

Vacunas y número de pinchazos: ¿niños o alfileteros?

M. Garcés Sánchez
Pediatra, CS Torrent-2, Valencia.
Comité Asesor en Vacunas de la AEP

Rev Pediatr Aten Primaria. 2005;7 Supl 4:S55-64
María Garcés Sánchez, maria_garces@ono.com

La administración sistemática de vacunas frente a enfermedades inmunoprevenibles ha modificado la práctica pediátrica de los últimos 50 años. La drástica disminución de la incidencia de enfermedades infectocontagiosas, gracias a las coberturas vacunales alcanzadas, ha posibilitado el abordaje del niño también desde una amplia perspectiva

preventiva y social. La simultaneidad en nuestro país de las revisiones de salud y la inmunización sin duda favorece la cumplimentación vacunal durante los dos primeros años de vida.

Tras el establecimiento en España de un calendario de vacunación sistemática en 1975 hasta la actualidad, el número de antígenos para los que existe

Tabla I. *Número creciente de vacunas incluidas en los calendarios sistemáticos en los dos primeros años de vida y de inyecciones por acto vacunal*

Año	1975	1995	2005
Número de enfermedades prevenibles por vacunación*	7	9	12
Número de inyecciones durante el 1.º año de vida	4	9	18
Número de inyecciones durante el 2.º año de vida	2	3	6
Número necesario de inyecciones por acto vacunal	1	1-3	1-6

* Vacunas frente viruela, polio, difteria, tétanos y tos ferina combinadas (DTPe, DTPa), sarampión, rubéola, parotiditis, Haemophilus influenzae tipo B, meningococo C conjugada, neumococo conjugada.

protección ha ido creciendo gracias a la investigación y el desarrollo de nuevas vacunas que protegen al niño de enfermedades graves (Tabla I). Pero el modo de administración continúa limitado al parenteral. Solamente una era oral: la vacuna antipoliomielítica de virus atenuados, y ésta, tras haberse declarado eliminada la enfermedad en Europa en el año 2002¹, ha sido sustituida por su forma inactivada, también de administración parenteral.

¿Vacunación simultánea o secuencial?

La incorporación de los nuevos esquemas vacunales a los calendarios establecidos supone un considerable incremento del número de pinchazos durante los dos primeros años de vida. Este hecho gene-

ra cierto grado de resistencia y rechazo, tanto en algunos padres² como en algunos profesionales, pediatras y enfermeros³. La estrategia difundida de posponer dosis de vacunas ampliando el número de actos vacunales conlleva:

- favorecer las oportunidades de vacunación perdidas,
- generar calendarios de inmunización incompletos,
- aumentar la presión asistencial y el coste por nuevas visitas, y
- riesgo de errores de efectividad vacunal por intervalos de administración incorrectos⁴.

Además, esta vacunación secuencial tampoco aporta al niño menor estrés como la vacunación simultánea⁵. La actitud del profesional sanitario ejerce un

Tabla II. Número de inyecciones en los primeros dos años de vida

Vacuna	Vacunas por separado	Vacunas combinadas (hexavalentes y pentavalentes)
Viruela	0	0
DTPa	4	4
Polio	4	0*
Hib	4	0*
HB	3	0*
Pn-7v	4	4
MCC	4	4
Varicela	1	1
Total	25	14

* Combinadas en forma de hexa o pentavalente.

DTPa: Vacuna anti-difteria, tétanos, tosferina acelular. Hib: Vacuna anti-*Haemophilus influenzae* tipo b.

HB: Hepatitis B. Pn-7v: Vacuna anti-neumocócica heptavalente conjugada.

MCC: Vacuna anti-meningococo C conjugada

papel primordial en la ansiedad de los padres, que en la gran mayoría de casos aceptan la administración simultánea cuando se les propone^{6,7}. Implicarlos en el acto vacunal disminuye tanto su ansiedad como la del niño que recibe las vacunas⁸.

Es importante recordar que la administración simultánea de todas las vacunas en el mismo acto supone un incremento de los porcentajes de cobertura vacunal de un 9 a un 30%⁹. Esta importancia es todavía mayor cuantas más vacunas se incluyan en el calendario. Según el calendario de la Asociación Española de Pediatría para el año 2005, serían necesarios un total de 25 pinchazos (DTPa en forma trivalente y el resto sin combinar): 18 durante el primer año de vida más 7 en el segundo año para considerar al lactante de 2 años correctamente vacunado (Tabla II).

Vacunas combinadas

Con el fin de simplificar la administración y evitar un elevado número de pinchazos, desde finales de la década de los 40 se vienen desarrollando vacunas combinadas que incluyen físicamente 2 ó más en la misma mezcla, obtenida en el proceso de fabricación, ó 2 ó más serotipos/serogrupos del mismo antígeno;

se administran al mismo tiempo y en el mismo lugar anatómico. La combinación de antígenos disminuye el número de inoculaciones necesarias, disminuyendo por tanto el número de actos sanitarios necesarios para cumplimentar correctamente la vacunación, y generando menor ansiedad en el niño y en sus padres o tutores^{10,11}.

Estas combinaciones son tan eficaces como la administración de cada vacuna por separado, y su eficacia, seguridad y eficiencia han quedado demostradas a lo largo de años de aplicación¹², pero la adición de nuevos antígenos puede suponer la disminución de la inmunogenicidad¹³ de alguno de los componentes o el incremento de la reactogenicidad. No sólo los antígenos pueden interactuar entre sí (interferencia inmunológica o biológica), sino también con el resto de componentes de la vacuna, como son los adyuvantes, estabilizantes y conservantes (interferencia química). Un ejemplo es el caso sucedido con la vacuna de la polio inactivada (VPI), que al combinarse con el conservante timerosal de la vacuna DTPa perdía toda su potencia¹⁴.

Por estos motivos, las nuevas combinaciones se evalúan con el mismo rigor y con los mismos métodos que si se tratara de una nueva: se evalúan la seguridad, la eficacia y la inmunogenicidad de

Tabla III. Vacunas tetravalentes, pentavalentes y hexavalentes (sobre el sustrato DTPa) comercializadas en España

Vacuna	Nombre comercial	Laboratorio
Tetravalentes		
DTPa-Hib	Infanrix Hib	GSK
DTPa-Hepatitis B	Infanrix HepB	GSK
DTPa-VPI	Infanrix IPV	GSK
	Tetravac	Sanofi PasteurMSD
Pentavalentes		
DTPa-VPI-Hib	Infanrix IPV+Hib	GSK
DTPa-VPI-HB	Pentavac	Sanofi Pasteur MSD
	Infanrix Penta	GSK
Hexavalentes		
DTPa-VPI- HB/Hib	Infanrix Hexa	GSK
DTPa-VPI- HB-Hib	Hexavac	Sanofi Pasteur MSD

cada uno de los componentes combinados comparándolas con las de los componentes de forma individual.

Gran cantidad de vacunas combinadas son utilizadas mundialmente en la actualidad y están comercializadas en nuestro país (Tabla III). Casi todas ellas contienen los toxoides tetánico, diftérico y pertussis como base de la combinación, e innumerables estudios avalan su eficacia, inmunogenicidad, seguridad y eficiencia¹⁵.

Concretamente, las vacunas combinadas pentavalentes y hexavalentes son idóneas para la cumplimentación del calendario sistemático de vacunaciones en el niño, sobre todo, en el

menor de dos años, ya que su combinación permite la reducción del número de pinchazos por acto vacunal (Tabla II). Tal y como recomienda el Comité Asesor de Vacunas de la AEP en el calendario vacunal del año 2005¹⁶, la vacuna hexavalente se utilizaría para la primovacunación a los 2, 4 y 6 meses, administrando una vacuna pentavalente para la dosis de recuerdo durante el segundo año de vida, pasando de 25 pinchazos a 14.

Vacunas hexavalentes

Desde el año 2000 se encuentran autorizadas por la Comisión Europea, a través de la Agencia Europea del Medi-

camento (EMEA)¹⁷, dos vacunas combinadas hexavalentes que contienen 6 antígenos frente a 6 enfermedades:

- toxoide diftérico,
- toxoide tetánico,
- dos o tres antígenos de *Bordetella pertussis* purificados (toxóide y hemaglutinina filamentosa o toxóide, hemaglutinina y pertactina),
- tres tipos distintos de virus de la poliomielitis inactivados (tipo 1, cepa Mahoney; tipo 2, cepa MEF-1; tipo 3, cepa Saukett),
- el antígeno recombinante de la hepatitis B, y
- el polisacárido capsular purificado PRP de *Haemophilus influenzae* tipo b, unido mediante enlace covalente al toxóide tetánico.

Estas vacunas están autorizadas para los 15 países miembros de la Unión Europea.

Disponemos de dos vacunas hexavalentes comercializadas en España (Tabla III): Hexavac® del laboratorio Sanofi Pasteur MSD, también comercializada en Austria, Francia, Alemania, Grecia, Italia y Suecia, además de en 15 países del ámbito mundial; e Infanrix Hexa® de laboratorios GlaxoSmithKline (GSK), comercializada también en Bélgica, Francia, Alemania, Grecia, Italia y Luxemburgo, además de en otros 33 países del ámbito

mundial¹⁷. Ambas vacunas han demostrado ser adecuadamente inmunógenas y eficaces en los ensayos clínicos previos a su comercialización y con una reactividad muy bien tolerada¹⁸. Comparativamente, producen unos niveles semejantes de respuesta a los antígenos, salvo para Hib^{19,20}, aunque este hecho no parece tener relevancia clínica. Infanrix Hexa® produce unos niveles superiores de respuesta inmune frente a la Hepatitis B, sin que exista ninguna repercusión clínica por ello, dado que ambas alcanzan los niveles seroprotectores.

Seguridad de las vacunas hexavalentes

La seguridad de una vacuna se estudia durante todo su desarrollo: desde su evaluación *in vitro* en laboratorio y su aplicación en ensayos clínicos en sus diferentes fases hasta su autorización comercial. El estudio del producto es exhaustivo y los eventos adversos identificados condicionarán la comercialización del producto y serán la base de la información en la ficha técnica de la misma. A pesar de las altas exigencias que se demandan a los laboratorios farmacéuticos, sólo el seguimiento post-vacunación, una vez que ha sido aplicada a un gran número de personas, permitirá conocer la tasa real de reacciones adversas.

Las vacunas hexavalentes, como el resto, también son evaluadas del mismo modo. En los ensayos clínicos realizados previos a la comercialización, las dos son comparables en reactogenicidad, sin observarse diferencias cuando se confrontan con la producida por otras vacunas combinadas, como las penta-valente^{21,22,23,24,25,26}.

No está contemplada la intercambiabilidad de los preparados; por lo tanto, se debe utilizar el mismo producto, al menos, para completar la serie primaria (2, 4, 6 meses)²⁷. Si la identidad del producto usado previamente es desconocida, o si no existe disponibilidad del mismo, puede usarse de forma excepcional cualquiera de ellos con el fin de no perder el estado de inmunización del paciente.

Respecto a la administración simultánea con otras vacunas, no se han encontrado interferencias relevantes en la respuesta de anticuerpos en la coadministración de la conjugada heptavalente frente a neumococo (Prevenar®) con los dos preparados hexavalentes. Cabe destacar un aumento de la reactogenicidad general, con mayor porcentaje de fiebre en el grupo vacunado de forma simultánea, para cualquiera de las dos vacunas^{28,29}. Tampoco se han observado interferencias en la administración simultánea de las vacunas hexavalentes y

las conjugadas, con toxoide diftérico o tetánico, frente a meningococo^{30,31}.

Una vez comercializadas estas vacunas y tras haberse administrado 8,7 millones de dosis a aproximadamente 3 millones de niños en todo el mundo, fueron comunicados 5 casos de muerte súbita e inesperada en lactantes, tras 24 horas de haber sido vacunados, a través de los sistemas de seguimiento y vigilancia post-comercialización (farmacovigilancia) durante un período de dos años. Cuatro casos se comunicaron en Alemania y uno en Austria. Un caso correspondía a un lactante de 4 meses, 24 horas tras su primovacunación con Infanrix Hexa®, y los otros 4 casos a lactantes mayores de 1 año, 24 horas tras la dosis de recuerdo con Hexavac®. Este tipo de notificaciones se consideran *eventos adversos*: "cualquier incidente médico asociado a la administración de una sustancia medicamentosa o droga (por ejemplo, una vacuna) de manera temporal, sin que exista necesariamente una relación causal entre ambos". Para analizar estos eventos y esclarecer si existe relación con la administración de un fármaco, el comité de expertos de la EMEA y los miembros del Comité Científico de Especialidades Farmacéuticas (CPMP) junto con pediatras expertos en vacunas, epidemiólogos y expertos en el síndrome de muerte súbita

investigaron si existía relación entre las vacunas y los casos reportados. Se realizaron autopsias de los 5 niños y se revisaron todos los datos clínicos^{17,32}, y no se encontró evidencia para considerar una relación causa-efecto con lo sucedido. En un posterior comunicado (diciembre de 2003), tras la realización de un análisis estadístico de los datos epidemiológicos de Alemania, concluyeron que el número de casos observado tras las 48 horas postvacunación en menores de 1 año no constituía una señal o alerta. En aquellos casos sucedidos durante el segundo año de vida encontraron que el número estimado de casos excedía del esperado³², hallazgo que constituía una "señal" o "alerta" pero que no implicaba una relación causal entre la vacuna y los casos reportados, reafirmando su posición de que no existía una causa biológica plausible de asociación de las vacunas hexavalentes y los casos acontecidos en el segundo año de vida. La declaración concluye con los siguientes puntos:

- Reafirma la posición, basada en la revisión de todos los datos, de que no se encuentra causa plausible biológica para una asociación entre las vacunas hexavalentes y los casos acontecidos en el segundo año de vida.
- Recomendación no tomar ninguna acción reguladora frente a estas vacu-

nas, ya que estaría basada en señales no confirmadas.

- Recomendación no modificar las indicaciones de estas vacunas e insiste en la obligación y necesidad de los profesionales sanitarios de notificar cualquier sospecha de reacción adversa grave relacionada con éstas.
- Concluye que la vacunación ofrece beneficios individuales y colectivos superiores a los posibles riesgos de las vacunas, incluidas las hexavalentes, y que debe continuar de acuerdo con los calendarios nacionales de inmunización.
- Informa de que el CPMP continuará monitorizando las dos vacunas hexavalentes a la luz de cualquier nueva información.

Un reciente estudio realizado en Alemania por un grupo independiente, en el que se evaluaron las ratios estandarizadas de mortalidad (RSM) para los casos ocurridos tras la administración de cada una de las dos vacunas comercializadas, basándose en las tasas anuales de muertes súbitas inesperadas (MSI) de las estadísticas alemanas³³, llega a las mismas conclusiones, considerando que no existe por el momento relación causal, pero que es fundamental continuar con la vigilancia farmacológica, sobre todo en el segundo año de vida.

Con la información científica disponible, revisada por los distintos grupos de trabajo de la EMEA y grupos independientes de expertos, por el momento se recomienda continuar con las mismas condiciones de uso de las vacunas hexavalentes. Por este hecho ningún país europeo ha modificado las indicaciones de estas vacunas, incluso manteniéndolas en el calendario sistemático de los dos países donde se detectaron los casos expuestos.

El Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría, en las recomendaciones del año 2005, sigue in-

sistiendo en que no existen razones para modificar la recomendación sobre el uso de vacunas hexavalentes¹⁶. Recuerda que no ha habido variaciones en las recomendaciones de la Agencia Europea del Medicamento (EMA), por lo que no se recomiendan cambios en las estrategias vacunales. En el caso de la vacuna Hexavac®, se mantiene una señal de farmacovigilancia durante el segundo año de vida, pero no en los primeros 12 meses. En el caso de Infanrix Hexa®, no existe señal de farmacovigilancia para la primovacunación ni para la dosis de recuerdo en el segundo año de vida.

Nota de la Redacción:

Atención, la información sobre Hexavac® puede haber perdido vigencia. Datos recientes sobre la capacidad inmunógena de esta vacuna han mostrado que la respuesta inducida para alguno de los antígenos incluidos puede ser insuficiente.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios (Ref: 2005/16 de 20 de septiembre de 2005):

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) a través de su comité científico (Comité de Medicamentos de Uso Humano: CHMP) ha acordado, como medida de precaución, suspender la autorización de comercialización de Hexavac®.

... Según la información de que dispone la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, no ha sido utilizada en los programas públicos de vacunación de las Comunidades Autónomas.

(Consultado 2 de noviembre de 2005). Disponible en <http://www.agemed.es/>

Bibliografía

1. World Health Organization. Certification of poliomyelitis eradication European region, June 2002. Weekly epidemiological record. 2002;27(5):221-223. Disponible en: www.who.int/docs-tore/wer/pdf/2002/wer7727.pdf. Consultado en abril 2005.
2. Melman ST, Chawla T, Kaplan JM, Anbar RD. Multiple immunizations. Ouch! Arch Fam Med. 1994;3:615-618.
3. Madlon-Kay DJ, Harper PG. Too many shots? Parent, nurse, and physician attitudes to-

ward multiple simultaneous childhood vaccinations. Arch Fam Med. 1994;3:610-613.

4. Puig-Barberá J, Díez-Domingo J. Vacunas combinadas (I). Aten Primaria. 2003;31(7):453-457.

5. Horn MI, McCarthy AM. Children's responses to sequential versus simultaneous immunization injections. J Pediatr Health Care. 1999;13(1):18-23.

6. Melman ST, Nguyen TT, Ehrlich E, Schorr M, Anbar RD. Parental compliance with multiple immunization injections. Arch Pediatr Adolesc Med. 1999;153(12):1289-1291.

7. Bartlett MJ, Burgess MA, McIntyre PB, Heath TC. Parent and general practitioner preferences for infant immunisation. Reactogenicity or multiple injections? *Aust Fam Physician*. 1999;28 Suppl 1:S22-27.
8. Reis EC, Roth EK, Syphan JL, Tarbell SE, Holubkov R. Effective pain reduction for multiple immunization injections in young infants. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003;157(11):1115-1120.
9. Meyerhoff AS, Weniger BG, Jacobs RJ. Economic value to parents of reducing the pain and emotional distress of childhood vaccine injections. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20(11 Suppl): S57-62.
10. Dodd D. Benefits of combination vaccines: effective vaccination on a simplified schedule. *Am J Manag Care*. 2003;9(1 Suppl):S6-12.
11. Elliman D, Bedford H. Safety and efficacy of combination vaccines. Combinations reduce distress and are efficacious and safe. *BMJ*. 2003; 326:995-996.
12. Decker MD. Principles of pediatric combination vaccines and practical issues related to use in clinical practice. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21 (3):270
13. Dagan R, Eskola J, Leclerc C, Leroy O. Reduced response to multiple vaccines sharing common protein epitopes that are administered simultaneously to infants. *Infect Immun*. 1998; 66(5):2093-2098.
14. Halsey NA. Safety of combination vaccines: perception versus reality. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20:S40-44.
15. Rennels M. Combination vaccines. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21:255-256.
16. Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Calendario vacunal de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones 2005. *An Pediatr (Barc)*. 2005;62(2): 158-160.
17. The European Agency of the Evaluation of Medicinal Products. Post-Authorisation Evaluation of medicines for human use. EMEA reviews hexavalent vaccines: Hexavac and Infanrix Hexa. EMEA/ 8519/03. London, 28 Apr 2003. Disponible en: www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/851903en.pdf. Consultado en abril 2005.
18. Mallet E, Fabre P, Pines E, Salomon H, Staub T, Schodel F, et al. Hexavalent Vaccine Trial Study Group. Immunogenicity and safety of a new liquid hexavalent combined vaccine compared with separate administration of reference licensed vaccines in infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:1119-1127.
19. Schmitt HJ, von Kries R, Hassenpflug B, Hermann M, Siedler A, Niessing W, et al. Haemophilus influenzae type b disease: impact and effectiveness of diphtheria-tetanus toxoids-acellular pertussis (inactivated poliovirus)/H. influenzae type b combination vaccines. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20(8):767-774.
20. Kalies H, Verstraeten T, Grote V, Meyer N, Siedler A, Schmitt HJ, et al. Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland Study Group. Four and one-half-year follow-up of the effectiveness of diphtheria-tetanus toxoids-acellular pertussis/Haemophilus influenzae type b and diphtheria-tetanus toxoids-acellular pertussis-inactivated poliovirus/H. influenzae type b combination vaccines in Germany. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(10):944-950.
21. Avdicova M, Prikazsky V, Hudeckova H, Schuerman L, Willems P. Immunogenicity and reactogenicity of a novel hexavalent DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine compared to separate concomitant injections of DTPa-IPV/Hib and HBV vaccines, when administered according to a 3, 5 and 11 month vaccination schedule. *Eur J Pediatr*. 2002;161(11):581-587.
22. Yeh SH, Ward JI, Partridge S, Marcy SM, Lee H, Jing J, et al. Safety and immunogenicity of

a pentavalent diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B and polio combination vaccine in infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2001;20(10):973-980.

23. Aristegui J, Dal Re R, Díez Delgado J, Mares J, Casanovas JM, García Corbeira P, et al. Comparison of the reactogenicity and immunogenicity of a combined diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated polio (DTPa-HBV-IPV) vaccine, mixed with the *Haemophilus influenzae* type b (Hib) conjugate vaccine and administered as a single injection, with the DTPa-IPV/Hib and hepatitis B vaccines administered in two simultaneous injections to infants at 2, 4 and 6 months of age. *Vaccine.* 2003. 8;21(25-26):3593-3600.

24. Sängler R, German 086-study group, Meurice F, Shuerman L. Comparison of the immunogenicity of Difteria-Tetanus-Acellular pertussis-IPV-HBV/Hib with Difteria-Tetanus-Acellular pertussis-IPV-HBV- Hib given as a primary vaccination course at 2, 4 and 6 months of age. Abstract 283. En: 21st Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases. Taormina, Sicily, April 9-11, 2003:142.

25. Zepp F, Knuf M, Heining U, Jahn K, Collard A, Habermehl P, et al. Safety, reactogenicity and immunogenicity of a combined hexavalent tetanus, diphtheria, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliovirus vaccine and *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine, for primary immunization of infants. *Vaccine.* 2004;22:2226-2233.

26. Greenberg DP, Feldman S. Vaccine interchangeability. *Clin Pediatr (Phila).* 2003;42(2):93-99.

27. Olivier C, Liese JG, Stojanov S, Tetelboum R, Cottard M, Petersen G, Corsaro B, et al. Immunogenicity and safety of the 7-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (7VPnC-Prevenar®) Coadministrated with a Hexavalent

DTaP-IPV-HBV/Hib Vaccine (Hexavac®). Abstract G-838. En: 42nd ICAAC Abstracts, American Society for Microbiology, September 27-30, 2002, San Diego, CA:243.

28. Schmitt HJ, Petersen B, Corsaro RO. (Prevenar®) Coadministrated with a DTaP-IPV-HBV/Hib Vaccine (Infanrix hexa®). Abstract G-836. En: 42nd ICAAC Abstracts, American Society for Microbiology, September 27-30, 2002, San Diego, CA:242.

29. Poellabauer EM, Himly C, Loew-Baselli A, Pavlova BG, Fritsch S, Maritsch F, et al. Group C Meningococcal TT conjugate Vaccine (NEISVAC-C®). Absence of Immunological interference with Hepatitis B, IPV and Acellular Pertussis (AP). Abstract 278. En: 21st Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases. Taormina, Sicily, April 9-11, 2003:139.

30. Tejedor JC, Omenaca F, García-Sicilia J, Verdaguer J, Van Esso D, Esporin V, et al. Co-administration of Difteria-Tetanus-Acellular Pertussis-HBV_IPV/Hib with Meningococcal conjugate Vaccine. Abstract 293. En: 21st Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases. Taormina, Sicily, April 9-11, 2003:147.

31. The European Agency of the Evaluation of Medicinal Products. Post-Authorisation Evaluation of medicines for human use. EMEA public statement. EMEA update of hexavalent vaccines: Hexavac and Infanrix Hexa. EMEA/ CPMP/ 5889/03 . London, 1Dec 2003. Disponible en: www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/588903en.pdf. Consultado en abril 2005.

32. Kries R, Toschke AM, StraBurger K, Kundi M, Kalies H, Nennstiel U, et al. Sudden and unexpected deaths after administration of hexavalent vaccines (diphtheria, tetanus, pertussis, poliomyelitis, hepatitis B, *Haemophilus influenzae* type b): is there a signal? *Eur J Pediatr.* 2005;164:61-69.