

## PEDIATRIA EXTRAHOSPITALARIA\*

### Profilaxis de las enfermedades infecciosas. Vacunaciones

J. TRIGUEROS y A. BLANCO QUIRÓS

Las enfermedades infecciosas, pueden prevenirse total o parcialmente por varios métodos. Unos van encaminados al aislamiento del foco infeccioso o de la persona susceptible y a lograr interrumpir la cadena de contagio. Se le denomina *profilaxis de exposición*. Con frecuencia resulta muy difícil de conseguir porque, p.e., no se logra reconocer al enfermo hasta días después de estar contagiando.

Una forma más perfecta es la *profilaxis de disposición* que consiste en aumentar la resistencia inmunológica del individuo frente a una determinada infección, ya sea de una *forma pasiva*, transfiriendo anticuerpos desde una persona previamente inmunizada (como ocurre por ejemplo de una forma natural con la IgG que pasa de la madre al feto o de una forma artificial mediante obtención de gammaglobulinas humanas) con lo que se consigue una protección rápida, pero transitoria, ya sea de una *forma activa*, más eficaz, cuyo modelo natural es la protección obtenida tras padecer una enfermedad, y los cambios inmunológicos que en ella se producen son exactamente los que se intentan conseguir artificialmente inyectando derivados o partículas del germen. A esta inyección de productos bacterianos o víricos se le llama *inmunización o vacunación*.

Con las vacunaciones se pretende en primer lugar, conseguir la *protección del*

*individuo* frente a una determinada infección, y que esta situación sea prolongada a ser posible durante toda la vida. Sin embargo, siempre hay otros fines más ambiciosos que consisten en disminuir la incidencia de la enfermedad natural y romper así la cadena epidémica. Cuando se sobrepasa un elevado porcentaje de personas inmunizadas, las probabilidades de contagio son mínimas y se puede llegar a *erradicar la enfermedad* como ha ocurrido con la viruela.

La vacunación es una de las medidas preventivas que presenta mayor rentabilidad. Con una inversión mínima, se ha podido obtener resultados que hubieran sido difíciles de imaginar en el pasado.

Los planes masivos de vacunaciones tienen objetivos diferentes según se trate de países industrializados o en vías de desarrollo. Concretamente, la OMS estableció unos fines a conseguir el año 1990 en Europa, consistentes en la erradicación del sarampión, poliomielitis, tétanos neonatal, difteria y rubeola congénita. Estos ambiciosos fines exigen obligadamente la participación de todos los países europeos para alcanzar así un nivel de inmunización entre el 95-100 % de la población.

Los avances logrados en el conocimiento de las bacterias, sobre todo de los virus, han hecho que cada vez sea mayor el nú-

\* Sección patrocinada por el Laboratorio Ordesa.  
Departamento de Pediatría. Hospital Clínico. Valladolid.

mero de vacunas de eficacia demostrada, y en la actualidad se encuentra en avanzado estado de estudio varias vacunas para hacer frente a diversas enfermedades que sin duda serán de interés en un futuro próximo.

## CLASES DE VACUNAS

Podemos clasificar las vacunas en 2 grandes grupos: Vacunas vivas o atenuadas y vacunas muertas o inactivadas.

### 1. *Vacunas vivas o atenuadas*

Contienen bacterias o virus modificados, conseguidos generalmente mediante cultivos repetidos, selección de mutantes avirulentos o de virulencia atenuada, que sean estables, presenten una capacidad de transmisión reducida y no estén contaminados. Su objetivo es conseguir una infección inaparente o con un mínimo de síntomas que confiera una inmunidad semejante a la infección natural.

Tienen la ventaja de requerir únicamente la administración de una sola dosis mínima, ya que el germen se multiplica dentro del organismo. No existe relación entre la dosis y la intensidad de la respuesta inmunitaria, por lo que presentan el inconveniente de ser difíciles de homologar. Sólo cuando se administran por una vía natural, como la vacuna de la polio oral, puede ser necesario administrar varias dosis para evitar los fenómenos de intolerancia con otros enterovirus. Algunos ejemplos de este tipo de vacunas son la BCG, polio oral tipo Sabin y rubeola tipo R.A. 27/3.

### 2. *Vacunas muertas o inactivadas*

Pueden prepararse a partir de bacterias o virus totales o a partir de antígenos purificados, como por ejemplo la difteria y el tétanos que utiliza toxinas desnaturaliza-

das o toxoides. Son vacunas seguras, pero plantean el problema de su eficacia. Proporcionan una inmunidad de menos intensidad y duración que las vacunas vivas, ya que éstas no se multiplican en el organismo y precisan por tanto una dosis mayor, que generalmente oscila entre 1.000 y 9.000 millones de bacterias/ml. salvo la de la tosferina, que es más elevada.

Algunas vacunas están compuestas por bacterias o virus totales como en el caso de la B. Pertussis. Se utilizan por lo general cuando los antígenos inmunizantes no se conocen o no se han logrado aislar y purificar en cantidad. Otras vacunas sólo tienen fracciones celulares antigénicas como por ejemplo los polisacáridos del neumococo o del meningococo.

Para potenciar el estímulo de la inmunidad, suelen asociarse con sustancias coadyuvantes como el hidróxido de aluminio, sustancias oleosas o compuestos bacterianos como el lípido A de las bacterias Gram negativas.

Las vacunas pueden ser según su composición *monovalentes*, preparadas a partir de una única cepa como el sarampión, rubéola, parotiditis o fiebre tifoidea; *polivalentes*, cuando el germen es heterogéneo y se deben incluir antígenos de varios serotipos distintos, como por ejemplo la vacuna antigripal; *combinadas*, cuando se asocian gérmenes de varios virus o bacterias como la T.A.B., triple vírica o D.T.P. (Tabla I).

## RESPUESTA INMUNITARIA

Cuando se administra una vacuna, salvo excepciones, será el primer contacto entre el germen y el sistema inmunitario del niño.

En esta situación ocurrirá una *reacción primaria* con sus habituales características. La síntesis de anticuerpos será escasa y se retrasará 4 - 7 días. La IgM será el tipo de

TABLA I. VENTAJAS Y PROBLEMAS DE LAS VACUNAS ATENUADAS Y DE LAS VACUNAS INACTIVADAS

	Problemas	Ventajas
V. atenuadas	Dificultad de homologación Problemas de conservación	Mayor eficacia Persistencia mas prolongada Dosis única
V. inactivadas	Eficacia dudosa o menor Precisan revacunaciones	Seguridad completa Exactitud de la dosificación Fácil conservación

inmunoglobulina predominante. Si se trata de una vacuna con gérmenes vivos, el estímulo antigénico persistirá y dará tiempo también a que aparezca anticuerpos de tipo IgG.

En las dosis de recuerdo, habrá una respuesta *secundaria* y los anticuerpos aparecerán inmediatamente predominando la IgG y con niveles muy elevados. La situación es muy interesante en las vacunaciones de tétanos o difteria con las que se pueden conseguir protecciones más eficaces y rápidas que con la gammaglobulina. Una reacción peculiar ocurre en las *vacunaciones orales*. En estos casos la reacción es preferentemente local. Hay anticuerpos de tipo IgA con pieza secretora y la protección ocurre en la luz intestinal. Este dato es fundamental porque impide la aparición de gérmenes en las heces con capacidad contagiante rompiéndose la cadena epidemiológica.

Es necesario tener en cuenta que la capacidad de respuesta inmunitaria de tipo humoral, no aparece de forma completa hasta los 2-3 meses de edad. Asimismo, los anticuerpos maternos transmitidos pasivamente pueden interferir las vacunaciones realizadas en los primeros meses de vida. Por el contrario, la inmunidad de tipo celular, alcanza ya su desarrollo definitivo en el nacimiento.

#### CONSERVACIÓN DE LAS VACUNAS

Desde que la vacuna es fabricada hasta que se administra, recorre un largo camino, sometida a diversos factores ambientales, siendo el térmico el más nocivo. La cadena de frío trata de evitar esto. Como norma general, se puede decir que las vacunas víricas pueden transportarse y almacenarse congeladas (a excepción de la hepatitis B obtenida de plasma humano) o bien a temperaturas comprendidas entre 2 y 8°C sin sobrepasar los 10°C. Las vacunas bacterianas no deben ser congeladas en el transporte o almacenamiento; pueden soportar temperaturas superiores a 25°C siempre que en su envío y recogida no transcurran más de 72 horas; en ningún caso estarán expuestas a más de 38°C (Recomendaciones de la D.G. de Farmacia y productos sanitarios).

Una revisión (1) de las vacunas utilizadas en dispensarios y clínicas, puso de manifiesto que casi un 30 % de las vacunas sometidas a revisión, habían perdido algún grado de potencia, lo que indica un manejo inadecuado en algún momento a lo largo de la cadena de distribución. Los patrones *standars* para un manejo idóneo de las vacunas, deberán ser tan exigentes como los que se indican para la sangre de donantes.

## CALENDARIO VACUNAL

La protección vacunal debe conseguirse *lo más pronto posible*, porque la mayoría de las enfermedades, como la tosferina, tienen peor pronóstico cuanto menor es el niño. Sin embargo hay limitaciones que impiden la vacunación masiva neonatal. La edad para iniciar la vacunación dependerá del momento a partir del cual el niño es susceptible a las distintas enfermedades infecciosas (período de receptividad) ya que en un primer momento se encuentra protegido por los anticuerpos pasivos de origen materno. *También dependerá de su capacidad* para desarrollar una buena respuesta inmunitaria, ya que como se ha citado anteriormente, hasta los 3 meses la respuesta frente a estímulos antigénicos es imperfecta. En el neonato, como en el feto, predomina la función inmunosupresora y las respuestas inmunológicas son pobres y a expensas principalmente de la IgM. Además clásicamente se afirma que el paso de anticuerpos de la madre, puede bloquear la acción de las vacunas, (ya sea los recibidos durante la vida fetal o a través de la lactancia), aunque se ha visto que la respuesta del niño a la vacuna poliovirus oral trivalente no se ve afectada por la leche materna ingerida recientemente, ya que la cantidad de anticuerpos secretada en esta no parece ser suficiente para neutralizar dicha vacuna.

También es necesario tener en cuenta otros factores, como son el período en que existe un menor riesgo de complicaciones o en el que la vacunación será mejor aceptada por la población.

El calendario vacunal se puede dividir en 2 períodos, el período de inmunización básica que abarca los 2 primeros años de la vida y el período de las dosis de recuerdo que se debe continuar periódicamente a lo largo de la vida.

Aunque lo ideal es dar *el mayor número de vacunas en el mismo momento*, las hay que no se pueden asociar, porque se crearía una competencia inmunológica, que impediría alcanzar los niveles de anticuerpos necesarios para cada una de las inmunizaciones. Pueden administrarse simultáneamente hasta 9 antígenos (vacuna D.T.P. sarampión, parotiditis, rubeola y vacuna oral trivalente contra la poliomielitis) sin modificar los índices de seroconservación ni aumentar los efectos colaterales. Esta conducta se recomienda cuando desde un punto de vista administrativo o médico, es preferible administrar varios antígenos de 1 sola vez (emigrantes, nómadas, determinados grupos sociales etc.).

Finalmente hay vacunas que protegen transitoriamente, obligando a repetir las inmunizaciones. Los intervalos de las dosis de estas vacunas, dependen de la probabilidad de enfermar. Los resultados son peores si se acortan mucho, pero si se alargan, exponemos al niño a un riesgo. Otro aspecto importante es que algunas revacunaciones aumentan la frecuencia de reacciones. En unos casos como la rubeola, porque pudo haber enfermedad natural no aparente y en otros, como la tosferina, porque sus efectos indeseables son más frecuente en niños mayores.

Basándose en las anteriores circunstancias se constituye un calendario de vacunas que es muy parecido en todos los países desarrollados (tabla I) y que es modificable. Otra serie de vacunas como puede ser la de la tuberculosis, meningitis, fiebre tifoidea, hepatitis, gripe, etc., son opcionales según la circunstancia. En caso de epidemia se puede adelantar la vacuna frente a la difteria, tétanos y tosferina (D.T.P.) hasta las 3 semanas de vida, pero los resultados son muy pobres. También la vacuna del sarampión se puede administrar a los 9 meses, pero entonces hay que repetirla a los 15 meses.



Como la morbilidad y mortalidad de la tosferina disminuye con la edad y los riesgos de la vacuna aumentan con ésta, dicha vacuna ya no se incluye en el recuerdo de los 18 meses. Puede ser útil en las epidemias, momento en que incluso puede practicarse una reinmunización en los adultos, pues el índice de morbilidad es mayor con la enfermedad que con la inmunización. Tampoco se aplica la vacuna frente a la difteria en las dosis de recuerdo de los 6 años.

La vacuna de la poliomielitis tipo Sabin que se aplica en nuestro país, debería ser suficiente como todas las vacunas con gérmenes vivos con una sola dosis. Sin embargo son frecuentes las interferencias con otros enterovirus y la respuesta en el lactante es muy inconstante. Por ello algunos autores aconsejan que en la primera vacunación se administre sólo virus del tipo I, el más frecuente, y que se mezclen los tipos I, II y III sólo en las de recuerdo.

rizadas por fiebre, constituyen contraindicaciones relativas para la inmunización, y los procesos gastrointestinales (p. ejemplo diarrea) con o sin fiebre representan una contraindicación relativa para la administración de vacuna poliovirus oral trivalente. Cualquier inmunización rutinaria sólo debe ser demorada en estos casos cuando se tenga la seguridad de que el niño volverá para ser vacunado. De lo contrario es preferible realizar la vacunación aún cuando exista posibilidad de que la enfermedad menor intercurrente interfiera con la respuesta.

Si por cualquier motivo se aplazasen las vacunaciones al principio, o entre dosis, no es necesario comenzar de nuevo. Bastará con continuar las vacunaciones en el punto donde se dejaron. Ello es posible gracias a los linfocitos de memoria (Tabla II).

TABLA II. CALENDARIO VACUNAL RECOMENDADO POR EL MINISTERIO DE SANIDAD ESPAÑOL

3 meses	Tétanos	Difteria	Tos ferina	Poliomielitis I,
5 meses	Tétanos	Difteria	Tos ferina	Poliomielitis I, II, III
7 meses	Tétanos	Difteria	Tos ferina	Poliomielitis I, II, III
15 meses	Parotiditis	Sarampión	Rubeola	
18 meses	Tétanos	Difteria		Poliomielitis I, II, III
6 años	Tétanos			Poliomielitis I, II, III
11 años	Rubeola	(sólo niñas)		
14 años	Tétanos			Poliomielitis I, II, III

La vacunación de sarampión se adelantará a los 9 meses en situaciones de especial riesgo.

Por lo general la vacuna oral de la polio no tiene porqué ser aplazada a causa de enfermedad aguda «menor». Esta afirmación tiene validez también para todas las vacunas con virus vivos, y para la D.T.P. Las enfermedades menores caracte-

#### TÉCNICA DE VACUNACIÓN

Las primovacunas activas son lentas y puede ser que en algunos casos no cubran a tiempo las necesidades. Por otra parte la administración pasiva de gamma-

globulina protege inmediatamente, pero solo parcial y temporalmente. Hay situaciones urgentes en las que podría ser muy adecuado administrar conjuntamente la gammaglobulina y la vacuna, aunque la asociación no es compatible en todos los casos. Sólo es posible con vacunas inactivadas como la de la hepatitis B o la del tétanos, porque las vacunas atenuadas con gérmenes vivos se inutilizan si son administradas conjuntamente con gammaglobulina específica. En cualquier caso, la inyección de los 2 preparados debe hacerse en distintas partes del cuerpo y reservar esta técnica para casos que no puedan esperar. En el recién nacido, se han conseguido, en contra de lo que cabía esperar, excelentes resultados con la asociación de vacuna HB. y gammaglobulina específica.

Ello comprueba que el recién nacido responde suficientemente cuando la vacuna es de gran antigenicidad y que los anticuerpos transmitidos de la madre, no son un impedimento absoluto y cierto.

Es preciso conocer el historial clínico y realizar un examen somero del sujeto a vacunar, y descartar una serie de contraindicaciones que se citarán más adelante. Es aconsejable para ciertas vacunaciones habitualmente reactógenas (en particular la vacuna contra la tosferina) prevenir la hipertermia que eventualmente pudiera presentarse, con antipiréticos en forma de supositorios, la víspera, el mismo día y al día siguiente de la vacunación. Se aconseja elegir épocas alejadas de las posibles crisis estacionales en los sujetos alérgicos y en cuanto al horario, es preferible vacunar por la mañana con el fin de vigilar mejor al lactante durante las horas que siguen a la vacunación.

Sobre las distintas vías, la intramuscular y la subcutánea son las más utilizadas. Su eficacia es similar. La subcutánea es menos dolorosa y de aplicación más fácil en un niño que llora y se resiste, pero hay

que recurrir a la vía intramuscular profunda cuando el preparado incluya coadyuvantes, porque pueden ocasionar induraciones, nódulos, o incluso abscesos. Para la administración por vía subcutánea, las zonas de elección son el brazo, región deltoidea o encipital, o bien las fosas supra o infracipinosas. Para la vía I.M. la zona de elección es la región glútea. La vía oral ocasiona anticuerpos de tipo secretor y está indicada para prevenir infecciones transmitidas por vía gastrointestinal, pero se dispone de pocos preparados adecuados para esta vía. La vía intravenosa está completamente descartada. Se pueden producir graves reacciones adversas y tanto la antigenicidad como la multiplicación de los gérmenes vivos resulta excesiva.

#### REACCIONES ADVERSAS VACUNALES

Es posible que las vacunas originen reacciones adversas, sin embargo su frecuencia y gravedad es muy escasa y rara vez justifican la postura de suspender una vacunación. Se les suele clasificar en generales y locales.

La *alteración general* más frecuente es la *fiebre*. Una febrícula leve se puede observar en cualquiera de las vacunas. Sin embargo reacciones febriles elevadas son más raras. Habitualmente son debidas al componente pertussis y puede ir en aumento en las siguientes dosis.

Los *choques anafilácticos* y *exantemas generalizados* son raros. Ocurren en niños alérgicos al huevo. Para ello están contraindicadas las vacunas preparadas en embriones de pollo. Con vacunas con gérmenes vivos suficientemente perfeccionadas es posible observar en algunos niños, cuadros clínicos atenuados de la enfermedad natural, que incluyen fiebre y afectación del estado general más o menos importante.

Las *manifestaciones locales* son más frecuentes, pero también menos importan-

tes. Su relación es muy amplia. Incluye adenopatías satélites, frecuentes con la BCG y generalizadas en la vacuna de la rubeola infecciones locales por falta de asepsia; induración o eritema local, especialmente en los preparados que incluyen coadyuvantes; artritis fugaces y raras, en la vacuna de la rubeola; edema angioneurótico por alergia a cualquiera de los componentes vacunales, como huevo, antibióticos, etc.

Las reacciones adversas más temidas son las *neurológicas*. La encefalitis era relativamente frecuente con la abandonada vacuna antivariólica. Entre las vacunas en uso, la que mayor riesgo tiene es la de la tosferina (1/180.000 vacunados en USA), pero es 10-20 veces menor que el que acarrea la infección natural. Esta frecuencia aumenta cuando hay antecedentes personales o familiares de enfermedades neurológicas. En cualquier niño que presente fiebre elevada pueden ocurrir convulsiones febriles de mejor pronóstico que las que no se acompañen de fiebre. Otras alteraciones, como polirradiculitis o panencefalitis esclerosantes subagudas, con la vacuna de sarampión son excepcionales.

#### CONTRAINDICACIONES

Las vacunas están contraindicadas en niños con inmunodeficiencias, porque las que incorporan gérmenes vivos, pueden diseminarse, y las que los tienen muertos, aunque no sean peligrosas, no producen respuesta inmunitaria útil. Esta postura es igual tanto para las formas congénitas como para las secundarias a tratamientos inmunosupresores, leucemias y otras causas.

La *alergia* a cualquiera de los componentes de las vacunas o de sus medios de cultivos son también contraindicaciones por ejemplo al huevo o a la neomicina.

Por precaución, las *mujeres embarazadas*, no deben vacunarse nunca con vacunas vivas, como la rubeola, sin embargo no se conoce todavía ningún caso de vacunación por error en embarazadas, que haya traído consigo alteraciones del feto. Pueden administrarse sin inconvenientes las vacunas antitetánicas, antigripal y antipoliomielitis inactivadas.

En caso de *infección aguda* con fiebre, deben retrasarse, pero no suspenderse las inmunizaciones. El motivo es que el sistema inmunológico puede estar totalmente ocupado en responder a la estimulación natural y carecer de capacidad para hacerlo también frente a la inmunización artificial. Los enfermos de tuberculosis tratados con tuberculostáticos pueden ser vacunados a partir de los 2 meses de tratamiento.

La *inyección reciente de gammaglobulina* específica, también es razón para retrasar la correspondiente vacuna, pero sólo si está preparada con gérmenes vivos.

La vacuna de la tosferina está contraindicada en encefalópatas y también en algunas formas graves de epilepsia, especialmente si hubo algún tipo de reacción en algunas de las inyecciones previas.

En las *cardiopatías descompensadas* están contraindicadas todas a excepción de la vacuna antigripal por la buena tolerancia de ésta y la gravedad de los procesos gripales en estos enfermos.

En las *nefropatías agudas* en fase evolutiva deben evitarse, pudiendo practicarse en los procesos crónicos no evolutivos.

Como ya se citó anteriormente hay que tener en cuenta la *edad* y épocas en que el sistema inmune alcanza su total maduración. Así en los prematuros será preciso posponer cierto tiempo la vacunación. La vacuna de tosferina no deberá administrarse nunca por encima de los 6 años, ya que se incrementa las complica-

ciones de ésta y a medida que se incrementa la edad disminuye el riesgo de dicha enfermedad (Tabla III).

germen. Se pueden clonar células por ejemplo con *E. coli* para que esta bacteria fabrique el antígeno deseado. Se dispone

TABLA III. CONTRADICCIONES DE LAS VACUNAS

*Absolutas*

- Estados de inmunodeficiencia (v. atenuadas).
- Alergia a componentes vacunales (huevo, neomicina...).
- Embarazo (v. atenuadas).

*Relativas o transitorias*

- Infecciones agudas.
- Reciente administración de gammaglobulina (v. atenuadas).
- Cardiopatías descompensadas.
- Nefropatías graves evolutivas.

ESTADO ACTUAL Y PERSPECTIVAS FUTURAS  
EN EL CAMPO DE LAS VACUNAS

Muchas de las actuales vacunas se fabricaron a través de un proceso que consistía en aislar el germen y atenuar su virulencia, generalmente tras infinidad de cultivos, o inactivarlo. En otros casos se actuaba sobre su toxina principal, originando la correspondiente anatoxina o toxoide. El proceso es largo y delicado porque debe conseguirse un preparado con su normal antigenicidad y sin patogenicidad. Luego vienen largos años de pruebas y los resultados se conocen a largo plazo porque una de las características principales estriba en la duración de la protección.

En los últimos años, se han conseguido diversas técnicas que aplicadas al campo de las vacunaciones pueden dar resultados espectaculares en un próximo futuro. A través de ingeniería genética se puede recombinar el DNA y fabricar variantes proteicas en gran cantidad y a bajo coste. Es posible fabricar polipéptidos sintéticos similares a los antígenos no patógenos del

de anticuerpos monoclonales anti-idiotipo con una especificidad exquisita frente a epítopos de las proteínas virales.

Con la nueva tecnología se espera conseguir vacunas largamente perseguidas.

*Difteria:*

Actualmente se emplea el toxoide antídiftérico preparado por alteración química de la toxina del *Corinebacterium diphtheriae* a distintas concentraciones (D: tipo regular y d: tipo adulto) pero ya se encuentra en avanzado período de investigación la primera vacuna sintética, obtenida por el Instituto Pasteur.

*Tétanos:*

Vacuna preparada con toxoide de *Clostridium tetani* a lo que se ha asociado coadyuvante de hidróxido de aluminio o alumbre potásico para mejorar la respuesta inmunitaria.

Debido a la transmisión en forma de esporas del *Clostridium tetani* a través del polvo y a la extremada ubicuidad de éste

es imposible la eliminación de la exposición al tétanos (2). Es indispensable por lo tanto, la profilaxis de disposición, mediante campañas pediátricas de vacunación, vacunaciones en el Servicio Militar y vacunaciones en diversos grupos comunitarios. Todo lo anterior debe ser completado con una profilaxis de disposición inmediata en los centros sanitarios (servicios de urgencias, médicos de cabecera, pediatras, etc.)

na antitetánica. Si está correctamente vacunado, pero la última dosis se administró hace 10 o más años, si la herida es de bajo riesgo, bastará con administrar una dosis de toxoide tetánico. Si por el contrario es de alto riesgo, se asociará además la gammaglobulina antitetánica (4), al igual que si el individuo no ha sido nunca vacunado o lo ha sido de forma incompleta, o no se puede establecer con seguridad su estado

TABLA IV. ACTITUD PROFILACTICA ANTE HERIDAS CON RIESGO DE INFECCION TETANICA

SITUACION	ACTITUD
— Vacunación correcta con última dosis hace 0 - 5 años.	— Sólo limpieza de la herida.
— Vacunación correcta con última dosis hace 5 - 10 años.	— Administrar una dosis de vacuna.
— Vacunación correcta con última dosis hace más de 10 años. Herida poco sugerente.	— Administrar una dosis de vacuna.
— Vacunación correcta con última dosis hace más de 10 años. Herida de alto riesgo.	— Administrar una dosis de vacuna — Gammaglobulina antitetánica. (250 - 500 uu).
— Vacunación incompleta, desconocida o ausente.	— Igual pauta. — Completar luego la vacunación.

Ante cualquier herida, fractura abierta quemadura o mordedura, tras la limpieza de éstas es preciso conocer el estado inmunológico del individuo. Si está correctamente vacunado y la última dosis la recibió en los últimos 5 años, no es necesaria ninguna medida profiláctica. Si está vacunado adecuadamente y la última dosis la recibió entre 5 y 10 años antes, a pesar de que permanecen niveles protectores de anticuerpos en la sangre durante 10 o más años (3), es aconsejable administrar una dosis de recuerdo. En estos casos existe una respuesta inmunitaria, inmediata, no siendo preciso administrar gammaglobuli-

nmunitario. Además se recomendará, que complete posteriormente el número de dosis vacunales (Tabla IV).

#### *Tosferina:*

Al actual vacuna de células totales está preparada a partir de una suspensión de virus de Bordetella Pertussis muertos, rica en antígenos, algunos de los cuales, aunque esencial para la protección puede producir también reacciones. Por ello se está ensayando una nueva vacuna acelular a base de componentes, que hasta la fecha ha proporcionado resultados similares a la

vacuna de células totales en Gran Bretaña (5), Japón (6) y Suecia.

### *Poliomielitis:*

Se dispone de dos tipos de vacunas (7): tipo Salk, vacuna de virus inactivados, cara, difícil de aplicar en programas en masa, inocua y segura, que se aplica por vía parenteral y es la que se debe emplear en niños con deficiencias inmunitarias primarias o secundarias, en las embarazadas, en las diarreas u otros trastornos intestinales y en los adultos no vacunados. Luego disponemos de la vacuna tipo Sabin, fabricada con virus atenuados, que se aplica por vía oral. Los virus se multiplican en la mucosa intestinal, provocando una inmunidad general sólida y duradera, permitiendo alargar los intervalos entre las revacunaciones, además de una inmunidad local intestinal interrumpiendo la cadena epidemiológica, al eliminarse con las heces únicamente virus atenuados. Al ser oral, presenta mejor aceptación por parte del receptor, es más cómoda y tiene escaso coste. Los *problemas* que se pueden presentar con este tipo de vacuna, como son la aparición de casos de parálisis en los 30 días siguientes a la vacunación, se han reducido al mínimo sometiendo la vacuna a un riguroso control de calidad, administrando varias dosis y observando escrupulosamente las contraindicaciones (inmunodeficiencias primarias y secundarias embarazadas, diarreas, adultos sin vacunar). Todo lo anterior ha condicionado que en la mayoría de los países, incluido España, se utilice la vacuna Sabin en los programas de inmunización. Ultimamente y gracias al conocimiento detallado de la estructura genética del virus mediante anticuerpos monoclonales (8) se puede conseguir vacunas más seguras y efectivas.

### *Sarampión:*

Entre 1963 y 1967, se procedió a la vacunación con vacunas de virus inactivados,

abandonándose posteriormente ya que producían una inmunidad incompleta (humoral) de corta duración y en ocasiones provocaban reacciones adversas más graves que el propio sarampión (7). En la actualidad se emplean exclusivamente vacunas de virus atenuados, asociada a la de la rubeola y parotiditis por vía subcutánea.

Se ha observado (9) que la vacunación a los 12 meses, produce el 95,5 % de seroconversiones. En edades anteriores a los 15 meses los anticuerpos maternos pueden interferir en la vacuna. Por ello se aconseja vacunar a los 15 meses en las zonas no endémicas, pudiéndose vacunar antes en las zonas endémicas o en casos de epidemia o exposición al contagio, por ejemplo a partir de los 6 meses.

Se recomienda la vacunación en todos los niños mayores de 12 meses que no han pasado el sarampión ni han sido vacunados o se ignora, en aquellos que fueron vacunados antes del año, en los que fueron vacunados con vacuna inactivada entre 1963 y 1967 aunque recibieran dentro de los 3 meses siguientes una dosis de vacuna atenuada y los que recibieron una vacunación con una cepa hipoatenuada (Schwartz) junto con gammaglobulina hiperinmune.

Las contraindicaciones son las generales para aquellos preparados con virus atenuados.

Con el empleo de cepas hiperatenuadas, han disminuido las *reacciones vacunales*, siendo el riesgo de encefalitis mil veces menor que si se padece la enfermedad (7) y el riesgo de panencefalitis esclerosante subaguda 5-20 veces menor, no pareciendo estar relacionado con la vacuna.

Se han comunicado casos de sarampión en niños previamente vacunados. Este caso podría ser debido: a) al empleo de la



vacuna mal conservada e inactivada por el calor (conservación entre 2-10°C durante 12 meses) o por la luz solar directa. b) administración de la vacuna a niños antes de cumplir el año de edad (presencia de anticuerpos maternos) y c) administración de la vacuna o bien simultáneamente o dentro del plazo de 3 meses de una inyección de gammaglobulina o de una transfusión de sangre completa. De todas formas, siempre es posible que quede un bajo porcentaje en el que la vacuna del sarampión no alcance todavía efectividad. En este escaso grupo y en general en toda la población podría realizarse la revacunación ya que ésta es inocua y puede aumentar la inmunidad (10). En caso de epidemia es posible controlarla, si en el plazo de los 10 días siguientes al descubrimiento del primer caso se procede a la vacunación del colectivo (11).

#### *Parotiditis:*

Vacuna de virus atenuados de Jeryl-Lynn asociada a la triple vírica por vía subcutánea. Actualmente se estudia en Japón una nueva vacuna de virus atenuados (cepa URAB).

#### *Rubeola:*

Se emplean vacunas de virus atenuados. Aparte de la dosis de los 15 meses (asociada a la triple vírica) se aplica a todas las niñas a los 10-11 años con el fin de reforzar la inmunidad y compensar los fallos de la primovacunación (7). A pesar de, que vacunaciones por error en embarazadas no han demostrado lesiones en el feto, se encuentra formalmente contraindicada en la gestación, así como en el resto de situaciones mencionadas en las contraindicaciones de las vacunas o virus atenuados.

#### *Gripe:*

Se emplean vacunas purificadas inactivadas polivalentes administradas por vía

subcutánea o I.M. superficial, la tendencia actual es la fabricación de vacunas fragmentadas o fraccionadas o incluso más purificadas a base de antígenos superficiales únicamente que corresponden a la hemaglutinina y neuraminidasa.

De los tres tipos de virus causantes de la gripe (A, B y C) el tipo A es el productor de graves cuadros del tracto respiratorio inferior en los niños (crup, traqueo-bronquitis, neumonías) y es el principal responsable de las epidemias gripales conocidas. El tipo B tiene menos capacidad de difusión y las afecciones que provoca son de menos gravedad. La vacuna antigripal se prepara generalmente a partir de estos 2 tipos cada año, siguiendo las recomendaciones hechas por la OMS, que desde 1947 recoge las variantes epidemiológicas que se producen en cualquier país, mediante una red de vigilancia y seguimiento de la gripe.

Respecto a la dosis, por encima de los 28 años bastará con una sola dosis de 0,5 ml de vacuna (15 µg de hemaglutinina) debido a su experiencia inmunológica anterior. En las personas de elevado riesgo se aconseja (12) una segunda dosis 1 ó 2 meses después. A los menores de 27 años, se debe administrar 2 dosis de vacuna total o fraccionada, con un intervalo de 1 mes, aconsejándose en los menores de 12 años, emplear vacunas fraccionadas, a la misma dosis (0,5 ml) en los niños de 3 a 12 años y a la mitad de dosis (0,25 ml.) en los menores de 3 años.

#### *Varicela:*

Está en estudio una vacuna de virus vivos atenuados, preparados a partir de la cepa OKA. La morbilidad debida a la varicela en los niños normales, incluida la aparición de encefalitis, sobreinfecciones bacterianas y pérdida de días de escuela justificarían la vacunación rutinaria contra la enfermedad (13).

En los niños leucémicos e inmunodeprimidos, la vacuna deberá utilizarse sólo en centros especializados, a pesar de no ser fundada la sospecha de que dicha vacuna facilite la aparición del herpes en dichos niños (14). En cualquier caso, la mejor protección de estos niños puede ser la vacunación de sus hermanos y compañeros de escuela normales. La vacunación entre los 12 y 18 meses de edad debe proteger también a la mayoría de los niños que posteriormente desarrollen una leucemia (15).

#### *Citomegalovirus:*

En la actualidad está en avanzada fase de investigación una vacuna con virus vivos atenuados, cuyos potenciales receptores serán aquellos pacientes seronegativos, candidatos a trasplante de un órgano y todas las mujeres seronegativas en edad de concebir. Asimismo se encuentra en preparación, al igual que frente al virus Herpes simplex tipos 1 y 2, una vacuna glicoproteica producida por recombinación genética.

#### *Virus de Epstein-Barr:*

A partir del antígeno de membrana del virus de Epstein-Barr, sintetizado recientemente por el grupo de A. Epstein, se ha clonado el gen que lo contiene, siendo ya posible intentar expresarlo mediante recombinación genética en bacterias, levaduras o células humanas para en un futuro próximo obtener una vacuna eficaz contra la mononucleosis infecciosa, el linfoma de Burkitt y el carcinoma nasofaríngeo (16).

#### *Hepatitis B:*

Ante la imposibilidad de desarrollar VHB en diversos sistemas de cultivo celulares, utilizados generalmente en la obtención de otras vacunas de virus atenuados o

inactivados, a partir de los estudios iniciales de Krugman y col. (17), se pudo comercializar en 1982 la hoy ya vacuna convencional contra la hepatitis B, preparada a partir de plasma de donantes con alto título de HBs Ag. Esta vacuna preparada con subunidades víricas purificadas, de 22 nm., absorbidas en hidróxido de aluminio, ha demostrado ser inocua y eficaz, confiriendo un alto poder inmunógeno con 3 dosis de 20 µg administrados I.M. con un intervalo de 1 y 6 meses respectivamente (18). La posibilidad de transmisión del agente o agentes responsables del SIDA, con esta vacuna parece altamente improbable, ya que los procedimientos utilizados en la fabricación de esta vacuna, inactivan cualquier tipo de virus. El principal inconveniente es que debido a que se prepara a partir de plasma humano, su producción es limitada, exigiendo además su elaboración un período prolongado de tiempo y un elevado coste. Esto ha hecho concebir una estrategia de vacunación, limitándose dicha vacuna a grupos de alto riesgo.

Investigaciones posteriores, se han dirigido hacia la obtención de una vacuna con polipéptidos purificados, o bien vacunas sintéticas, preparadas con *polipéptidos obtenidos por síntesis*. Con la introducción de la ingeniería genética se intenta la producción de HBs Ag en bacterias y más concretamente en *E. coli*, debiendo abandonarse posteriormente, ya que la cantidad de HBs Ag obtenida es pequeña y presenta además una antigenicidad mínima. Se continúa investigando mediante técnicas de ingeniería genética, hasta que por fin se obtiene una vacuna recombinante frente a la hepatitis B utilizando como factoría de producción la levadura *Saccharomyces cerevisae*. Esta vacuna no contiene DNA del virus, ni proteínas humanas, ni la posibilidad de contaminación por otros virus. Únicamente contiene pro-

teínas antigénicas sin glicósilar, ensambladas, formando partículas inmunogénicas de 22 nm (se ha comprobado que la glicosilación de dichas proteínas, no se requiere ni para el ensamblado de la proteína, ni para ocasionar respuesta inmunogénica como se creía) (19). Se ha empezado a comercializar en Venezuela, Checoslovaquia, Arabia Saudita, Malasia y Singapur (ENERGIX B), Alemania Occidental (GENHBVAX) y Estados Unidos (RECOMBIVAX) precisándose igualmente 3 dosis para la protección (19).

Las últimas investigaciones intentan también mediante *ingeniería genética*, a partir de células de ovario de hamster, la obtención de una vacuna más pura, con menos pasos de purificación, ya que las levaduras no secretan la proteína producida y han de ser lisadas para purificar y obtener posteriormente el HBs Ag. La *administración simultánea de gammaglobulina* específica frente a la hepatitis B, tal como se citó anteriormente, con vacuna antihepatitis B es posible siempre que se apliquen en lugares distintos.

Respecto a la hepatitis vírica A, se encuentra en preparación una vacuna de subunidades y otras de virus atenuados (Tabla V).

### *Rabia:*

Hasta hace poco venían siendo empleadas las vacunas tipo Fermi y Semple, preparadas a partir de tejido cerebral de animales adultos. Presentaban un elevado riesgo de complicaciones neurológicas, por lo que se empezaron a fabricar vacunas a partir de tejido cerebral de animales recién nacidos, exentas de mielina, posteriormente a partir de tejido embrionario y actualmente a partir de cultivos celulares, siendo estos últimos de gran potencia y rapidez, con escasas reacciones secundarias, limitando su uso las relativas dificultades de su producción y su elevado coste. En el tratamiento postexposición, las dosis a aplicar suelen ser administradas los días 0, 3, 7, 14, 30 y 90, además de 20 U.I./Kg de gammaglobulina antirrábica, mientras que en la vacunación preventiva suelen aplicarse los días 0, 3, 7, 21 (7).

### *Fiebre amarilla:*

Se emplea la vacuna 17 D preparada a partir de cultivos de embrión de pollo. Presenta un escasísimo neurotropismo y nulo viscerotropismo. En España únicamente está indicada en aquellas personas

TABLA V. PERSPECTIVAS CERCANAS DE NUEVAS VACUNAS

Difteria .....	Vacuna sintética.
Tosferina .....	Vacuna acelular.
Parotiditis .....	Nueva vacuna cepa URAB
Varicela .....	Vacuna atenuada cepa OKA
C.M.V. ....	Vacuna atenuada
	Vacuna por recombinación genética
Hepatitis B .....	Vacuna por recombinación genética
Hepatitis A .....	Vacuna de subunidades
	Vacuna atenuada
Rotavirus .....	Vacuna atenuada
Hemophilus infl. ....	Vacuna de polisacáridos.

que viajen a países endémicos. No está comercializada y su administración, así como la obtención de los certificados de vacunación, debe hacerse en los Servicios de Sanidad Exterior. Se administra subcutáneamente, siendo la dosis semejante para adultos y niños, 0,5 ml. en una sola inyección, realizándose las revacunaciones cada 10 años (20).

#### *Diarrea infantil por rotavirus:*

De los 4 tipos de rotavirus causantes de diarrea, el tipo 1 es el responsable del 75 % de los casos clínicos. En Japón se ha desarrollado recientemente una vacuna viva atenuada frente a dicho tipo. Dicha vacuna está pendiente de los estudios clínicos para determinar su seguridad y eficacia, saliendo próximamente al mercado si lo superase. Hasta ahora se ha obtenido respuestas satisfactorias en lactantes, pero pueden ser necesarias vacunaciones repetidas para lograr la máxima eficacia (21).

#### *Sida:*

Se está intentando fabricar una vacuna a partir de la purificación de los componentes de la envoltura del virus fraccionado. Asimismo mediante recombinación genética se intenta sintetizar las proteínas de la envoltura.

Hipotéticamente el ácido nucléico del virus LAV/HTLV-III puede integrarse dentro del DNA de la célula huésped por lo que apenas se investiga en el desarrollo de vacunas inactivadas de virus entero o vivos atenuados (22).

El principal obstáculo para la creación de esta vacuna son las mutaciones aparentemente insignificantes de la estructura molecular de las proteínas de la envoltura de este virus. Sería preciso encontrar un antígeno común inmunógeno.

#### *Haemophilus influenza tipo b (Hib):*

Recientemente se ha autorizado en Estados Unidos el uso de una vacuna frente al *Haemophilus Influenza* tipo b (germen que coloniza habitualmente el tracto respiratorio superior del ser humano) compuesta por el polisacárido purificado de la cápsula de dicho germen (un polímero de ribosa, ribitol y fosfato o poliribofosfato). El 95 % de las cepas de *H. Influenzae* no son capsuladas no esperándose pues que la presente vacuna tenga efecto alguno sobre ellas (23). Estas cepas son responsables de cerca del 20 % de los casos de otitis medias en los niños y de neumonía en los lactantes. Sin embargo el *H. Influenzae* tipo b (Hib) es responsable de gran número de meningitis en los Estados Unidos y Norte de Europa, en los primeros 5 años de vida, fundamentalmente entre los 6 meses y 3 años, además de producir epiglotitis por encima de los 2 años, artritis séptica, osteomielitis y pericarditis (24). Con esta vacuna se obtiene una respuesta inmunitaria capaz de proporcionar protección hacia el final del 2.º año de vida (25), edad en la que se ha aconsejado su administración a todos los niños en Estados Unidos. A esta edad, el período de mayor riesgo ya ha pasado, pese a lo cual su uso evitará aún un gran número de meningitis y epiglotitis. Dentro de algunos años, se dispondrá de una vacuna mejorada que protegerá a los lactantes y niños frente a las infecciones sistémicas por Hib. En recientes investigaciones se ha demostrado que cuando el poliribofosfato se conjuga con una proteína, como el toxoide de la difteria de la vacuna DTP, mejoran los efectos inmunógenos en los lactantes, siendo los resultados previos con estas vacunas esperanzadoras (26).

Otra posibilidad de protección podría ser la vacunación de la embarazada a partir del tercer trimestre, lo cual transmitiría por vía transplacentaria IgG subclase 2 al

feto, alcanzándose niveles protectores alrededor de la semana 36 de gestación (27).

#### *Meningococo:*

Las epidemias suelen ser producidas generalmente por el grupo A, aunque el grupo C del meningococo también suele producirlas. El serogrupo B da lugar por lo general a situaciones de epidemia o hiperendemia.

En Europa Occidental, incluida España, predomina el grupo B (89 %). En la actualidad se dispone de vacunas efectivas frente a los serogrupos A, C, Y y W-135. Todavía no se dispone de una vacuna eficaz contra el serogrupo B, a pesar de haberse aislado polisacáridos capsulares de éste, por lo que la vacunación antimeningocócica no tiene aplicación práctica en nuestro país aún, salvo que se produzcan epidemias por los serogrupos A o C.

La vacuna frente al serogrupo C carece de eficacia por debajo de los 2 años y la inmunidad que proporciona es corta, siendo inútiles las reinmunizaciones para prolongar la duración de la inmunidad. Sin embargo, la vacuna frente al meningococo A es efectiva a partir de los 3 meses de edad, persistiendo la inmunidad por encima de los 4 años, siendo efectivas las revacunaciones.

Las investigaciones actuales están centradas en la consecución de una vacuna eficaz frente al meningococo serogrupo B y en el logro de una vacuna efectiva en niños menores de 2 años en el serogrupo C.

#### *Neumococo:*

Actualmente se dispone de una vacuna tetradecavalente (frente a 14 tipos del neumococo, es decir el 80 % de las cepas causantes de enfermedad) compuesta por antígenos polisacáridos capsulares. De los 85 tipos de neumococos conocidos, sólo unos pocos causan infecciones en niños,

principalmente otitis media, meningitis y neumonía, siendo incluidos en la vacuna octovalente para niños menores de 2 años que está siendo ensayada en E.E.U.U. y Finlandia (28).

Otros pacientes que podrían beneficiarse de esta vacuna serán los que padezcan drepanocitosis, nefrosis, enfermedad de Hodgkin o los esplenectomizados.

Esta vacuna frente a los 14 serotipos, junto con los polisacáridos de los meningococos A, C, Y y W-135 y los polisacáridos del H. Influenza tipo b en un futuro próximo podría ser preparada como vacuna polivalente.

#### *Meningitis neonatal:*

Las meningitis purulentas y sepsis, frecuentes durante el 1.º mes de vida, especialmente en los prematuros, están producidas en el 80 % de los casos por estreptococos del grupo B (serotipo III) y E. coli K<sub>1</sub>. Se encuentra en estudio la obtención de polisacáridos purificados de estas cepas en cantidad suficiente para preparar una vacuna que administrada a la gestante durante el tercer trimestre del embarazo, proteja al recién nacido durante la época de mayor riesgo.

#### *Enterobacterias:*

Debido al éxito alcanzado con la vacuna de la polio oral y a los mediocres resultados obtenidos con las vacunas inactivadas totales de la fiebre tifoidea y cólera administrados por vía subcutánea, las investigaciones se han orientado hacia el estudio de vacunas con mutantes avirulentas de bacterias vivas atenuadas, que administradas por vía oral provoquen una respuesta local en la mucosa intestinal frente a las infecciones intestinales. Además evitarán la continuación de la cadena epidemiológica.

La vacuna *oral antitífica* es la que más avanzada se encuentra con una tolerancia perfecta y una eficacia indiscutible (29). Hasta ahora los resultados obtenidos con cepas avirulentas de *Shigella* no han sido satisfactorios.

La vacuna disponible actualmente frente al *cólera* se encuentra incluida dentro del Reglamento Sanitario Internacional y se aplica por vía subcutánea en 2 dosis (separadas 1 semana) de 1 cc. y dosis de recuerdo de 1 cc cada 6 meses. Al no ser eficaz la OMS no exige esta vacuna en los viajes internacionales. Por todo ello, se está buscando

una vacuna por vía oral con mutantes avirulentas, por pérdida de la capacidad de producir enterotoxina, que asociada con toxoides induciría una buena inmunidad antibacteriana local y antitóxica.

Hipotéticamente es posible la hibridación de varias enterobacterias, introduciendo el segmento genómico que codifica las proteínas antigénicas de unas bacterias p.e. de la *Salmonella* Typhi, dentro del genoma de otra enterobacteria. Esta última libraría al atravesar la pared intestinal, las proteínas virales inmunógenas producidas por el híbrido.

#### BIBLIOGRAFIA

1. KRUGMAN, RD.; MEYER, BC.; PARKMAN, PD.; WITTE, JJ.; MEYER, HM.: *Impotency of live virus vaccines as a result of improper handling in clinical practice*. J. Pediat. 1974, 85: 512-516.
2. NOLLA, M.; GARCÉS, J.: *El tétanos. Etiopatogenia, clínica y complicaciones*. Med. Integr. 1983, 4: 355-369.
3. PEEBLES, TC.; LEVINE, L.; ELDRED, MC.; EDSALL, G.: *Tetanus-toxoid emergency boosters. A reappraisal*. N Engl J Med. 1969, 280: 575-581.
4. OLLÉ, JE.; VILALLONGA, P. DE: *Una necesidad prioritaria, un deber ineludible: la profilaxis adecuada del tétanos*. Med. Clin. 1985, 85: 194-198.
5. MILLER, E.: *Progresos en la consecución de una nueva vacuna contra la tosferina*. Br. Med. J. (ed. esp.) 1986, 11: 16-17.
6. AOYANA, T.; HURASE, Y.; KATO, T.; IWATA, T.: *Efficacy of an acellular pertussis vaccine in Japan*. J. Pediat. 1985, 107: 180-183.
7. PUMAROLA, A.: *Inmunización antivírica*. En Gudíol F. edit. Patología Infecciosa Básica. Enfermedades Víricas. Idepasa, Madrid 1983, pp. 47-63.
8. MINOR, PD.; SCHILD, GC.; BOOTMAN, J. y cols. *Location and primary structure of a major antigenic site for poliovirus neutralization*. Nature 1983, 301: 674-679.
9. MARKAS, J.; HALPIN, TJ.; ORENSTEIN, WA.: *Measles vaccine efficacy in children previously vaccinated at 12 months of age*. Pediatrics 1978, 62: 955.
10. BASS, JW.; HALSTEAD, SB.; FISCHER, GW. y cols: *Revacunación con vacuna antisarampionosa viva atenuada*. JAMA (ed. esp.) 1976, 1: 25-29.
11. FERNANDEZ, V. GILL, ON.: *Prevención del sarampión: Eficacia de la vacuna y efectividad al empezar la escuela*. Br. Med. J. (ed. esp.) 1986, 6: 32-33.
12. *Public Health Service Immunization Practice Advisory Committee. Recommendations, Influenzae vaccines 1980-1981*. Morb. Mort W. Report 1980, 29: 225-228.
13. PLOTKIN, SA.; ARBETER, AM.; STARR, SE.: *The future of varicella vaccine*. Postgrad Med. J. 1985, 61: 155-161.
14. BRUNEL, PA.; TAYLOR-WIEDEMAN, J.; GEISER, CF.; FRIERSON, LY.; DICK, E.: *Riesgo de zoster en niños con leucemia que recibieron la vacuna de la varicela en comparación con los que la habían padecido*. Pediatrics (ed. esp.) 1986, 21: 32-34.
15. PLOTKIN SA.: *Vacuna contra la varicela: criterios para tomar una decisión*. Pediatrics (ed. esp.) 1986, 4: 221-223.
16. EPSTEIN, MA.: *Vaccination against Epstein-Barr virus: current progress and future strategies*. Lancet 1986, 1: 1425-1426.
17. KRUGMAN, S.; GILES, JP.; HAMMOND, J.: *Viral hepatitis type B (MS-2 strain): Studies on active immunization*. JAMA 1971, 217: 41-45.
18. BRUGUERA, M.: *Profilaxis de la hepatitis B con gammaglobulina y vacuna específica*. Enf. Infect Microbiol Clin 1984, 6: 260-269.
19. BIOINFORME: *Vacuna recombinante contra la hepatitis B*. Biotecnología 1986, 4: 9-12.



20. GONZÁLEZ, F.; GILI, M.: *Vacunación de la fiebre amarilla*. JANO 1981, 491: 65-66.
21. VESIKARI, T.; RUUSKA, T.; DELEM, A.; ANDRE, FE.: *Oral rotavirus vaccination in breast and bottle fed infants aged 6 to 12 months*. Acta Paediatr Scand 1986, 75: 573-579.
22. ANÓNIMO: *SIDA: situación actual*. Inf. Ter. Segur. Social 1986, 10: 1-15.
23. MOXON, ER.: *La vacuna frente al H. influenzae*. Pediatrics (ed. esp.) 1986, 2: 73-74.
24. FINCH, RG.: *Uncommon Haemophilus infections*. Brit Med. J. 1984, 289: 941-942.
25. PELTOLA, H.; KAYHTY, H.; SINOVEN, A. y cols.: *Haemophilus influenzae type b capsular polysaccharide vaccine in children: a double blind field study of 100.000 vaccines 3 months to 5 years of age in Finland*. Pediatrics 1977, 60: 730-738.
26. ESKOLA, J.; KAYHTY, H.; PELTOLA, H. y cols.: *Antibody levels achieved in infants by course of Haemophilus influenzae type b polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine*. Lancet 1985, 1: 1184-1186.
27. ANÓNIMO: *Summary of Workshop on Haemophilus influenzae type b vaccines*. J. Infect Dis 1983, 148: 167-175.
28. SALLERAS, L.: *Vacunación de las infecciones neumocócicas*. JANO 1981, 491: 89-92.
29. WADHAN, MH.; SERIE, C.; CERISIER, Y.; SALLAM, S.; GERMANIER, R.: *A controlled field trial of live salmonella typhi strain T 21, a oral vaccine against typhoid: three years results*. J. Infect Dis 1982, 145: 292-295.