

# Artículos de Revisión

## Tos Ferina en México: ante el regreso de una enfermedad prevenible por vacunación.

Anaya-Velarde L.H.,<sup>1</sup> Anaya-López L.,<sup>2</sup> Rodríguez E.,<sup>3</sup> Santos-Preciado Ignacio.<sup>4</sup>

*División de Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.<sup>1</sup>  
Dirección de Proyectos Especiales, Centro Estatal para la Vigilancia Epidemiológica, Secretaría de Salud del Estado de México.<sup>2</sup>  
Dirección de Vigilancia Epidemiológica de Enfermedades Transmisibles, Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica y Control de Enfermedades.<sup>3</sup>  
Departamento de Medicina Experimental, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.<sup>4</sup>*

### Resumen

La Tos Ferina (Pertussis) es una enfermedad respiratoria grave y altamente contagiosa. La vacunación es hoy en día una de las principales estrategias para su control. En nuestro país, el proceso de lograr una cobertura amplia contra Pertussis tomó prácticamente dos décadas, encontrándonos ahora en una situación de relativo control de la enfermedad. A partir de 2007 se ha utilizado la preparación acelular de la vacuna contra Pertussis en lugar de la tradicional preparación a base de células completas, en parte para minimizar los efectos neurológicos asociados al uso de la vacuna celular completa. Sin embargo, estudios recientes han demostrado una reducción en la inmunogenicidad contra la enfermedad, lo que incrementa el potencial de brotes graves de la enfermedad. Es necesario replantear nuestro esquema actual de vacunación a fin de garantizar una adecuada protección en la población contra la enfermedad.

### Abstract

*Whooping Cough (Pertussis) is a serious and highly contagious respiratory disease. Vaccination is up to this day one of the main strategies for its control. In our country, the process of achieving broad coverage against pertussis took almost two decades, finding itself now in a position of relative control of the disease. Since 2007 an acellular pertussis vaccine has been used in our country instead of the traditional whole cellular preparation, in part to minimize the neurological effects associated with the use of the complete cell vaccine. However, recent studies have shown a reduction in immunogenicity against the disease, which increases the potential for serious outbreaks. It is necessary to rethink our current vaccination schedule to ensure adequate protection of the population against the disease.*

### Introducción

La Tos Ferina (TF), conocida también en el ámbito médico como Pertussis o Coqueluche, es una enfermedad grave, potencialmente letal y altamente contagiosa, especialmente en menores de un año y personas no vacunadas, causada por las toxinas producidas por *Bordetella pertussis*.<sup>1</sup> El microorganismo, un patógeno obligado de los humanos, se transmite entre humanos por medio de secreciones respiratorias en pacientes y portadores asintomáticos.<sup>2</sup> La infección por organismos relacionados (*B. parapertussis*) da origen a un cuadro con características similares conocido como síndrome coqueluchoide.<sup>3</sup> La vacunación y la inmunidad de rebaño son factores importantes en la epidemiología de la enfermedad.<sup>4</sup>

Previo a la vacunación a gran escala, la tos ferina era causante en México de casi 35,000 casos nuevos al año y poco más de 1,500 defunciones, con picos de incidencia y mortalidad cada cinco años.<sup>5</sup> La introducción de la vacuna inicia en nuestro país en 1954, si bien no se produjo en calidad y cantidad adecuadas sino hasta 1961.<sup>6</sup> No fue sino hasta 1973

con la creación del Programa Nacional de Inmunización y en 1991 con su transformación en el Programa de Vacunación Universal que aumentaron los niveles de cobertura de la vacunación y en consecuencia empezaron a disminuir los casos de Tos Ferina de manera significativa en México.<sup>7</sup>

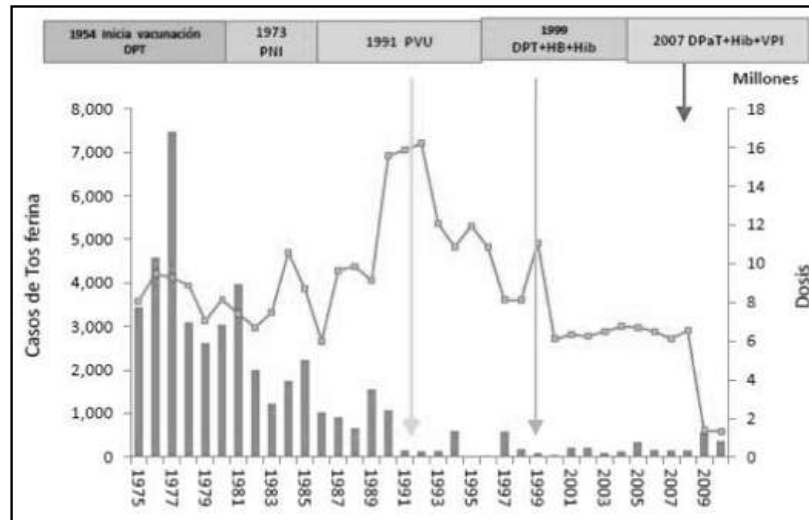
Desde 1954 hasta 2007 en México se utilizó una preparación a base de bacterias muertas completas, complementando inicialmente la vacuna de los toxoides Tetánico y Diftérico, y posteriormente en la formulación de la vacuna pentavalente que incluía además Hepatitis B y *Haemophilus influenzae* tipo B (HiB).<sup>8</sup> Se utilizó dicha preparación ya que el toxoide de pertussis no confiere inmunidad protectora ante la enfermedad; la toxina de pertussis, a diferencia de los agentes causales del Tétanos y la Difteria, es sólo uno entre los múltiples factores de patogenicidad y virulencia del *B. pertussis*.<sup>9</sup>



## La Transición en la Vacunación contra la Tos Ferina

La vacuna celular completa de Tos Ferina fue responsable del dramático descenso en el número de casos y defunciones, no sólo en nuestro país<sup>10</sup> sino en el mundo entero. De un promedio de casi 3,500 casos reportados por año de 1975 a 1985, se reportaron en promedio cerca de 150 casos del período 1991 a 2001 (*Gráfico 1*). Asimismo se incrementó la cobertura, de cerca de 8 millones de dosis aplicadas en promedio por año de 1975 a 1985, a 11 millones de dosis en el período de 1991 a 2001.<sup>11</sup> Si bien se continuaron presentando picos de enfermedad cíclicos, la magnitud de los mismos fue marcadamente menor en comparación a ciclos anteriores.

**Gráfico 1.** Casos incidentes de Tos Ferina en México de 1975 a 2010, dosis aplicadas de vacunas y otras intervenciones en vacunación.



**Fuente:** Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica / Dirección General de Epidemiología / SALUD. Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia / Provac.

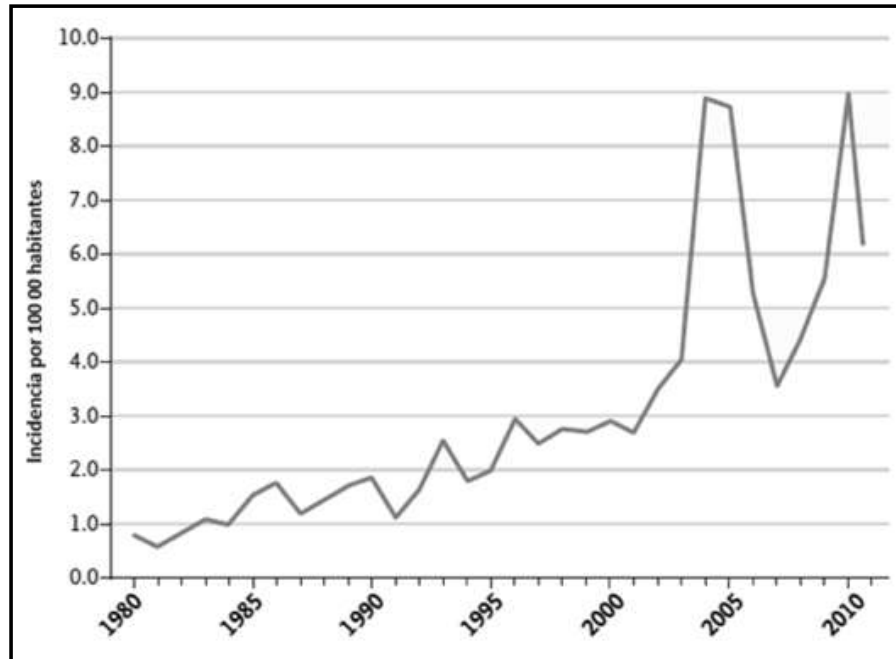
La vacuna celular completa demostró por lo tanto tener una buena capacidad inmunógena, relativamente segura, con efectos adversos leves y moderados en la gran mayoría de los casos<sup>12</sup> (*Tabla 1*). Sin embargo, fue precisamente la existencia de dichos factores adversos los cuales llevaron a una negativa a recibir la vacuna entre la población y la subsecuente caída en los niveles de cobertura, los cuales llevaron al desarrollo a finales del siglo pasado de vacunas acelulares, compuestas únicamente por algunos factores de inmunogenicidad de *B. pertussis*.<sup>13</sup> Inicialmente, los estudios de farmacovigilancia parecían mostrar buenos niveles de inmunogenicidad, disminuyendo la incidencia de efectos adversos posteriores a la aplicación de la vacuna.<sup>14</sup> Sin embargo, el alza en el número los casos nuevos a partir de mediados de la década del 2000 en países llevaban aplicando la vacuna acelular a su población en un período de 10 años, aunado a evidencia serológica demostrando bajos niveles de inmunoglobulinas en población que había recibido dicha vacuna, ha llamado a replantear la estrategia de vacunación para dichos países.<sup>15</sup>

**Tabla 1.** Efectos adversos asociados a la vacuna celular completa de Pertussis.

Efecto adverso	Razón vacunado/no vacunado
Llanto persistente o incontrolable	1:100
Fiebre elevada	1:300
Convulsiones asociadas a fiebre	1:7550

**Fuente:** Centers for Disease Control and Prevition. Pertussis vaccination; use of acellular pertussis vaccines among infants and young children - recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 1997; 46 (No. RR-7)

En particular es de hacer notar la situación en los Estados Unidos, en donde en 2005 y 2010 se han alcanzado incidencias cercanas a las registradas en los años cuarenta, previo a la aparición de la vacuna celular (*Gráfico 2*). Dicho incremento obligó, tras un severo brote en 2005, a implementar al año siguiente por parte de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades medidas de contención, entre las que se incluye la Estrategia Capullo,<sup>16</sup> la cual tiene por objetivo vacunar el entorno de los menores de un año de edad, los mayores susceptibles a padecer Tos Ferina, cortando en teoría la cadena de transmisión.<sup>17</sup> Sin embargo, la aparición de un nuevo brote de similar magnitud en 2010, aunado a estudios serológicos que demuestran una inmunidad media inferior,<sup>18</sup> ha puesto en tela de juicio la efectividad de dicha estrategia.<sup>19</sup>

**Gráfico 2.** Incidencia de Tos Ferina en los Estados Unidos de 1980 a 2011.

**Fuente:** Centros para el Control y Prevención de Enfermedades, Sistema Nacional de Vigilancia de Enfermedades de Notificación Obligatoria, 2012.

En México, la vacuna celular completa se administró desde el comienzo de la vacunación contra la Tos Ferina hasta el año de 2007, cuando al modificarse el esquema nacional de vacunación se modificaron los componentes de la vacuna pentavalente.<sup>20</sup> Hoy en día, el esquema contempla la aplicación de 4 dosis a los 2, 4 6 y 18 meses de vida, todas ellas con el componente Pertussis acelular; emulando el esquema de inmunizaciones norteamericano. También se tiene contemplada la vacunación de refuerzo para aquellos quienes no hayan concluido su esquema cualesquiera la razón posterior a los 18 meses.<sup>21</sup>

### Situación epidemiológica de la Tos Ferina y Síndrome Coqueluchoide en México

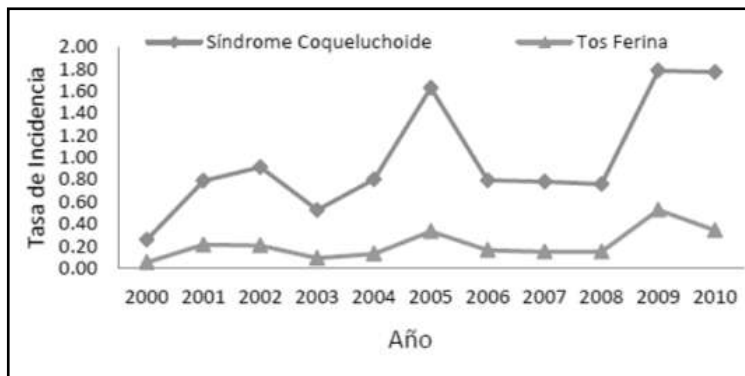
El Sistema Especial de Vigilancia Epidemiológica de Tos Ferina inició funciones en 1990. Tiene por objetivo detectar y estudiar todos los casos probables y realizar su seguimiento hasta establecer el diagnóstico etiológico.<sup>22</sup> Contempla estrategias no rutinarias de vigilancia como la búsqueda activa de casos, vigilancia de la mortalidad a través del Sistema Epidemiológico y Estadístico de las Defunciones (SEED), red de unidades prioritarias así como de notificación negativa semanal, entre otras. En este sentido, la vigilancia se enfoca al estudio del síndrome coqueluchoide a fin de descartar Tos Ferina así como la cobertura y eficacia e impacto de la vacunación contra la enfermedad.<sup>23</sup>

Para ser eficaz, el sistema requiere una notificación oportuna de caso probable en un lapso no mayor a 24 horas posterior a su conocimiento y un estudio oportuno para su confirmación como caso dentro de las 48 horas posteriores, toma de muestra (exudado nasofaríngeo) para el aislamiento del microorganismo tanto en el paciente como en al menos 5 contactos, y por último la clasificación final en un período no mayor a 60 días.<sup>24</sup> La definición operativa del caso puede ser clínica (tos paroxística con una duración igual o mayor a 14 días) o de laboratorio (por aislamiento del microorganismo), en concordancia con la definición propuesta por la Organización Mundial de la Salud en la década de los noventa y revisada a principios de este siglo.<sup>25</sup>

La incidencia promedio de casos nuevos de Tos Ferina en México se ha mantenido en promedio entre 0.05 y 0.5 por cada 100 000 casos durante las últimas dos décadas.<sup>26</sup> Como se puede apreciar en el *Gráfico 3*, el comportamiento de la Tos Ferina y el Síndrome coqueluchoide ha presentado una tendencia típica, con picos en 2005 y 2009-2010. Si observamos con detenimiento la relación entre los casos totales de Síndrome Coqueluchoide y Tos Ferina (*Tabla 2*), podemos apreciar que ésta es homogénea, siendo en años típicos entre el quince y veinte por ciento de todos los casos de Síndrome Coqueluchoide confirmados como Tos Ferina. Dicha relación se altera en años epidémicos, donde los casos de Tos Ferina pueden representar hasta el treinta por ciento de los casos de Síndrome Coqueluchoide, lo que nos indica que muy probablemente dicho aumento está ligado en forma exclusiva a infecciones por *B. pertussis*.<sup>27</sup>



**Gráfico 3.** Incidencia de Tos Ferina y Síndrome Coqueluchoide en México, 2000-2010.



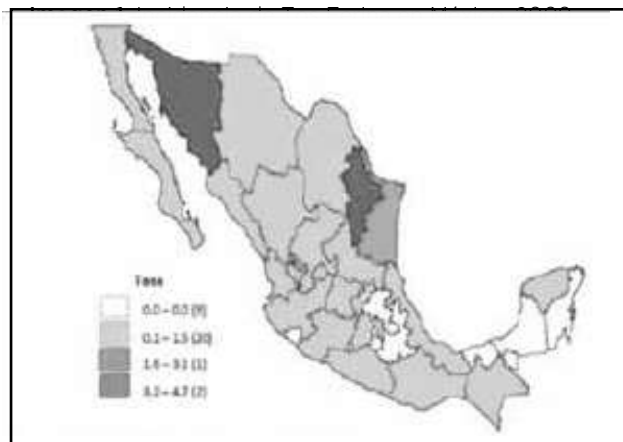
**Fuente:** Sistema Especial de Vigilancia Epidemiológica de Tos Ferina a 2000-2010. Proyecciones CONAPO 2000-2030, 2005-2050.

**Tabla 1.** Casos nuevos e Incidencia de Síndrome de Coqueluchoide y Tos Ferina en México 2000-2010.

Año	Casos Síndrome Coqueluchoide	Casos Tos Ferina	Otros Diagnósticos	Incidencia Síndrome Coqueluchoide	Porcentaje Tos Ferina (confirmados)
2000	258	53	0	0.3	20.54%
2001	805	217	0	0.8	26.96%
2002	942	212	0	0.9	22.51%
2003	548	96	0	0.5	17.52%
2004	847	137	2	0.8	16.17%
2005	1695	347	0	1.6	20.47%
2006	833	171	0	0.8	20.53%
2007	828	157	9	0.8	18.96%
2008	812	159	2	0.8	19.58%
2009	1922	568	0	1.8	29.55%
2010	1922	371	151	1.8	19.30%
<b>Total</b>	<b>11412</b>	<b>2488</b>	<b>164</b>	<b>1</b>	<b>21.80%</b>

**Fuente:** Sistema Especial de Vigilancia Epidemiológica de Tos Ferina a 2000-2010. Proyecciones CONAPO 2000-2030, 2005-2050.

En cuanto a la distribución regional, existe una marcada elevación en el número total de casos y porcentaje en estados fronterizos con los Estados Unidos, en especial la Zona Noreste del país (Coahuila, Nuevo León y Tamaulipas), concentrando casi el 50 por ciento de los casos confirmados de Tos Ferina en el período 2000 - 2010<sup>26</sup> (Imagen 1). En cuanto a su distribución de edad, desde el aumento en la cobertura de la vacuna la enfermedad se manifiesta especialmente en menores de un año que aun no han recibido la vacuna, si bien en fechas recientes se ha reportado una tendencia a la alza entre adultos jóvenes y mujeres embarazadas.<sup>27</sup>



**Fuente:** Base de datos del Sistema Especial de Vigilancia Epidemiológica de Tos Ferina, 2000-2010 PROYECCIONES CONAPO 2005-2050.

\*Tasa por 100 000 habitantes.



En cuanto a la mortalidad por Tos Ferina, fue la Zona Noroeste (Baja California Norte, Baja California Sur, Sonora, Chihuahua, Sinaloa y Durango) la que ha presentado el mayor número de defunciones. Tan solo en el estado de Sonora se reportaron 13 defunciones por dicha enfermedad, casi el cincuenta por ciento del total nacional.<sup>28</sup> Otra zona con incidencia mayor a la media y un número importante de defunciones fue la Zona Centro Sur (Guerrero, Oaxaca y Chiapas). En todos los casos anteriores, existe una probable asociación con los altos porcentajes de población migrante en dichas zonas y una cobertura de la vacuna menor a la media nacional.<sup>29</sup> Asimismo, la frontera física y el tránsito de personas de y hacia los Estados Unidos, donde como ya se mencionó existe un problema de eficacia de la vacuna, podría jugar un papel importante en la incidencia de la enfermedad.<sup>30</sup>

## Discusión

El Programa Nacional de Vacunación ha sido una herramienta fundamental para el control y erradicación en nuestro país de múltiples enfermedades transmisibles. La dramática caída en el número de casos promedio de Tos Ferina durante los últimos 30 años es un claro ejemplo que un programa bien implementado de vacunación apoyado por un sistema eficaz de vigilancia epidemiológica es una poderosa herramienta para la salud pública. No por ello deja de ser un sistema perfecto.<sup>31</sup>

Gran parte de la controversia alrededor de la utilización de la vacuna celular completa de Pertussis surge a raíz de la disputada conexión entre dicha vacuna y una forma rara de encefalopatía la cual fue asociada inicialmente a la aplicación de dicha vacuna, si bien estudios serios nunca fueron capaces de encontrar una relación causal entre la enfermedad.<sup>32</sup> Sin embargo, reportes anecdóticos de la enfermedad así como la crítica a los reportes iniciales sobre la seguridad de la vacuna llevaron a un descrédito de la vacuna y su eventual rechazo en países donde la vacunación es opcional, lo que dio paso al desarrollo de la vacuna acelular de pertussis.<sup>33,34</sup>

La transición entre una vacuna y otra tuvo un impacto dramático en el costo de vacunar contra la enfermedad,<sup>35</sup> si bien por mucho tiempo las estimaciones del beneficio (ejemplificado en el aumento en la cobertura de pertussis) lograron compensar dicho aumento.<sup>36</sup> Sin embargo, el hecho de haber iniciado los estudios para valorar la efectividad de la vacuna acelular cuando era aún fuerte la cobertura con la vacuna celular completa, y el hecho que se haya hecho una definición de caso en ese entonces muy estricta, la cual dejaba muchos casos que probablemente eran Tos Ferina bajo el diagnóstico de síndrome coqueluchoide probablemente elevó la estimación del impacto de la vacuna.<sup>37</sup> La vacuna acelular ha demostrado también no estar exenta de otros efectos colaterales: se ha asociado la vacuna acelular con disminución en los niveles séricos de anticuerpos contra HiB cuando se administran en conjunto,<sup>38</sup> si bien dicha disminución parece no acarrear una disminución en la capacidad de la respuesta inmunitaria contra HiB.<sup>39</sup>

Es momento de replantear nuestra estrategia de vacunación en el país tomando como ejemplo la situación actual y problemática que viven los Estados Unidos con el regreso de una enfermedad prácticamente controlada en dicho país desde hace más de veinte años. Si bien la fortaleza de nuestro esquema de vacunación y su obligatoriedad en nuestro país auguran una protección contra la enfermedad y el atenuamiento de brotes de la enfermedad, la aparición de brotes aislados en el país de gran intensidad de Tos Ferina en los últimos dos años llama a un replanteamiento en nuestra estrategia de vacunación contra la Tos Ferina.

## Referencias bibliográficas

1. Pertussis (Whooping Cough) Fact Sheet. Centers for Disease Control and Prevention. Obtenido el 05/11/2012 de <<http://www.cdc.gov/pertussis>>
2. Ryan, K. Haemophilus and Bordetella. Sherris Medical Microbiology. 5th Ed. New York: McGraw-Hill; 2010
3. Bjørnstad ON, Harvill ET. Evolution and emergence of Bordetella in humans. Trends Microbiol. 2005 Aug;13(8):355-9.
4. Rashid H, Khandaker G, Booy R. Vaccination and herd immunity: what more do we know? Curr Opin Infect Dis. 2012 Jun; 25(3):243-9.
5. Hurtado-Ochoterena C, Matías-Juan N. Historia de la vacunación en México. Vac Hoy Rev Mex Puer Pediatr 2005; 13(74): 47-52.
6. Fundación Mexicana para la Salud. Dos Siglos de vacunas en México. Simposio Bicentenario de la Vacuna. Cuadernos FUNSALUD. No. 27. México, DF.
7. Consejo Nacional de Vacunación. De la Vacunación Universal a la Salud Materno-Infantil. El Censo Nominal. Secretaría de Salud. México. DF; 1994.
8. Consejo Nacional de Vacunación. Programa de Vacunación Universal 1995-2000. Secretaría de Salud. México; 1995.
9. Pittman M. The concept of pertussis as a toxin-mediated disease. Pediatr Infect Dis. 1984 Sep-Oct;3(5):467-86.
10. Plotkin SA. Vaccination against the major infectious diseases. C R Acad Sci III. 1999 Nov;322(11):943-51.
11. Consejo Nacional de Vacunación. Alcanzando la Salud de los niños y niñas en México 1994-2000. 1era ed. México, DF: Secretaría de Salud; 2000.
12. WHO. Recommendations for whole-cell pertussis vaccine. WHO Technical Report Series No 941. Geneva: World Health Organization; 2007.
13. Baker JP. The pertussis vaccine controversy in Great Britain, 1974-1986. Vaccine. 2003 Sep 8;21(25-26):4003-10.
14. Kuno-Sakai H, Kimura M. Safety and efficacy of acellular pertussis vaccine in Japan, evaluated by 23 years of its use for routine immunization. Pediatr Int. 2004 Dec;46(6):650-5.
15. Halperin SA, De Serres G. Has the change to acellular pertussis vaccine improved or worsened pertussis control? CMAJ. 2006 Nov 7;175(10):1227.
16. Cherry JD. Epidemic pertussis in 2012--the resurgence of a vaccine-preventable disease. N Engl J Med. 2012 Aug 30;367(9):785-7. Epub 2012 Aug 15.
17. Gall SA. Prevention of pertussis, tetanus, and diphtheria among pregnant, postpartum women, and infants. Clin Obstet Gynecol. 2012 Jun;55(2):498-509.
18. Klein NP, Bartlett J, Rowhani-Rahbar A, Fireman B, Baxter R. Waning protection after fifth dose of acellular pertussis vaccine in children. N Engl J Med. 2012 Sep 13;367(11):1012-9.
19. Skowronski DM, Janjua NZ, Tsafack EP, Ouakki M, Hoang L, De Serres G. The number needed to vaccinate to prevent infant pertussis hospitalization and death through parent cocoon immunization. Clin Infect Dis. 2012 Feb 1;54(3):318-27. Epub 2011 Dec 8.
20. Montoya-Núñez Y. Tos Ferina. Perfil Epidemiológico de las Enfermedades Prevenibles por Vacunación en México. México, DF: Secretaría de Salud; 2012. pp. 127 - 153.
21. CENSIA. Esquema de Vacunación Actual de México. México, DF: Secretaría de Salud, 2012. Obtenido el 05/11/2012 de <<http://www.censia.salud.gob.mx/contenidos/vacunas/esquemavacunas.html>>
22. Secretaría de Salud. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Programa de Acción 2007-2012. México, DF: Secretaría de Salud; 2007.
23. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-017-SSA2-1994, Para



- la Vigilancia Epidemiológica. Publicado el 2 de Septiembre de 1999 en el Diario Oficial de la Federación.
24. Dirección General de Epidemiología. Síndrome Coqueluchoide y Tos Ferina. Enfermedades Prevenibles por Vacunación, Manuales Simplificados para la Vigilancia epidemiológica. México, DF: Secretaría de Salud; 2005. pp 24-26
  25. WHO. Pertussis (Whooping Cough). WHO-Recommended standards for surveillance of selected vaccine-preventable diseases. Geneva: World Health Organization; 2003. pp 27-30.
  26. Dirección General de Epidemiología. Anuarios de morbilidad 1984-2010: Secretaría de Salud; 2011. Obtenido el 5/11/2012 de <<http://www.cenavece.salud.gob.mx>>
  27. Dirección General de Epidemiología. Sistema Especial de Vigilancia Epidemiológica de Tos Ferina 2000-2010. México, DF: Secretaría de Salud, 2011.
  28. Dirección General de Información en Salud. Defunciones 1979 - 2010. México, DF: Secretaría de Salud. Obtenido el 5/11/2012 de <<http://dgis.salud.gob.mx/>>
  29. CENSIA. Evaluación Nacional 2010 del Programa de Vacunación Universal PROVAC. Puerto Vallarta: Secretaría de Salud, 2010.
  30. Officials on both sides of the U.S.-Mexico border join Vaccination Week in the Americas. Pan American Health Organization. Obtenido el 05/11/2012 de <<http://new.paho.org/vwa/?p=1173>>
  31. Santos-Preciado, JI. El Programa Nacional de Vacunación: Orgullo de México. Rev. Fac. Med. Vol 45, No 003 (2002)
  32. Ray P, Hayward J, Michelson D, Lewis E, et.al. Encephalopathy after whole-cell pertussis or measles vaccination: lack of evidence for a causal association in a retrospective case-control study. *Pediatr Infect Dis J*. 2006 Sep;25(9):768-73.
  33. Gangarosa EJ, Galazka AM, Wolfe CR, Phillips LM, et.al. Impact of anti-vaccine movements on pertussis control: the untold story. *Lancet*. 1998 Jan 31;351(9099):356-61.
  34. Girard DZ. The cost of epidemiological transition: a study of a decrease in pertussis vaccination coverage. *Health Policy*. 2005 Nov;74(3):287-303.
  35. Millier A, Aballea S, Annemans L, Toumi M, Quilici S. A critical literature review of health economic evaluations in pertussis booster vaccination. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2012 Feb;12(1):71-94.
  36. Ekwueme DU, Strebel PM, Hadler SC, Meltzer MI, Allen JW, Livengood JR. Economic evaluation of use of diphtheria, tetanus, and acellular pertussis vaccine or diphtheria, tetanus, and whole-cell pertussis vaccine in the United States, 1997. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2000 Aug;154(8):797-803.
  37. Cherry JD. Why do pertussis vaccines fail? *Pediatrics*. 2012 May;129(5):968-70. Epub 2012 Apr 23.
  38. Arístegui J, Dal-Ré R, Díez-Delgado J, Marés J, 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 Sep 8;21(25-26):3593-600.
  39. Heiningger et.al. Booster immunization with a hexavalent diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliovirus vaccine and Haemophilus influenzae type b conjugate combination vaccine in the second year of life: safety, immunogenicity and persistence of antibody responses. *Vaccine*. 2007 Jan 22;25(6):1055-63. Epub 2006 Oct 2.