



UNIVERSIDAD DE
CIENCIAS MEDICAS
"Dr. Raúl Dorticós Torrado"

Título: *La vacuna contra la Haemophilus influenzae tipo
b. Características fármaco- epidemiológicas.*

Autores:

- *Lourdes María Roca Surí. **
- *Cristhyan Ricardo Pérez Rajadel***
- *Yoslovy René Rodríguez Gómez***

**Estudiante de 3^{er} Año de Medicina. Grupo 10.*

***Estudiantes de 2^{do} Año de Medicina. Grupo 2.*

Enero de 2020

"Año 62 de la Revolución"

Resumen:

La Haemophilus Influenzae es un patógeno exclusivo del hombre, siendo el más virulento el serotipo b. Uno de los más importantes avances de la Salud Pública en la lucha contra los procesos infecciosos en las últimas dos décadas se considera la aplicación generalizada de la vacuna conjugada contra H. influenzae b, expresada en una disminución considerable de las infecciones invasivas causadas por este agente. Esta Revisión Bibliográfica tiene como objetivo describir las características fármaco- epidemiológicas de la vacuna contra la Haemophilus influenzae tipo b. Para su realización fueron utilizadas un total de 10 referencias bibliográficas. Se concluyó que después de su introducción en el programa de vacunación de Cuba ha disminuido la incidencia de las afecciones causadas por la Hib, lo que demuestra la efectividad de su inmunógeno. Es una vacuna segura, accequible y confiable, pues sus posibles reacciones adversas son leves.

Palabras clave: Haemophilus Influenzae, vacuna, patógeno.

Summary:

Haemophilus influenzae is a pathogen exclusive for the man, and its most virulent for its denominated b. one of the most important avances of the Public Health in the fight against infectious process in the last tow decades is the generalized aplication of the conjugated vaccine against Haemophilus influenzae b. This Bibliographic Review has been done in order to describe the pharmaco-epidemiologic characteristics of the vaccine against Haemophilus influenzae b. To realized we used 10 bibliographic refereneces. We arrived to the conclusión that after its introduction in the Cuban Vaccination Program, the incidence of tis afections has decreased. This vaccine is sabe, approachable and reliable, because its adverse reactions are slight.

Key words: Haemophilus influenzae b, vaccine, pathogen.

Introducción:

En la lucha del hombre contra las enfermedades infecciosas, la ciencia ha contribuido con extraordinarios aportes que revolucionaron el accionar médico para lograrlo, entre ellos, las vacunas. ⁽¹⁾

Los avances médicos y un mejor conocimiento de los orígenes y etiología de las enfermedades infecciosas han devenido en un aumento, sin precedentes, en la longevidad y la calidad de vida para aquellos que, en el mundo de hoy, son afortunados en encontrar con la accesibilidad a las vacunas. Son las intervenciones médicas y el arsenal de medicamentos los que han transformado nuestra experiencia de la vida en algo más que la precaria existencia de nuestros ancestros, en la lucha contra las enfermedades infecciosas. ⁽¹⁾

Resulta conocido que *H. influenzae* es un patógeno exclusivo del hombre y puede ser capsulado o no, siendo el más virulento al que se le denominó serotipo b. ⁽²⁾

La *H. influenzae* serotipo b (*Hib*), causa enfermedades invasivas graves tales como meningitis, sepsis, neumonía, celulitis y artritis, entre otras. Es el agente etiológico más frecuentemente aislado entre las meningocelulitis bacterianas (MEB) en la edad pediátrica y la segunda causa más importante de las neumonías bacterianas en diversas partes del mundo. Se estima que cada año fallecen más de 250 000 niños por meningitis y más de 500 000 por neumonías, causadas por (*Hib*), básicamente, en los países en desarrollo. ⁽²⁾

Las enfermedades invasivas por este agente, en más del 85% ocurren en menores de 5 años, y más del 65% en niños por debajo de los 2 años de edad; presentándose el número mayor de casos entre los 6 y 12 meses de edad. La MEB constituye el 52% de todas las patologías graves de etiología a *H. influenzae*. Otros factores de riesgo asociados son: el déficit inmunitario, la raza, el tabaquismo pasivo, el tipo de lactancia, el hacinamiento familiar, el número de hermanos, la asistencia a círculos infantiles, el nivel socioeconómico, así como las posibles alteraciones asociadas directamente al microorganismo. ⁽²⁾

Antes de la era de la vacunación, la mayoría de los niños no inmunes tenían la nasofaringe colonizada por Hib en algún momento, en ocasiones, durante meses. ⁽²⁾

Los portadores de *H. influenzae* constituyen una importante fuente de infección; la colonización no capsulada es más común y se les encuentra asociadas a otitis media, bronquitis y sinusitis. ⁽²⁾

La primera vacuna para proteger contra enfermedades por Hib se introdujo en Estados Unidos en 1985, y dos años más tarde se otorgó la autorización oficial para una vacuna mejorada; pero el Doctor Porter W. Anderson Jr y el Doctor David H. Smith habían iniciado en 1968 los trabajos para extraer y purificar el recubrimiento exterior polisacárido de la bacteria. Una prueba de la vacuna en 1975, en Finlandia, demostró que los niños pequeños, mas no los bebés, aumentaban su respuesta protectora ante la bacteria. Al ver que las compañías farmacéuticas no se interesaban en la fabricación de la vacuna, Smith fundó una empresa para producirla. ⁽³⁾

A finales de la década de los 80, dada la importancia concedida por la salud pública cubana a la mortalidad infantil y siendo las meningocelitis bacterianas (MEB) una importante causa de muerte o de secuelas, especialmente en niños menores de 5 años, se decide, por el Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kouri” (IPK), en el Laboratorio Nacional de Referencia de Microbiología (LNRM-IPK), extender el estudio de la vigilancia a las bacterias más significativas asociadas a la MEB (así como, al estudio de la susceptibilidad a los antimicrobianos de las bacterias asociadas al síndrome). Hasta ese momento, solo se realizaba la vigilancia microbiológica desde hacía más de 10 años, al *Mycobacterium tuberculosis*. Es en 1986, que se comenzó a sistematizar el Monitoreo y la Vigilancia de la resistencia al *H. influenzae* por el impacto en la salud que este significaba en Cuba manteniéndose hasta la fecha; no solo de la resistencia sino de las características microbiológicas de las cepas circulantes en el país. ⁽⁴⁾

La caracterización de cepas de *H. influenzae* ha sido ampliamente estudiada. El primer sistema fue establecido por Pittman en 1931, quien clasificó cepas en seis serotipos. Esta subdivisión permitió esclarecer su patogenia, ya que se ha demostrado que la patogenicidad severa se asocia casi exclusivamente a cepas del serotipo b. Más tarde Kilian, mediante la clasificación del género en biotipos describió una segunda división independientemente del tipo capsular. ⁽³⁾

Los estudios realizados de vigilancia microbiológica de las cepas circulantes de *H. influenzae* se basan en el empleo de métodos que permiten caracterizar

propiedades de las bacterias relacionadas con los procesos invasivos, posibilitando establecer diferentes marcadores epidemiológicos, algunos de los cuales constituyen importantes factores de virulencia del microorganismo. ⁽³⁾

La quimioprofilaxis ha sido utilizada para tratar de prevenir la transmisión secundaria por *H. influenzae* b. Actualmente con la disponibilidad de las vacunas, los programas rutinarios de inmunización, prometen ser, el método más eficaz para prevenir los casos clínicos. ⁽⁴⁾

La introducción de vacunas de polisacáridos primero, las conjugadas después, y más recientemente la vacuna conjugada de *H. influenzae* b por síntesis química, obtenida en 2004 en Cuba y utilizada en 2005, indudablemente relaciona el campo de la vacunología, abriendo nuevas perspectivas a vacunas bacterianas todavía no logradas, o logradas a alto costo, casi exclusivas para el mundo desarrollado. ⁽⁴⁾

Problema científico: ¿Qué importancia tiene la vacuna contra la *Haemophilus influenzae* tipo b para el Sistema de Salud cubano en la prevención de enfermedades?

Justificación del problema científico:

La vacuna contra la *Haemophilus influenzae* tipo b previene a la población de contraer enfermedades invasivas graves tales como meningitis, sepsis, neumonía, celulitis y artritis, entre otras. La aplicación de la misma contribuye a disminuir tanto la morbilidad como la mortalidad a nivel mundial, por lo que su introducción en el esquema de vacunación del Sistema de Salud ha marcado pautas en la historia de la medicina en Cuba. Es por ello que esta Revisión Bibliográfica se enmarca en la gran importancia de esta vacuna.

Objetivos:

General:

. Describir las características fármaco- epidemiológicas de la vacuna contra la Haemophilus influenzae tipo b.

Específicos:

. Explicar las bases inmunológicas de la vacuna contra la Haemophilus influenzae tipo b.

. Determinar las principales precauciones, advertencias, contraindicaciones, reacciones adversas y modo de uso de la vacuna contra la Haemophilus influenzae tipo b.

Desarrollo:

Las infecciones invasivas por *H. influenzae* b son reconocidas como un problema de salud pública que afecta a niños de 5 años de los países en desarrollo e industrializados. Los portadores sanos, que albergan el microorganismo en la nasofaringe, constituyen la principal fuente de infección. ⁽⁵⁾

La frecuencia de niños portadores de *H. influenzae* b se incrementa en aquellos que asisten a círculos infantiles, o a cualquier tipo de institución cerrada, en los cuales la presencia del microorganismo en la nasofaringe puede persistir durante varios meses. ⁽⁵⁾

Esta se transmite de un sujeto infectado a uno susceptible a través de las gotas de las secreciones respiratorias. Por lo general, el contagio da lugar a un período transitorio de colonización nasofaríngea de algunas semanas de duración, y sólo en una minoría de los casos se traduce en infecciones invasivas. ⁽⁵⁾

La colonización de la nasofaringe precede usualmente a la infección por *H. influenzae* b. Su presencia en la orofaringe puede dar lugar a un estado transitorio de portador asintomático, pero en ocasiones, esta colonización origina una infección sintomática localizada en las mucosas respiratorias altas (otitis media, sinusitis o rinofaringitis), y provocar posteriormente, una infección del tracto respiratorio bajo como neumonía o en el menor de los casos, una diseminación hematógena con focos secundarios distantes a la puerta de entrada y ocasionar cuadros de meningitis, epiglotis, celulitis, pericarditis, osteoartritis y otras manifestaciones clínicas. Básicamente dos factores, la edad y la presencia de anticuerpos séricos o de memoria inmunológica contra el polisacárido capsular de *H. influenzae* b, influyen en que la colonización orofaríngea derive o no en una enfermedad invasiva. ⁽⁵⁾

La edad, se relaciona en forma directa con la capacidad del sistema inmune para responder a la exposición al polisacárido de *H. influenzae* b y dar lugar a una respuesta adecuada de anticuerpos específicos a través de la activación de células B, T-independiente. ⁽⁶⁾

Uno de los más importantes avances de la Salud Pública en la lucha contra los procesos infecciosos en las últimas dos décadas se considera la aplicación generalizada de la vacuna conjugada contra *H. influenzae* b, expresada en una disminución considerable de las infecciones invasivas causadas por este agente.

La primera generación de vacunas contra *H. influenzae* tipo b consistente en Polirribosil- ribitol-fosfato (PRP) demostró ser muy inmunogénica en niños mayores de dos años, pero no logró proteger a los lactantes, en quienes se concentra el mayor riesgo de contraer una infección invasiva por *H. influenzae* b. Esto conllevó a la búsqueda para modificar el antígeno PRP, de manera que sea reconocible por las células T dependientes. Tal efecto se obtuvo mediante el acoplamiento del polisacárido a una proteína transportadora, proceso conocido como conjugación. ⁽⁶⁾

Este efecto de inmunidad colectiva es atribuido a la capacidad de la vacuna conjugada de reducir las tasas de portadores nasofaríngeos de *H. influenzae* b, y la disminución del riesgo a la exposición de individuos no inmunizados. ⁽⁶⁾

Todas las vacunas contra esta enfermedad son inactivas y solo contienen una parte de la bacteria del Hib. Este tipo de vacuna tiene gran importancia porque las bacterias patógenas encapsuladas hacen diana en niños recién nacidos y menores de cinco años, los que han perdido la acción protectora de los anticuerpos maternos anticapsulares y, cuyos sistemas inmunes son inefectivos contra los antígenos T independientes, como son los polisacáridos de la cápsula. ⁽⁵⁾

Se han desarrollado hasta el 2004, cuatro tipos de vacunas conjugadas licenciadas que difieren básicamente en el tamaño y contenido del PRP, contenido de la proteína transportadora, y en el mecanismo químico de la unión entre ambos. ⁽⁷⁾

El conjugado de polisacárido y proteína como vacuna, ha probado ser muy efectivo para prevenir las infecciones debidas a *H. influenzae* b en o para los países industrializados. Pero tecnologías costo-efectivas necesitan ser desarrolladas en países del mundo en desarrollo. Consecuentemente, la producción de vacunas con antígenos sintéticos parciales es algo deseado en muchos aspectos. Ellas deben ser controladas rígidamente, buscando la pureza y la efectividad, y al mismo tiempo que sean lo suficientemente económicas para que puedan adquirirse universalmente. ⁽⁷⁾

Las vacunas glicoconjugadas proporcionan una profilaxis efectiva contra las infecciones bacterianas. Sin embargo, no se encontraba disponible una vacuna comercial, donde los antígenos de los carbohidratos principales se produjeran sintéticamente. La vacuna fue evaluada por ensayos clínicos en Cuba y mostró

títulos de anticuerpos protectores a largo plazo comparables con los títulos provenientes de las vacunas ya conocidas comercialmente del polisacárido capsular de *H. influenzae* tipo b extraído de la bacteria. El estudio demostró que un antígeno capsular polisacárido sintético permite producir a gran escala una vacuna para uso humano, efectiva contra el *H. influenzae* b. Esta vacuna de síntesis química se utiliza en Cuba desde el 2005, mostrando valores de incidencia comparables a los de las vacunas comerciales obtenidas por otros métodos. (7)

La factibilidad de obtener vacunas sintéticas basadas en complejos carbohidratos, proporciona una base para el acercamiento al futuro desarrollo de vacunas de otros patógenos bacterianos similares. (8)

Vacuna en Cuba:

Nombre del producto: Quimi-Hib®

Método de aplicación: Inyección intramuscular (IM).

Presentación: Bulbo conteniendo 0.5 mL, estuchado.

Fabricante: Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB), Cuba.

Instituto Finlay, Cuba.

Composición: Cada 0.5 mL (una dosis de vacuna) contiene: (9)

Sustancia	Cantidad
Anatoxina tetánica purificada	20.8 – 31.25 g
Cloruro de sodio	4.00 mg
Hidrogeno fosfato disodio anhidro	0.56 mg
Dihidrogeno fosfato de sodio dihidratado Tiomersal	0.62 mg
Agua para inyección cs	0.025 mg

--	--

Posología y modo de administración:

Se utiliza en la inmunización activa contra las enfermedades invasivas causadas por el *Haemophilus influenzae* tipo b, para niños desde los 2 meses hasta los 5 años de edad. ⁽¹⁰⁾

El esquema de vacunación recomendado incluye la administración de 3 dosis de Quimi-Hib a partir de los 2 meses de edad. El intervalo entre las dosis es de dos meses (8 semanas), y en ningún caso menor de un mes. ⁽¹⁰⁾

En los casos de niños que no comiencen el esquema de inmunización a los dos meses de edad, se recomiendan los siguientes esquemas, en dependencia de la edad: ⁽¹⁰⁾

Para niños entre los 2 y 6 meses de edad el esquema de vacunación recomendado es la serie primaria completa de tres inmunizaciones, separadas por intervalos entre 1 y 2 meses. ⁽¹⁰⁾

En niños que comienzan el esquema de vacunación entre los 7 y 11 meses se utilizará un esquema de inmunización de sólo dos dosis, con un intervalo de 1 a 2 meses entre ambas. ⁽¹⁰⁾

Los niños mayores, que inician el esquema a partir de los 12 meses de edad recibirán una dosis única de la vacuna. ⁽¹⁰⁾

Se recomienda la aplicación de una dosis de refuerzo a todos los niños que recibieron el esquema de inmunizaciones en su primer año de vida. Esta dosis se aplica entre los 15 y 18 meses de edad, siempre y cuando haya transcurrido un mínimo de 2 meses desde la aplicación de la última dosis del esquema primario. ⁽¹⁰⁾

En todos los casos la dosis programada puede administrarse hasta ± 7 días de la fecha correspondiente. ⁽¹⁰⁾

Quimi-Hib se debe administrar por vía intramuscular en la cara antero-lateral del muslo, en los niños menores de 2 años y a nivel del deltoides en los niños mayores de 2 años. ⁽¹⁰⁾

Para obtener la dosis de vacuna (0,5 mL) extraer de forma estéril 0,5 mL de la solución e inyectar. ⁽¹⁰⁾

Contraindicaciones:

Evitar la vacunación en casos de hipersensibilidad o alergia conocida a cualquiera de los componentes de la vacuna. La vacunación debe posponerse en caso de enfermedad febril aguda. ⁽⁹⁾

Precauciones:

Debe disponerse de una solución de adrenalina o corticosteroides para su uso inmediato en casos de reacciones de tipo anafiláctico. Los individuos que presenten reacciones de hipersensibilidad luego de la administración de una dosis de vacuna, no deben recibir las dosis restantes. La administración de la vacuna en niños afectados de inmunodeficiencia congénita adquirida y en aquellos sometidos a terapia inmunosupresora, puede dar lugar a una respuesta inmunitaria limitada o insuficiente. ⁽⁹⁾

Advertencias:

La persona que administre la vacuna debe asegurarse de que la aguja de la jeringuilla no penetre en el lumen de algún vaso sanguíneo. No se debe administrar por vía endovenosa. Una vez se administre el producto, debe desecharse cualquier resto de vacuna que quede contenido en el vial. Los fracos deben estar almacenados a una temperatura de 2 a 8 C. ⁽⁸⁾

Reacciones adversas:

Quimi-Hib es un producto seguro, muy bien tolerado y poco reactogénico. ⁽⁹⁾

La experiencia con la vacuna Quimi-Hib en estudios clínicos controlados realizados en lactantes y niños mayores, permitió determinar que los eventos adversos encontrados con una frecuencia superior al 1 % con relación al total de dosis administradas son: febrícula, dolor a la palpación en el sitio de inyección y fiebre mayor de 38 °C. ⁽⁹⁾

Se encontraron también un grupo de eventos que ocurren con una frecuencia mucho menor como son: cefalea eritema en el sitio de inyección, irritabilidad, vómitos, induración en el sitio de inyección, rash, somnolencia, diarreas, e impotencia funcional. (1)

Las reacciones adversas se presentan básicamente dentro de las primeras 72 horas de la vacunación, son de intensidad mayoritariamente ligera y de carácter transitorio. En caso de reacciones adversas diferentes a las señaladas, se debe consultar al médico. (9)

Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción:

Quimi-Hib puede ser administrada en sitios anatómicos diferentes, con las vacunas anti- difteria / tétanos, anti-difteria / tétanos / tosferina (DPT), y anti-hepatitis B. La administración simultánea en el mismo sitio anatómico podrá efectuarse separando cada inoculación a una distancia mayor de 1 pulgada y utilizando jeringuillas diferentes. (9)

Quimioprofilaxis pos-exposición:

La tasa de incidencia de enfermedad invasora por *Haemophilus influenzae* tipo b ha descendido de forma muy importante a través de la vacunación sistemática frente a Hib, incluyendo a niños y adultos no vacunados, como consecuencia de la inmunidad de grupo. (10)

La probabilidad de infección secundaria por Hib se reduce a medida que aumenta la edad del niño:

- En menores de 1 año oscila entre 6-7,9 %.
- En niños de 1-2 años es del 4,9 %.
- En niños de 4 años, la probabilidad se sitúa entre 1,9-2,1 %.
- En niños de 4-6 años se reduce a menos del 0,5 %. (10)

Aunque la enfermedad por Hib como consecuencia de la aparición de casos secundarios es baja (2 %), en niños con edades inferiores a 4 años se multiplica

de forma importante el riesgo de desarrollar esta patología tras un contacto domiciliario fundamentalmente. ⁽¹⁾

Indicaciones de quimioprofilaxis:

Si bien en la actualidad la necesidad de la quimioprofilaxis frente a Hib ha descendido mucho, las indicaciones respecto a los contactos domiciliarios, asistencia a colegios y guarderías y en circunstancias específicas son las siguientes: ⁽¹⁰⁾

1. Contactos domiciliarios.

. Se considera contacto domiciliario a toda persona conviviente con el caso índice. ⁽¹⁰⁾

. La quimioprofilaxis está indicada en todos los convivientes (niños y adultos) si uno de ellos es un niño menor de 4 años y no está vacunado o lo está de forma incompleta, o bien si hay un menor de 12 meses que no haya recibido las 2 dosis de la inmunización primaria. ⁽¹⁰⁾

. La quimioprofilaxis debe ser administrada a todas las personas que residan en el domicilio familiar (niños y adultos), si uno de los convivientes es un inmunodeprimido menor de 18 años, independientemente de su estado vacunal. ⁽¹⁰⁾

2. Círculos infantiles y escuelas.

. Cuando haya 2 o más casos de enfermedad invasora por Hib en el curso de 60 días, deben recibir quimioprofilaxis todos los contactos de la misma clase, incluyendo el personal del centro y, por supuesto, los contactos domiciliarios. Cuando haya un solo caso se puede administrar quimioprofilaxis a los niños menores de 2 años que hayan estado en contacto con el caso índice durante 25 o más horas por semana, aunque algunos autores no la recomiendan si solo hay un único caso. ⁽¹⁰⁾

. Es muy importante tener en cuenta que el éxito de la quimioprofilaxis en guarderías y colegios va a depender de la precocidad de su administración rigurosa a los compañeros del niño enfermo y al personal del centro. ⁽¹⁰⁾

3. *Caso índice.*

. El niño hospitalizado por enfermedad invasora por Hib deberá recibir quimioprofilaxis si es menor de 2 años o convive con un contacto susceptible y no ha sido tratado con cefotaxima o ceftriaxona, ya que el tratamiento de la infección sistémica con otros antibióticos no siempre evita continuar como portador nasofaríngeo. La quimioprofilaxis se iniciará preferiblemente durante su ingreso hospitalario. ⁽¹⁰⁾

4. *Otras recomendaciones.*

. Aquellos lactantes menores de 12 meses que hayan completado la primovacunación frente a enfermedad invasora por Hib (2 dosis), pueden incorporarse al círculo infantil. ⁽¹⁰⁾

Solo deberá autorizarse la entrada en el círculo infantil, durante las 8 semanas siguientes a la aparición del caso índice, a los niños correctamente vacunados de acuerdo con su edad. ⁽¹⁰⁾

Observaciones:

Los fracasos vacunales son raros y deben ser investigados. Se considera fracaso vacunal cuando ocurre una enfermedad invasora por Hib, con cualquier intervalo temporal, en niños, una semana después de haber recibido 2 dosis en el primer año o 2 semanas después de haber recibido una dosis en el primer año. ⁽⁸⁾

En caso de infección invasora en un niño correctamente vacunado, se debe investigar la posibilidad de fracaso vacunal o de infección invasora por Hib de serotipo no b. Si se confirma el aislamiento del Hib, el niño debe ser estudiado

para descartar deficiencia inmunológica. Existen, además, otros factores de base genética que parecen aumentar el riesgo de fracaso vacunal, en relación con polimorfismos en genes implicados en la respuesta inmunológica. Se estima que más de la mitad de los niños con fracaso vacunal tienen títulos anti PRP $<1 \mu\text{g/ml}$, que indican la falta de protección a largo plazo. Por ello, algunos autores plantean la posibilidad de administrar una dosis adicional de vacuna frente al Hib.

(8)

Conclusiones:

- . El análisis de las cepas de *Haemophilus influenzae* la ha definido como un patógeno exclusivo en el hombre, siendo su forma más invasiva la tipo b (Hib). Esta afecta principalmente a niños menores de cinco años.
- . El desarrollo de una vacuna para combatirla constituye uno de los más importantes avances de la medicina, pues ha contribuido en gran medida a la mejora de la calidad de vida de la población a nivel mundial.
- . Después de su introducción en el programa de vacunación de Cuba ha disminuido la incidencia de las afecciones causadas por la Hib, lo que demuestra la efectividad de su inmunógeno. Es una vacuna segura, accequible y confiable, pues sus posibles reacciones adversas son leves.

Referencias bibliográficas:

- 1-. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Protocolos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Madrid, 2013. Citado en enero de 2020. Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnico...>
- 2-. Campos J. *Haemophilus influenzae* tipo B (2017) Citado en enero de 2020. Disponible en: <https://www.portalfarma.com/Ciudadanos/saludpublica/vacunacion/Informacion-vacunacion/Paginas/Viaj-Haemophilus-influenzae-tipo-B.aspx>
- 3-. Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Manual de Vacunas en línea. *Haemophilus influenzae* tipo b. Citado en enero de 2020. Disponible en: <https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-27>
- 4-. Álvarez Sintés R. Vacunación/Inmunización. Álvarez Sintés R. En: Medicina General Integral. tercera. La Habana: Ciencias Médicas; 2014.p. 377-383.
- 5-. Savoy ML. Vacuna contra *Haemophilus influenzae* de tipo b (Hib) (citado en enero de 2020) Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es/professional/enfermedades-infecciosas/vacunaci%C3%B3n/vacuna-contra-haemophilus-influenzae-de-tipo-b-hib>
- 6-. Pérez Martín OG, Vega García IG. Inmunología Humano Sano. La Habana: Ciencias Médicas; 2017.
- 7-. Toraño G. Vacuna del *Haemophilus Influenza* tipo B. (2016). Citado en enero de 2020. Disponible en: <http://fundacionio.org/viajar/vacunas/vacuna%20haemophilus%20influeza.html>
- 8-. Comité Asesor de Vacunas de la AEP. Fichas técnicas *Haemophilus influenzae* tipo b. Citado en enero de 2020. Disponible en: <https://vacunasaep.org/profesionales/fichas-tecnicas-vacunas/resultados?...>

9-. Ministerio de Salud Pública. Cuba (2011). Esquema Oficial de Vacunación de la República de Cuba. La Habana.

10-. Biblioteca Virtual de Vacunas. Red Latinoamericana de Información Científico Técnica en vacunas. Citado en enero de 2020. Disponible en: <http://www.bvv.sld.cu/ibv/?p=cip&r-es>.

Anexos: