⁽²⁾. Sugirió que el polisacárido capsular, PRP, era antifagocítico y que la fagocitosis eficaz era facilitada por la opsonización con anticuerpos específicos de tipo. Esta hipótesis ha sido corroborada en las últimas décadas por diversos trabajos^(3,4).

Los anticuerpos frente al poli-ribosil-ribitol fosfato activan la acción bactericida⁽³⁾ y opsonizante⁽⁵⁾ mediada por complemento *in vitro* e intervienen en la inmunidad protectora contra infecciones sistémicas en humanos^(6,7). No obstante no se comprende de forma adecuada cuáles son los mecanismos que determinan la adquisición natural de anticuerpos anti PRP, relacionada con la edad, que ocurre hacia los 3 - 4 años⁽⁸⁾. Ciertos datos sugieren que podría adquirirse por exposición a epitopos con reacción cruzada (9).

En el momento de la infección el nivel de anticuerpos es ínfimo o no existe. En la convalecencia, los niveles permanecen bajos y la respuesta inmune es mala en niños hasta aproximadamente los 18-24 meses de edad⁽¹⁰⁾. Este hecho parece deberse a la típica demora natural en el ser humano de la respuesta inmune a muchos polisacáridos y a otros antígenos independientes de la respuesta mediada por células T, es decir, aquellos que no activan de forma efectiva a las células T *helper*.

Correspondencia: Pablo Bachiller Luque. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario "del Río Hortega".
C/ Cardenal Torquemada s/n. 47010 Valladolid
Recibido: Marzo 1998 Aceptado: Abril 1998

Se ha estimado que la concentración sérica mínima de anticuerpos anti PRP asociados con protección frente a la enfermedad invasiva causada por *Haemophilus influenzae* tipo b está en el espectro de 0,04 a 1 µg/ml⁽¹¹⁾. Estas estimaciones deben interpretarse con cuidado, teniendo en cuenta las variaciones funcionales (por ejemplo, persistencia o avidéz de unión) de las diferentes subclases de anticuerpos anti PRP. El valor de referencia de inmunidad natural que se utiliza en los trabajos publicados en la literatura internacional es de 0,15 µg/ml⁽¹²⁻¹⁷⁾.

Existe una amplia variación individual si los niveles de anticuerpos séricos anti PRP. En muchos adultos no son detectables pero poseen una actividad bactericida y opsonizante que resulta sustancial frente a los microorganismos del serotipo b que no pueden ser absorbidos por sus antígenos PRP⁽³⁾. En la respuesta defensiva parecen involucrados diversos tipos de anticuerpos dirigidos no sólo frente al antígeno capsular. Esta respuesta es en cierto modo ecléctica y está por clarificarse en todos sus extremos, y en particular los relativos al tipo de anticuerpos frente a los antígenos somáticos (por ejemplo, lipoproteínas y proteínas de la membrana externa).

El papel de los anticuerpos secretores en las mucosas bloqueando la adherencia es todavía especulativo⁽¹⁸⁾. Sin embargo, hay ciertas evidencias de que anticuerpos Ig A, actuando a nivel local o tras su ingreso en el torrente circulatorio, pueden aumentar la susceptibilidad a la infección por bloqueo de otros anticuerpos⁽¹⁰⁾.

El papel del complemento en el sistema de defensa del huésped ya fue señalado por Fothergill y Wright, quienes hallaron que la actividad bactericida del suero humano para *Haemophilus influenzae* era anulada por calentamiento a 56°C. *Haemophilus influenzae* capsulados y no capsulados son capaces de activar las vías clásica y alternativa, *in vitro*⁽¹⁹⁾. Se han descrito individuos con deficiencia de C2, de inactivador de C3b y homocigota de C3, todos ellos con una mayor susceptibilidad a infección por *Haemophilus influenzae* de tipo b⁽²⁰⁾.

La destrucción por fagocitosis, o acción bactericida, necesita de la cooperación de componentes séricos (anticuerpos y complemento) y leucocitos polimorfonucleares (PMN) o células del sistema fagocítico mononuclear. Los PMN lisan el *Haemophilus influenzae* en minutos cuando se incuban en presencia de suero conteniendo anticuerpos específicos de

serotipo (a-f)⁽⁶⁾. Sin embargo, la depuración por parte de células del sistema fagocítico mononuclear es el principal factor que provoca su desaparición del torrente sanguíneo. Los individuos asplénicos tienen una mayor susceptibilidad a padecer sepsis y meningitis por *Haemophilus influenzae*, así como ocurre con las personas con función esplénica comprometida, por ejemplo, enfermedad drepanocítica⁽²¹⁾. El tratamiento intensivo de pacientes con linfoma de Hodgkin aumenta la susceptibilidad a infecciones por *Haemophilus influenzae*, en especial si la terapia incluye la esplenectomía.

En los mecanismos de defensa y de respuesta a la infección por *Haemophilus influenzae* tipo b se han involucrado características genéticas. Hay diferencias del fenotipo MNS en eritrocitos y de frecuencias de antígenos HLA entre individuos con meningitis en comparación con aquellos con epiglotitis. Aun más, la respuesta de anticuerpos anti PRP séricos, ajustada para la edad, después de una meningitis fue más baja que en niños con epiglotitis. Un fenotipo de respondedor bajo se ha correlacionado estrechamente con la ausencia del alotipo G2m(n)⁽²²⁾. Un segundo marcador, Km⁽¹⁾, se ha asociado con respuestas de anticuerpos más bajas a PRP y otros antígenos polisacáridos.

PREVENCIÓN

Una estrategia de prevención puede basarse de una parte en la inmunoterapia activa y de otra en la inmunoterapia pasiva y finalmente en la quimioprofilaxis.

Inmunización activa

Diversas consideraciones han llevado a desarrollar una inmunización activa contra *Haemophilus influenzae* de tipo b entre las que destacan que la tasa de mortalidad ha permanecido constante en aproximadamente un 5 a 10% y que los niños que sobreviven a la meningitis tienen una incidencia inaceptablemente alta, en apariencia permanentes, de secuelas del sistema nervioso central. El tratamiento antimicrobiano específico se ha complicado con la aparición de cepas resistentes a los antibióticos preferidos.

En 1974 se emprendió en Finlandia la prueba de un proyecto de vacuna, consistente en polisacáridos de tipo b purificados, conocida con la siglas HbPV. Se administró a 98.000

TABLA I. TIPOS DE VACUNAS FRENTE A *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* SEROTIPO B Y CASAS COMERCIALES

Casa fabricante	Abreviatura	Nombre comercial	Proteína portadora
Connaught Laboratories	PRP-D	ProHibit	Toxoides diftérico
Lederle-Praxis biologicals	HbOC	HibTITER	CRM 197 (mutante atóxica de la toxina diftérica)
Merk Sharp & Dome	PRP-OMP	PedvaxHIB	OMP (complejo proteico de la membrana externa de <i>N. meningitidis</i>)
Pasteur Merieux	PRP-T	ACT-HIB	Toxoides tetánico

niños de 3 meses a 5 años; los que recibieron la vacuna después de los 24 meses de edad estuvieron protegidos, con una eficacia estimada del 90 %, sin embargo no se consiguió la misma eficacia en los niños menores de 24 meses⁽⁷⁾. En 1985 se comercializó la primera vacuna en el mercado americano, aconsejándose a mayores de 2 años. En Estados Unidos se administraron varios millones de vacunas con efectos secundarios escasos, pero estudios sobre la eficacia de la vacuna mostraron que la vacuna era menos efectiva de lo que se esperó inicialmente⁽²³⁾. Sin embargo, los resultados fueron variables, ya que no demostró ninguna protección en Minnesota en comparación de un 44% de protección en seis áreas seleccionadas por los *Centers for Disease Control and Prevention*, un 83% en California y un 89% en Texas⁽²⁴⁾.

El motivo de la falta de inmunogenicidad del poli-ribosil-ribitol fosfato en niños por debajo de los 18 meses es que el polisacárido capsular PRP, como todos los polisacáridos, es un antígeno timo-independiente, es decir, no tiene la capacidad de activar de manera eficaz a los linfocitos T cooperadores y por consiguiente su inmunogenicidad es débil y además no induce memoria inmunológica⁽¹³⁾. La falta de eficacia de esta vacuna con PRP en niños menores de 18 meses (es decir, del 70 al 80% de todos los casos de enfermedad invasiva)⁽¹²⁾, ha resaltado las ventajas potenciales de las vacunas conjugadas de segunda generación, en las cuales la inmunogenicidad del PRP está aumentada por unión covalente o formación de inmunocomplejos entre los oligosacáridos del *Haemophilus influenzae* de tipo b y proteínas de otras procedencias. Estas vacunas provocan la elaboración de anti-

TABLA II. NIVELES DE PROTECCIÓN RELACIONADOS CON LA EFICACIA E INMUNOGENICIDAD DE LAS VACUNAS FRENTE A *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* SEROTIPO B.

- Valor de protección natural:	0,15 µg/ml
- Valor de protección vacunal:	1 µg/ml

cuerpos activos que han demostrado poder bactericida y opsonizante mediado por complemento.

Diversos estudios han confirmado que las vacunas conjugadas producen actividad contra *Haemophilus influenzae* tipo b similar o mayor a la generada por la vacuna de polisacárido sin conjugar, tanto en adultos como en niños⁽²⁵⁻³⁴⁾.

En el momento actual existen cuatro vacunas conjugadas que han demostrado su poder inmunógeno cuyas abreviaturas son: PRP-D, HbOC, PRP-OMP y PRP-T. Los nombres comerciales de las mismas son ProHibit, HibTITER, PedvaxHIB y ACT-HIB. En todas ellas el polisacárido capsular se encuentra unido a una proteína transportadora, que siguiendo el mismo orden son: toxoide diftérico, CRM 197 (mutante atóxica de la toxina diftérica), OMP (complejo proteico de la membrana externa de *Neisseria meningitidis*) y toxoide tetánico (Tabla I). En España, actualmente, sólo están comercializadas HibTITER y ACT-HIB.

Eficacia e inmunogenicidad

Las vacunas conjugadas de *Haemophilus influenzae* tipo b son altamente inmunogénicas y eficaces⁽³⁵⁻³⁶⁾. En niños se alcanzan niveles mayores de anticuerpos en la primera dosis con HbOC y PRP-T que con las otras vacunas, pero tras completar la inmunización las tasas finales son similares con las cuatro vacunas⁽³⁷⁻³⁹⁾. Los resultados de los estudios de inmunogenicidad de las vacunas de *Haemophilus influenzae* tipo b se expresan mediante dos valores diferentes en la concentración de anticuerpos séricos anti PRP. El primero, o valor de protección natural, es la concentración mínima de protección inmediata y corresponde al mínimo título de anticuerpos anti PRP predictivo de inmunidad protectora en niños no vacunados y se ha establecido en 0,15 µg/ml⁽¹²⁻¹⁷⁾ (Tabla II). El segundo, o valor de protección vacunal, es la concentración mínima de protección a largo plazo y corresponde al mínimo título anticuerpos anti-PRP predictivo de inmunidad protectora en los niños vacunados y se ha cifrado 1 µg/ml^(7,13,40-41) (Tabla II).

TABLA III. DIFERENTES ASPECTOS RELATIVOS A LA SEGURIDAD DE LAS VACUNAS FRENTE A *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* SEROTIPO B

<i>Efectos secundarios locales</i>	- Dolor
	- Eritema
	- Induración
<i>Efectos secundarios generales</i>	- Fiebre
	- Irritabilidad
	- Somnolencia

Se han publicado muchos trabajos con vacunas conjugadas demostrando su eficacia^(6,42-52). Una cifra cercana al 100 % de los niños vacunados alcanzan niveles considerados protectores⁽⁴³⁾. Este nivel de protección se prolonga en el tiempo^(42,53), aunque algún trabajo señaló una reducción en el nivel de anticuerpos en niños y adultos con el paso del mismo⁽⁵⁴⁾. Puede concluirse que las estrategias de una inmunización activa efectiva para la prevención de enfermedad por *Haemophilus influenzae* tipo b en lactantes son una propuesta realista.

Diversos trabajos publicados tras la implantación de la vacuna de forma obligatoria, o por lo menos de forma masiva, en Francia, Reino Unido, Suecia, Holanda, Alemania, Suiza, Estados Unidos y Finlandia, han demostrado una bajada espectacular de la incidencia de enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae* tipo b^(33-34,55-57). En Finlandia, en donde se viene vacunando a la población infantil desde 1985, los últimos dos casos de enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae* tipo b se registraron en 1991, no habiéndose declarado ningún caso desde 1992 hasta el momento actual.

La vacuna conjugada también es eficaz en niños con anemia drepanocítica⁽⁵⁸⁻⁶⁰⁾, asplenia congénita o secundaria⁽⁶¹⁾, leucemia⁽⁶²⁾, infección por virus de la inmunodeficiencia humana⁽⁶³⁻⁶⁵⁾, defectos de producción de anticuerpos⁽⁶⁶⁾, infecciones respiratorias de repetición⁽⁶⁷⁻⁶⁸⁾, tumores sólidos en tratamiento con quimioterapia⁽⁶⁹⁾, trasplante autólogo de médula ósea⁽⁷⁰⁾ y pretérminos⁽³¹⁾.

Seguridad

Estas vacunas conjugadas han demostrado ser bien toleradas y seguras presentando mínimos efectos secundarios, tanto en niños como en adultos^(3,4,27,28,42,43,45,49,51,52,71,73,74). Los efectos secundarios de la administración de las vacunas son

TABLA IV. ENFERMEDADES DE BASE QUE SON SUSCEPTIBLES DE VACUNACIÓN FRENTE A *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* SEROTIPO B

- Asplenia
- Anemia falciforme
- Inmunodeficiencia
- Infección por VIH
- Otras*

* Situaciones a determinar por las autoridades sanitarias.

leves, del tipo de reacción local: dolor, eritema, induración (12%); o generales: fiebre, irritabilidad, somnolencia (1,4%)⁽⁴³⁾ (Tabla III). Estos efectos secundarios son más frecuentes tras la primera dosis y tienden a disminuir con las dosis sucesivas. En más del 90% de los casos los síntomas desaparecen en las 24 horas siguientes a la vacunación. Existe alguna publicación "anecdótica" que relacionó estas vacunas con la aparición del síndrome de Guillen Barré⁽⁷⁵⁾.

Recomendaciones de vacunación

En España, el Ministerio de Sanidad y Consumo señala que las vacunas frente al *Haemophilus influenzae* tipo b existentes en el país están indicadas para la prevención de las enfermedades invasivas producidas por este microorganismo en niños de 2 meses a 5 años de edad⁽⁷⁶⁾, incluidos en algunos de estos grupos (Tabla IV):

- Niños con asplenia, anemia falciforme o inmunodeficiencia
- Niños infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana asintomáticos o sintomáticos.
- En aquellas situaciones que determinen las autoridades sanitarias correspondientes.

Estas indicaciones presentan un carácter restrictivo en su uso desde el punto de vista pediátrico, si bien permiten a las autoridades sanitarias de las Comunidades Autónomas poder introducir la vacunación en los calendarios vacunales de una Comunidad si es que lo consideran conveniente. En la actualidad la única Comunidad que ha incluido la vacunación sistemática contra el *Haemophilus influenzae* tipo b en el calendario vacunal de la infancia es la Comunidad Autónoma Vasca^(13,77).

En Europa, la vacunación contra el *Haemophilus influen-*

zae tipo b está incluida en los calendarios vacunales de Austria, Dinamarca, Finlandia, Alemania, Irlanda, Luxemburgo, Suiza, Suecia, Noruega, Reino Unido, Bélgica, Francia y Holanda. También se encuentra integrada en Estados Unidos, Canadá, Australia y Brasil.

En España la vacunación es optativa y se recomienda en niños sanos a la edad de 2, 4 y 6 meses, administrando una dosis de recuerdo entre los 15 y los 18 meses^(77,78).

En adultos, la vacuna puede estar indicada en aquellos casos que tengan alterado el sistema inmune como: defectos de inmunoglobulinas, infección por virus de la inmunodeficiencia humana, sobre todo en estadios precoces⁽⁷⁹⁻⁸⁰⁾, esplenectomía⁽⁸¹⁾, ciertos tratamiento quimioterápicos, trasplantes⁽⁷⁰⁾ y en pacientes en diálisis peritoneal^(83,84).

Contraindicaciones

No presenta contraindicaciones especiales salvo las generales de toda vacuna:

- Enfermedad febril aguda.
- Hipersensibilidad a las proteínas conjugadas o a otros componentes de la vacuna.
- Reacciones graves locales o generales tras la vacunación.

No existen suficientes datos sobre la vacunación en embarazadas.

Calendario de vacunación, posología y vía de administración

Se administran por vía intramuscular (PRP-T puede aplicarse también por vía subcutánea) en la región antero-lateral del muslo en menores de 2 años y en la región deltoidea en los mayores de 2 años. En prematuros la vacuna parece tener una pobre respuesta⁽⁸⁵⁾, pero beneficiosa⁽⁸¹⁾.

Las vacunas conjugadas de *Haemophilus influenzae* tipo b pueden administrarse al mismo tiempo que las vacunas de la difteria, tétanos y tosferina (DTP)⁽⁸⁶⁾, polio, hepatitis B⁽⁸⁷⁻⁸⁹⁾ y/o la triple vírica (sarampión, rubéola, parotiditis), pero las autoridades españolas recomiendan utilizar lugares anatómicos y jeringas diferentes. No obstante, diversos estudios demuestran que aplicar las vacunas contra el *Haemophilus influenzae* tipo b y la DTP en una misma jeringa no entraña ningún inconveniente⁽⁹⁰⁻⁹⁶⁾.

Se recomienda que sea el mismo tipo de vacuna para todas las dosis administradas en la serie primaria de vacunación. Se ha intentado combinar las diferentes vacunas bus-

TABLA V. RECOMENDACIONES PRÁCTICAS PARA LA ADMINISTRACIÓN DE LA VACUNA FRENTE A *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* SEROTIPO B

-
- Administración por vía intramuscular*.
 - Las vacunas conjugadas pueden administrarse junto con:
 - Difteria-Tétanos-Tosferinas
 - Poliomielitis
 - Hepatitis B
 - Sarampión-Rubeola-Parotiditis
 - Emplear el mismo tipo de vacuna para las tres primeras dosis
 - Se puede emplear para la dosis de recuerdo diferente tipo de vacuna
 - Pauta habitual: 2, 4, 6 meses; 15-18 meses
-

* La vacuna PRP-T puede aplicarse también por vía subcutánea

cando mayor respuesta con resultados, en principio, similar a la vacunación estándar con un solo tipo de vacuna^(97,98). Para la dosis de refuerzo (15 - 18 meses) pueden utilizarse indistintamente cualquiera de ellas.

La vacuna anti *Haemophilus influenzae* tipo b es menos inmunógena y eficaz en los niños inmunodeprimidos, por lo que se recomienda administrar un mayor número de dosis a estos pacientes.

Los niños no vacunados que presenten una enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae* tipo b, si son menores de 24 meses, deben vacunarse tras la enfermedad según la pauta correspondiente a su edad⁽⁹⁹⁾. Si son mayores de 24 meses no precisan vacunación, ya que el padecimiento de la enfermedad les induce una respuesta inmunitaria eficaz.

La pauta habitual de vacunación es a los 2, 4, 6 meses, con una dosis de refuerzo a los 15 - 18 meses⁽¹⁰⁰⁾, como ya hemos escrito anteriormente (Tabla V).

Inmunoterapia pasiva

Se han producido anticuerpos monoclonales para el polisacárido capsular de *Haemophilus influenzae* tipo b por la técnica de hibridación celular somática. El anticuerpo es de clase Ig M y es bactericida *in vitro* con complemento. Aunque todavía se encuentran en fase experimental y en España no están disponibles, existen resultados en animales que sugieren que la inmunoterapia pasiva con anticuerpos monoclonales como adyuvante de los antibióticos tiene un papel en el tratamiento futuro de la enfermedad por *Haemophilus influenzae*⁽¹³⁾.

Quimioprofilaxis

Ante un caso de infección invasiva por *Haemophilus influenzae* de tipo b, los niños pequeños de la misma familia tienen un riesgo aumentado de padecer infecciones invasivas por este microorganismo. Las estimaciones de tasas de ataque secundario en contactos familiares son del 2 al 4% y en guarderías pueden llegar al 1,3%⁽¹⁰¹⁾. La rifampicina tomada a una dosis de 10 mg/kg/día, en menores de 1 mes, y 20 mg/kg/día, en niños mayores de 1 mes y adultos, durante cuatro días, resulta efectiva para erradicar el estado de portador nasofaríngeo y es aconsejada por la Asociación Española de Pediatría⁽¹³⁾ y la American Academy of Pediatrics para todos los contactos familiares, niños y adultos, cuando hay niños, además del caso índice, de menos de 4 años. Los contactos en la guardería también deben considerarse contactos familiares. Se ha informado de casos de aparente fracaso de la rifampicina.

El paciente debe tomar la profilaxis antes de ser dados de alta a su domicilio cuando conviva con algún niño menor de 4 años.

BIBLIOGRAFÍA

- Fothergill LD, Wright J. Influenzal meningitis: the relation of age incidence to the bactericidal power of blood against causal organism. *J Immunol* 1933; **24**: 273-284.
- Alexander HE, Ellis C, Leidy G. Treatment of type-specific *Haemophilus influenzae* infections in infancy and childhood. *J Pediatr* 1942; **20**: 673-698.
- Anderson P, Johnston R, Smith DH. Human serum activities against *Haemophilus influenzae* type b. *J Clin Invest* 1972; **51**: 31-38.
- Robbins JB, Schneerson R, Argaman M. *Haemophilus influenzae* type b: disease and immunity in humans. *Ann Intern Med* 1973; **78**: 259-269.
- Johnston RB, Anderson P, Newman S. Opsonization and phagocytosis of *Haemophilus influenzae* type b. En: Sell SH, Karzon DT, eds. *Haemophilus influenzae*. Nashville: Vanderbilt University Press. 1973: 99-112.
- Eskola J, Peltola H, Takala AK, Kayhty H, Hakulinen M, Karanko V, Kela E, Rekola P, Ronnberg PR, Samuelson JS, Gordon LK, Makela PH. Efficacy of *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide-diphtheria toxoid conjugate vaccine in infancy. *N Engl J Med* 1987; **317**: 717-722.
- Peltola H, Kayhty H, Virtanen M, Makela PH. Prevention of *Haemophilus influenzae* type b bacteremic infections with the capsular polysaccharide vaccine. *N Engl J Med* 1984; **310**: 1561-1566.
- Anderson P, Smith DH, Ingram DL, Wilkins J, Wehrle PF, Howie VM. Antibody to polyribophosphate of *Haemophilus influenzae* type b in infants and children: effect of immunization with polyribophosphate. *J Infect Dis* 1977; **136** (Suppl): S57-S62.
- Bradshaw MW, Schneerson R, Parke JC, Robbins JB. Bacterial antigens cross-reactive with the capsular polysaccharide of *Haemophilus influenzae* type b. *Lancet* 1971; **1**: 1095-1096.
- Kayhty H, Jousimies-Somer H, Peltola H, Makela PH. Antibody response to capsular polysaccharides of groups A and C *Neisseria meningitidis* and *Haemophilus influenzae* type b during bacteremic disease. *J Infect Dis* 1981; **143**: 32-41.
- Kayhty H, Peltola H, Karanko V, Makela H. The protective level of serum antibodies to the capsular polysaccharide of *Haemophilus influenzae* type b. *J Infect Dis* 1983; **147**: 1100.
- Centers for Disease Control and Prevention. Update: Prevention of *Haemophilus influenzae* type b Disease. *MMWR* 1988; **37**: 13-16.
- Comité Asesor de Vacunas. Asociación Española de Pediatría. Vacunación contra el *Haemophilus influenzae* tipo b. En: Aristegui Fernández J, ed. Manual de Vacunas en Pediatría. 1ª edición. Madrid. 1996: 119-130.
- Robbins JB, Parke JC, Schneerson R, Whisnant JK. Quantitative measurement of "natural" and immunization-induced *Haemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide antibodies. *Pediatr Res* 1973; **7**: 103-110.
- Robbins JB, Schneerson R, Parke JC Jr. A review of the efficacy trials with *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide vaccines. *Haemophilus influenzae*. En: Sell SH, Wright PF, eds. New York: Elsevier Science Publishing Co. 1982: 255-263.
- Smith DH, Hann S, Howie VM. Studies on the prevalence of antibodies to *Haemophilus influenzae* type b. *Haemophilus influenzae*. En: Sell SHW, Karzon DT, eds. Nashville: Vanderbilt University Press. 1973: 175-185.
- Smith DH, Peter G, Ingram DL, Harding AL, Anderson P. Responses of children immunized with the capsular polysaccharide of *Haemophilus influenzae*, type b. *Pediatrics* 1973; **52**: 637-645.
- Pichichero ME, Insel RA. Relationship between naturally occurring human mucosal and serum antibody to the capsular polysaccharide of *Haemophilus influenzae* type b. *J Infect Dis* 1983; **146**: 243-248.
- Quinn PH, Crosson FJ, Winkelstein JA, Moxon ER. Activation of the alternative complement pathway by *Haemophilus influenzae* type b. *Infect Immun* 1977; **16**: 400-402.
- Moon ER, Winkelstein JA. Interaction of *Haemophilus influenzae* with complement. En: Cabello FC, Pruzzo C, eds. Bacteria, Complement and the Phagocytic Cell. Berlin: Springer-Verlag. 1988: 177-186.
- Barrett-Connor E. Bacterial infection and sickle-cell anemia: and analysis of 250 infections in 166 patients and review of literature. *Medicine* 1971; **50**: 97-112.
- Ambrosino DM, Schiffman G, Gotschlich EC, Schur PH, Rosenberg GA, DeLange GG, van Loghem E, Siber GR. Correlation between G2m(n) immunoglobulin allotype and human antibody response and susceptibility to polysaccharide encapsulated bacteria. *J Clin Invest* 1985; **75**: 1935-1942.
- Cochi SL, Broome CV. Vaccine prevention of *Haemophilus influenzae*

- zae type b disease: past, present and future. *Pediatr Infect Dis* 1986; **5**: 12-19.
24. Gilsdorf JR. *Haemophilus influenzae* type b vaccine efficacy in the United States. *Pediatr Infect Dis J* 1988; **7**: 147-148.
 25. Booy R, Hodgson S, Carpenter L. Efficacy of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine PRP-T. *Lancet* 1994; **344**: 362-366.
 26. Booy R, Hodgson S, Griffiths, Chapel EM, Moxon ER. Antibody persistence after accelerated immunisation against *Haemophilus influenzae* type b. *Br Med J* 1993; **306**: 971-972.
 27. Cates KL. Serum opsonic activity for *Haemophilus influenzae* type b in infants immunized with polysaccharide-protein conjugate vaccines. *J Infect Dis* 1985; **152**: 1076-1077.
 28. Granoff DM, Boies EG, Munson RS. Immunogenicity of *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide-diphtheria toxoid conjugate vaccine in adults. *J Pediatr* 1984; **105**: 22-27.
 29. Granoff DM, Holmes SJ, Belshe RB, Osterholm MT, Mchugh JE, Anderson EL. Effect of carrier protein priming on antibody responses to *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines in infants. *JAMA* 1994; **272**: 1116-1121.
 30. Harrison LH, Tajkowsky C, Croll J, Reid R, Hu D, Brennen G, Weatherholtz RC, Santos M. Postlicensure effectiveness of the *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide *Neisseria meningitidis* outer-membrane protein complex conjugate vaccine among Navajo children. *J Pediatr* 1994; **125**: 571-576.
 31. 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.
 32. Masso F, Páez A, Arista A, Salmón L, Montañol L. Antibody response of Mexican infants to *Haemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide phosphate. Differences between natural and vaccine induced (oligosaccharide-CRM 197 conjugated vaccine) immunization. *Arch Med Res* 1996; **27**: 539-545.
 33. Muhlemann K, Alexander ER, Pepe M, Weiss NS, Schopfer K. Invasive *Haemophilus influenzae* disease and epiglottitis among Swiss children from 1980 to 1993: evidence for herd immunity among older age groups. The Swiss *Haemophilus influenzae* Study Group. *Scand J Infect Dis* 1996; **28**: 265-268.
 34. Muhlemann K, Alexander ER, Weiss NS, Pepe M, Schopfer K. Risk factors for invasive *Haemophilus influenzae* disease among children 2-16 years of age in the vaccine era, Switzerland 1991-1993. The Swiss *H. influenzae* Study Group. *Int J Epidemiol* 1996; **25**: 1280-1285.
 35. Blacks SB, Shinefield HB, Fireman B, Hiatt R. Safety, immunogenicity, and efficacy in infancy of oligosaccharide conjugate *Haemophilus influenzae* type b vaccine in a United States population: possible implications for optimal use. *J Infect Dis* 1992; **165** (Suppl1): S139-S143.
 36. Langue J, Fritzell B, Preziosi MP, Houmeau P. Evaluation of the vaccination of 3-month-old infants with *Haemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide conjugated to tetanus protein Pediatric Group of the Lyon Region. *Pediatrics* 1991; **46**: 821-824.
 37. Granoff DM, Anderson EL, Osterholm MT, Holmes SJ, McHugh JE, Belshe RB, Medley F, Murphy TV. Differences in the immunogenicity of three *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines in infants. *J Pediatr* 1992; **121**: 187-194.
 38. Kayhty H, Eskola J, Peltola H, Ronnberg PR, Kela E, Karanko V, Saarinen L. Antibody responses to four *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines. *Am J Dis Child* 1991; **145**: 223-227.
 39. Turner RB, Cimino CO, Sullivan BJ. Prospective comparison of infants to three *Haemophilus influenzae* type b vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 1991; **10**: 108-112.
 40. Jelonek MT, Chang SJ, Chiu CY, Park MK, Nahm MH, Ward JI. Comparison of naturally acquired and vaccine-induced antibodies to *Haemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide. *Infect Immun* 1993; **61**: 5345-5350.
 41. Kayhty H. Difficulties in establishing a serological correlate of protection after immunization with *Haemophilus influenzae* conjugate vaccines. *Biologicals* 1994; **22**: 397-402.
 42. Berkowitz CD, Ward JI, Hendley JO. Persistence of antibody (AB) to *Haemophilus influenzae* type b (Hib) and response to PRP and PRP-D booster immunization in children initially immunized with either vaccine at 15 to 24 months. *Pediatr Res* 1987; **21**: 321A.
 43. Berkowitz CD, Ward JI, Meier K, Hendley JO, Brunell PA, Barkin RA, Zahradnik JM, Samuelson J, Gordon L. Safety and immunogenicity of *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide and polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccines in children 15 to 24 month of age. *J Pediatr* 1987; **110**: 509-514.
 44. Claesson BA, Schneerson R, Lagergard T, Trollfors B, Taranger J, Johansson J, Bryla D, Robbins JB. Persistence of serum antibodies elicited by *Haemophilus influenzae* type b-tetanus toxoid conjugate vaccine in infants vaccinated at 3, 5, and 12 months of age. *Pediatr Infect Dis* 1991; **10**: 560-564.
 45. Eskola J, Kayhty H, Peltola H, Karanko V, Makela PH, Samuelson J, Gordon LK. Antibody levels achieved in infants by course of *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide/diphtheria toxoid conjugate vaccine. *Lancet* 1985; **1**: 1184-1186.
 46. Eskola J, Kayhty H, Takala AK, Peltola H, Ronnberg PR, Kela E, Pekkanen E, McVerry PH, Makela PH. A randomized prospective field trial of a conjugated vaccine in the protection of infants and young children against invasive *Haemophilus influenzae* type b disease. *N Engl J Med* 1990; **323**: 1381-1387.
 47. Granoff DM, Holmes SJ. Comparative immunogenicity of *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide-protein conjugate vaccines. *Vaccine* 1991; **9** (Suppl): S30-S34.
 48. Holmes SJ, Murphy TV, Anderson RS, Kaplan SL, Rothstein EP, Gan VN, Granoff DM. Immunogenicity of four *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines in 17 to 19 month old children. *J Pediatr* 1991; **118**: 364-371.
 49. Kayhty H, Eskola J, Peltola H, Stout MG, Samuelson JS, Gordon LK. Immunogenicity in infants of a vaccine composed of *Haemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide mixed with DTP or conjugate to diphtheria toxoid. *J Infect Dis* 1987; **155**: 100-106.
 50. Kayhty H, Peltola H, Eskola J, Ronnenberg PR, Kela E, Karanko V, Makela PH. Immunogenicity of *Haemophilus influenzae* oligosac-

- charide-protein and polysaccharide-protein conjugate vaccination of children at 4, 6 and 14 months of age. *Pediatrics* 1989; **84**: 995-999.
51. Lepow ML, Randolph M, Cimma R, Larsen D, Rogan M, Schumacher J, Lent B, Gaintner S, Samuelson J, Gordon L. Persistence of antibody and response to booster dose of *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine in infant immunized at 9 to 15 months of age. *J Pediatr* 1986; **108**: 882-886.
 52. Lepow ML, Samuelson JS, Gordon LK. Safety and immunogenicity of *Haemophilus influenzae* type b-polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine in infants 9 to 15 months of age. *J Pediatr* 1985; **106**: 185-189.
 53. Calandra GB, Lukacs LJ, Jonas LC, Santosham M, Ward JJ, Greenberg DP, Daum RS, Matthews H, Vella PP, Ryan JL. Anti-PRP antibody levels after primary series of PRP-AMPC and persistence of antibody titres following primary and booster doses. *Vaccine* 1993; **11** (Suppl 1): S58-S62.
 54. Daum RS, Sood SK, Osterholm MT, Pramberg JC, Granoff PD, White KE, Granoff DM. Decline in serum antibody to the capsule of *Haemophilus influenzae* type b in the immediate postimmunization period. *J Pediatr* 1989; **114**: 742-747.
 55. Rathore MH, Dick M, Buckner P, Ayoub EM. *Haemophilus influenzae* type b invasive disease in urban and rural children immunization patterns and prevalence of disease. *South Med J* 1994; **87**: 1083-1087.
 56. Scheifele DW. Recent trends in pediatric *Haemophilus influenzae* type b infections in Canada. Immunization Monitoring Program, Active (IMPACT) of the Canadian Paediatric Society and the Laboratory Centre for Disease Control. *Can Med Assoc J* 1996; **154**: 1041-1047.
 57. Zielen S, Ahrens P, Hoffman D. Efficacy of HIB vaccine. *Lancet* 1994; **344**: 828.
 58. Frank AL, Labotka RJ, Frisone LR. *Haemophilus influenzae* b immunization of children with sickle cell diseases. *Pediatr Res* 1987; **21**: 324A.
 59. Goldblatt D, Johnson M, Evans J. Antibody responses to *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine in sickle cell disease. *Arch Dis Child* 1996; **75**: 159-161.
 60. Rubin LG, Voulalas D, Carmody L. Immunogenicity of *Haemophilus influenzae* type b conjugate in children with sickle cell disease. *Am J Dis Child* 1992; **146**: 340-342.
 61. Webber SA, Sandor GG, Patterson MW, Mitchell LA, Scheifele D, Ochnio JJ, McVerry PH. Immunogenicity of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine in children with congenital asplenia. *J Infect Dis* 1993; **167**: 1210-1212.
 62. Feldman S, Gigliotti F, Shenep JL, Roberson PK, Lott L. Risk of *Haemophilus influenzae* type b disease in children with cancer and response of immunocompromised leukemic children to a conjugate vaccine. *J Infect Dis* 1990; **161**: 926-931.
 63. Gibb D, Giacomelli A, Masters J, Spoulou V. Persistence of antibody responses to *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide conjugate vaccine in children with vertically acquired human immunodeficiency virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 1996; **15**: 1097-1101.
 64. Gibb D, Spoulou V, Giacomelli A, Griffiths H, Masters J, Misbah S, Nokes L, Pagliaro A, Giaquinto C, Kroll S. Antibody responses to *Haemophilus influenzae* type b and *Streptococcus pneumoniae* vaccines in children with human immunodeficiency virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 1995; **14**: 129-135.
 65. Rutstein RM, Rudy BJ, Cnaan A. Response of human immunodeficiency virus-exposed and-infected infants to *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; **150**: 838-841.
 66. Schneider LC, Insel RA, Howie G, Madore DV, Geha RS. Response to a *Haemophilus influenzae* type b diphtheria CRM 197 conjugate vaccine in children with a defect of antibody production to *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide. *Allergy Clin Immunol* 1990; **85**: 948-53.
 67. Herrod HG, Gross S, Insel R. Selective antibody deficiency to *Haemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide vaccination in children with recurrent respiratory tract infection. *J Clin Immunol* 1989; **9**: 429-434.
 68. Kristensen K, Barington T, Pressler T, Heilmann C. Characterization of the antibody response to a *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine in children with recurrent lower respiratory tract infection. *Allergy* 1995; **50**: 528-531.
 69. Patel J, Faden H, Sharma S, Ogra PL. Effect of respiratory syncytial virus on adherence, colonization and immunity of non-typable *Haemophilus influenzae*: implications of otitis media. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1992; **23**: 15-23.
 70. Molrine DC, Guinan EC, Antin JH, Wheeler C, Parsons SK, Weinstein HJ, McGarigle C, Blanding P, Phillips NR, Ciamarra A, George S, Ambrosino DM. *Haemophilus influenzae* type b (HIB)-conjugate immunization before bone marrow harvest in autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1996; **17**: 1149-1155.
 71. Eskola J, Peltola H, Kayhty H, Takala AK, Makela PH. Finnish efficacy trials with *Haemophilus influenzae* type b vaccines. *J Infect Dis* 1992; **165** (Suppl 1): S137-138.
 72. Lepow ML, Barkin RM, Berkowitz CD, Brunnell PA, James D, Meier K, Ward J, Zahradnik JM, Samuelson J, McVerry PH. Safety and immunogenicity of *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide-diphtheria toxoid conjugate vaccine (PRP-D) in infants. *J Infect Dis* 1987; **156**: 591-596.
 73. Nokleby H, Sandbu S, Kayhty H, Olander RM, Heilmann C. Vaccine against *Haemophilus influenzae* type b-antibody response and adverse effects. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1995; **115**: 1604-1606.
 74. Popejoy LA, Rivera AI, González-Torres I. Side-effects and immunogenicity of *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide vaccine in a multiethnic pediatric population. *Mil Med* 1989; **154**: 25-29.
 75. Gervais A, Caffisch M, Suter S, Haeggeli CA. Guillen-Barre syndrome following immunisation with *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine. *Eur J Pediatr* 1993; **152**: 613-614.
 76. Rowe JE, Messinger IK, Schwendeman CA, Popejoy LA. Three-dose vaccination of infants under 8 months of age with a conjugate *Haemophilus influenzae* type b vaccine. *Mil Med* 1990; **155**: 483-486.

77. Consejería de Sanidad y Bienestar Social. Junta de Castilla y León. Manual de vacunaciones. 1994.
78. Selwyn PA, Schoenbaum EE, Davenny K, Robertson UJ, Feinglod AR, Shulman JF, Mayers MM, Klein RS, Friedland GH, Rogers MF. Prospective study of human immunodeficiency virus infection and pregnancy outcomes in intravenous drug users. *JAMA* 1989; **261**: 1289-1294.
79. Kale KL, King JC Jr, Farley JJ, Vink PE, Cimino CO, Paradiso PR. The immunogenicity of *Haemophilus influenzae* type b conjugate (HbOC) vaccine in Human immunodeficiency virus-infected and uninfected infants. *Pediatr Infect Dis J* 1995; **14**: 350-354.
80. Peters VB, Sood SK. Immunity to *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide capsule in children with human immunodeficiency virus infection immunized with a single dose of *Haemophilus* vaccine. *J Pediatr* 1994; **125**: 74-77.
81. Weiss PJ, Wallace MR, Oldfield EC 3rd, O'Brien J, Janoff EN. Response of recent human immunodeficiency virus seroconverters to the pneumococcal polysaccharide vaccine and *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine. *J Infect Dis* 1995; **171**: 1217-1222.
82. Ambrosio DM, Lee MY, Chen D, Shamberger RC. Response to *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine in children undergoing splenectomy. *J Pediatr Surg* 1992; **27**: 1045-1047.
83. Barra A, Cordonnier C, Preziosi MP, Intrator L, Hessel L, Fritzell B, Preud'homme JL. Immunogenicity of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine in allogeneic bone marrow recipients. *J Infect Dis* 1992; **166**: 1021-1028.
84. Neu AM, Lederman HM, Warady BA, Fivush BA. *Haemophilus influenzae* type b immunization in infants on peritoneal dialysis. Pediatric Peritoneal Dialysis Study Consortium. *Pediatr Nephrol* 1996; **10**: 84-85.
85. Muñoz A, Salvador A, Brodsky NL, Arbeter AM, Porat R. Antibody response of low birth weight infants to *Haemophilus influenzae* type b polyribosylribitol phosphate-outer membrane protein conjugate vaccine. *Pediatrics* 1995; **96**: 216-219.
86. Konradsen HB, Ejlersen T, Henrichsen J. The PRP-D vaccination of Danish Children. A study of immunogenicity of a *Haemophilus influenzae* type b vaccine coadministered with Di-Te-Pol to Danish children. *Ugeskr Laeger* 1993; **155**: 2872-2875.
87. Centers for Disease Control and Prevention. FDA approval for infants of a *Haemophilus influenzae* type b conjugate and hepatitis B (recombinant) combined vaccine. *MMWR* 1997; **46**: 107-109.
88. Centers for Disease Control and Prevention. FDA approval for infants of a *Haemophilus influenzae* type conjugate and hepatitis B (recombinant) combined vaccine. *JAMA* 1997; **277**: 620-621.
89. Centers for Disease Control and Prevention. Recommended childhood immunization schedule-United States, 1997. *MMWR* 1997; **46**: 35-40.
90. Barra A, Dagan R, Preud'homme JL, Bajart A, Danve B, Fritzell B. Characterization of the serum antibody response induced by *Haemophilus influenzae* type b tetanus protein-conjugate vaccine in infants receiving a DTP-combined vaccine from 2 month of age. *Vaccine* 1993; **11**: 1003-1006.
91. Begg NT, Miller E, Fairley CK, Chapel HM, Griffiths H, Waight PA, Ashworth LA. Antibody responses and symptoms after DTP and either tetanus or diphtheria *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines given for primary immunisation by separate or mixed injection. *Vaccine* 1995; **13**: 1547-1550.
92. Ferreccio C, Clemens J, Avendano A, Horwitz I, Flores C, Avila L, Cayazzo M, Fritzell B, Cadoz M, Levine M. The clinical and immunologic response of Chilean infants to *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide-tetanus protein conjugate vaccine coadministered in the same syringe with diphtheria-tetanus toxoids-pertussis vaccine at two, four and six months of age. *Pediatr Infect Dis* 1991; **10**: 764-771.
93. Kurikka S, Olander RM, Eskola J, Kayhty H. Passively acquired anti-tetanus and anti-*Haemophilus* antibodies and the response to *Haemophilus influenzae* type b-tetanus toxoid conjugate vaccine in infancy. *Pediatr Infect Dis J* 1996; **15**: 530-535.
94. Levine OS, Lagos R, Losonsky GA, San Martín O, Abrego P, Bustamante C, Wasserman SS, Levine MM. No adverse impact on protection against pertussis from combined administration of *Haemophilus influenzae* type b conjugate and diphtheria-tetanus toxoid-pertussis vaccines in the same syringe. *J Infect Dis* 1996; **174**: 1341-1344.
95. Mulholland EK, Ahonkhai VI, Greenwood AM, Jonas LC, Luckacs LJ, Mink CM, Staub JM, Tood J, Vella PP, Greenwood BM. Safety and immunogenicity of *Haemophilus influenzae* type b-*Neisseria meningitidis* group B outer membrane protein complex conjugate vaccine mixed in the syringe with diphtheria-tetanus-pertussis vaccine in young Gambian infants. *Pediatr Infect Dis J* 1993; **12**: 632-637.
96. Scheifele D, Barreto L, Meekison W, Guasparini R, Friesen B. Can *Haemophilus influenzae* type b-tetanus toxoid conjugate vaccine be combined with diphtheria toxoid-pertussis vaccine-tetanus toxoid?. *Can Med Assoc J* 1993; **149**: 1105-1112.
97. Anderson EL, Decker MD, Englund JA, Edwards KM, Anderson P, McInnes P, Belshe RB. Interchangeability of conjugated *Haemophilus influenzae* type b vaccines in infants. *JAMA* 1995; **273**: 849-853.
98. Bewley KM, Schwab JG, Ballanco GA, Daum RS. Interchangeability of *Haemophilus influenzae* type b vaccines in the primary series: evaluation of a two-dose mixed regimen. *Pediatrics* 1996; **98**: 898-904.
99. Edwards KM, Decker MD, Porch CR, Palmer P, Bradley R. Immunization after invasive *Haemophilus influenzae* type b disease. Serologic response to a conjugate vaccine. *Am J Dis Child* 1989; **143**: 31-33.
100. Scheifele DW, Meekison W, Guasparini R, Roberts A, Barreto L, Thippawong J, Wiltsey S. Evaluation of booster doses of *Haemophilus influenzae* type b-tetanus toxoid conjugate vaccine in 18-months-old children. *Vaccine* 1995; **13**: 104-108.
101. Marks MI, Dorchester WL. Secondary rates of *Haemophilus influenzae* type b disease among day care contacts. *J Pediatr* 1987; **111**: 305-306.