

Vacuna antineumocócica. Antiguas controversias y nuevas indicaciones (I)

M. Miravittles y J. de Gracia

Servicio de Neumología. Hospital General Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.

Antecedentes

La que podríamos llamar historia de *Streptococcus pneumoniae* o neumococo se inició en 1881, cuando Sternberg en EE.UU. y Pasteur en Francia describieron unas bacterias que se encontraban en la saliva humana. Ambos inyectaron saliva humana en conejos y recuperaron diplococos de la sangre de estos conejos. En 1886, Fraenkel los denominó como *Pneumococcus* debido a su tendencia a causar enfermedad pulmonar. En 1974, se le concedió el nombre definitivo de *Streptococcus pneumoniae*¹.

Después de las primeras descripciones del papel del neumococo en la génesis de enfermedades, se inició una carrera destinada a prevenirlas. En una primera etapa, se observó que el suero de los animales a los que se había inyectado neumococos inactivados contenía factores que conferían inmunidad a la reinfección por la misma cepa. El siguiente paso fue demostrar que el suero protector no era directamente bactericida, pero sí promovía la captura de los neumococos por las células fagocíticas. A principios del presente siglo, se describieron las técnicas para distinguir las diferentes cepas de neumococo, y en los años treinta se obtuvieron las pruebas definitivas de la importancia crucial de la cápsula en la virulencia del germen¹.

En 1926, Felton y Baily consiguieron la separación del polisacárido capsular y demostraron que ésta era la fracción responsable de la inmunidad. En 1937, fue la primera vez en que este material capsular se utilizó con éxito en un programa de vacunación masiva para detener un brote de neumonía en un hospital general¹. También Heidelberg et al² y McLeod et al³ demostraron que las vacunas que estimulaban el sistema inmunológico para producir anticuerpos contra el neumococo eran capaces de proteger a adultos sanos contra la infección. Las primeras vacunas contenían 2 polisacáridos, y después tres. Más adelante se autorizó la utilización de vacunas con 6 polisacáridos, que se introdujeron después

de la Segunda Guerra Mundial. No obstante, estas vacunas no se difundieron a causa de la gran confianza generada por los nuevos fármacos destinados a combatir la enfermedad neumocócica.

El interés por la vacuna antineumocócica se recuperó hacia la mitad de los años sesenta. El primer intento se dirigió a obtener una vacuna con 14 de los serotipos más frecuentes (causantes de un 80% de los casos de enfermedad neumocócica). Esta vacuna se introdujo en el año 1977. La vacuna actual, que contiene 23 serotipos, apareció en el año 1983.

El renovado interés por la vacuna antineumocócica está provocado por diversos factores⁴:

1. Cada vez es mayor el número de enfermos afectados por diversos estados de inmunodepresión (sometidos a trasplante, enfermedades hematológicas y neoplasias, tratamientos inmunodepresores, asplénicos, etc.). Estos enfermos tienen un riesgo elevado de enfermedad neumocócica invasiva.

2. A pesar de los modernos antibióticos, la mortalidad temprana debida a la bacteriemia neumocócica es aún muy elevada.

3. El envejecimiento progresivo de la población hace que haya cada vez más personas de riesgo.

4. La aparición, cada vez más frecuente, de cepas de neumococo resistentes a la penicilina y a otros antibióticos hace que el tratamiento de esta infección sea cada vez más difícil.

Composición de la vacuna antineumocócica

Las vacunas antineumocócicas actuales se componen de antígenos polisacáridos capsulares purificados de 23 serotipos de *S. pneumoniae*. Cada polisacárido se obtiene separadamente y se combina en el producto final, de forma que este último está compuesto por 23 vacunas diferentes, que contienen 25 µg de cada uno de los antígenos polisacáridos⁵. Por este motivo, la vacuna antineumocócica es la vacuna más compleja que existe actualmente. Los serotipos contenidos en la vacuna son: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F y 33F.

Según los datos del centro de referencia de neumococos del Centro Nacional de Microbiología, en 1992, de

Correspondencia: Dr. M. Miravittles.
Servicio de Neumología. Hospital General Universitari Vall d'Hebron.
Pg. Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona.
E-mail: marc@hg.vhebron.es

Recibido: 6-10-97; aceptado para su publicación: 14-10-97.
(Arch Bronconeumol 1998; 34: 295-299)

TABLA I
Distribución de serotipos de 674 cepas de neumococo
aisladas en infecciones sistémicas en España en 1992

Serotipos	%	Contenido en la vacuna
3	12,5	Sí
19	10,1	Sí
14	8,3	Sí
6	7,3	Sí
5	6,7	Sí
23	6,5	Sí
4	5,3	Sí
8	4,7	Sí
9	4,5	Sí

Adaptada de la Subdirección General de Prestaciones y Evaluación de Tecnologías Sanitarias⁵.

674 cepas aisladas de infecciones sistémicas en 44 hospitales de 21 provincias españolas, la distribución de serotipos fue la que se expresa en la tabla I⁵. Es importante destacar que el 89% de los neumococos aislados que produjeron enfermedades sistémicas pertenecían a serotipos incluidos en las vacunas actuales. Otros investigadores, como García-Arenzana et al⁶, han observado de 728 cepas de neumococo aisladas con serotipo conocido, el 91,5% se correspondía con serotipos contenidos en la vacuna. Pero aún más interesante es que, de entre las cepas resistentes a la penicilina, el 98% estaban incluidas en la vacuna actual.

Eficacia de la vacuna antineumocócica

El objetivo último de la vacunación es conseguir la síntesis de los anticuerpos necesarios para evitar la penetración y diseminación de los gérmenes. Así mismo, que la vacuna induzca, a la vez, los isotipos y alotipos de inmunoglobulinas (Ig) idénticos a los que se producen en el curso de la infección natural⁷. Estos anticuerpos aportarán protección frente a la enfermedad invasiva por *S. pneumoniae* (neumonía, bacteriemia y meningitis), pero no son protectores frente a la colonización de las vías aéreas altas, ni se ha demostrado su eficacia en prevenir las agudizaciones de la bronquitis crónica o de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)⁸. Estas diferencias se deben a que la administración de la vacuna se realiza por vía intramuscular. Esta vía induce la producción de anticuerpos de isotipo IgM y, sobre todo, IgG. En cambio, la protección frente a la colonización y la infección de las mucosas está mediada por los anticuerpos específicos de tipo IgA de producción local^{9,10}.

Existen dos maneras de evaluar la eficacia de la vacuna antineumocócica. La primera consiste en valorar la producción de anticuerpos específicos protectores anticapsulares tras la vacunación, y la segunda, en tratar de demostrar la protección frente a la enfermedad neumocócica invasiva en las personas de riesgo. Ambos métodos pueden ser complementarios y ambos cuentan con importantes dificultades para su realización.

La cuantificación de anticuerpos específicos anticapsulares está dificultada por el hecho de que son 23 los antígenos contenidos en la vacuna, existen diferentes

técnicas que pueden utilizarse para cuantificar los anticuerpos y, además, no existe una definición aceptada de lo que se considera una respuesta adecuada, ni se conoce cuál es la concentración mínima protectora de anticuerpos^{11,12}. Los estudios destinados a verificar la protección clínica de la vacuna son de difícil realización porque es complicado demostrar la etiología neumocócica de algunos procesos. También es difícil conocer en ocasiones qué individuos han sido vacunados. Por último, se requiere el seguimiento de poblaciones muy numerosas para poder tener la debida potencia estadística¹³.

La eficacia de la vacuna antineumocócica para prevenir la neumonía y la bacteriemia es un tema muy debatido¹⁴. Repasando los trabajos más significativos sobre la eficacia de la vacunación, es obligado nombrar el estudio de Bolan et al¹⁵ y el de casos y controles de Shapiro et al¹⁶. En el primero de ellos se compararon las cepas de neumococos aisladas en la sangre o el líquido cefalorraquídeo (LCR) en los pacientes vacunados y no vacunados con la anterior vacuna de 14 serotipos. Por la distribución de serotipos patógenos entre ambos grupos de pacientes se determinó una eficacia global de la vacuna del 64% (intervalo de confianza [IC] del 95%: 47-76%). Esta eficacia se mantenía en los diversos grupos de edad¹⁵. El estudio de Shapiro et al¹⁶ se realizó en los pacientes con cultivos positivos para *S. pneumoniae*, en los que estaba indicada la administración de la vacuna, y en un grupo control comparable en cuanto a edad y enfermedad de base. En los pacientes no inmunocomprometidos, la eficacia de la vacuna fue del 61% (IC del 95%: 47-72%). Se observó una clara disminución de la eficacia de la vacuna a partir de los 55 años de edad, así como a partir de los 3 años desde la vacunación. La eficacia en los pacientes inmunocomprometidos fue muy reducida y no significativa. Sin embargo, en el estudio de casos y controles de Farr et al¹⁷, realizado en pacientes afectados de bacteriemia neumocócica con enfermedades debilitantes y en mayores de 65 años, se detectó una protección de la vacuna del 81% (IC del 95%: 34-94%).

En un metaanálisis de los trabajos publicados hasta el año 1992, realizado por la Subdirección General de Prestaciones y Evaluación de Tecnologías Sanitarias⁵, se observó una eficacia global de la vacuna en la prevención de la infección neumocócica grave del 45% (IC del 95%: 8-67%). También se pusieron de manifiesto la pérdida de efectividad con la edad y la baja efectividad en los pacientes inmunocomprometidos. Un estudio posterior de cohortes, sobre 2.837 personas de más de 5 años, con aislamiento de neumococo en la sangre o en el LCR, demostró una eficacia de la vacuna en prevenir la infección causada por los serotipos incluidos en ella del 57% (IC del 95%: 45-66%)¹⁸. La eficacia era muy elevada entre las personas con diabetes (84%), con enfermedad coronaria (73%), con EPOC (65%) y con asplenia (75%). En este estudio se observó que la eficacia en las personas inmunocompetentes mayores de 65 años fue del 75% y que se mantenía hasta 9 o más años después de la vacunación.

Es posible que la pérdida de eficacia de la vacuna en algunas personas de edad avanzada tenga relación con

las características propias de estos individuos, como los déficit nutricionales que pueden afectar la función inmunológica. En este sentido, un trabajo reciente ha demostrado que las concentraciones bajas de vitamina B₁₂, que se observan en un 7-15% de las personas mayores de 65 años, se relacionan con una pobre respuesta a la vacuna antineumocócica. Las concentraciones de vitamina B₁₂ pueden ser, incluso, predictoras de la respuesta de anticuerpos en esta población¹⁹.

Para concluir, Fine et al⁸ publicaron en 1994 los resultados de un metaanálisis de ensayos clínicos controlados sobre la eficacia de la vacunación neumocócica en adultos. Encontraron que había un efecto protector significativo de la vacuna para la neumonía neumocócica (*odds ratio* [OR]: 0,34; IC del 95%: 0,24-0,48), así como para la neumonía probablemente neumocócica, tanto si estaba producida por los tipos incluidos en la vacuna como si no lo estaba. En cambio, no consiguieron demostrar un efecto protector sobre la neumonía de cualquier etiología, la bronquitis, la mortalidad general o la mortalidad debida a neumonía o infección neumocócica. Además, se observó que la protección se daba en las personas de bajo riesgo, mientras que no se demostró eficacia en las personas de elevado riesgo.

Existen estudios de coste-efectividad realizados en España y en los Países Bajos. En el primero de ellos, se observó que la vacunación antineumocócica es ahorradora de recursos al aplicarla a las personas mayores de 65 años, pero no lo es por debajo de esta edad²⁰. En el segundo trabajo se llegó a conclusiones parecidas, pero a partir de los 85 años, aunque esta edad se rebajaba a los 75 en el caso de los pacientes respiratorios crónicos, probablemente por el mayor coste de la atención sanitaria en los Países Bajos respecto a España²¹. Basándose en estos estudios y en otros aparecidos en la bibliografía, un grupo de expertos en un editorial reciente afirmaban que la vacunación antineumocócica es una de las tres únicas intervenciones ahorradoras de recursos en la población de edad avanzada; las otras dos son la vacunación anual contra la gripe y el test de Papanicolaou, cada 3 años, en las mujeres de alto riesgo¹⁴.

Otra forma de enfocar el problema es comparar los beneficios esperables tras una inversión económica en medidas de salud. Por ejemplo, ¿cuántos años de vida pueden salvarse con una inversión equivalente a un millón de dólares en EE.UU.? La respuesta es: 16 años al invertir en hemodiálisis, 40 años si se gastan para la trombólisis con estreptocinasa o la profilaxis con lovatatina, 66 años en el caso de la mamografía y entre 100 y 200 años si se invierte este dinero en la vacunación antineumocócica¹⁴.

En conclusión, a pesar de la falta relativa de trabajos originales, sobre todo de ensayos clínicos controlados, parece razonable decir que la vacuna antineumocócica es moderadamente eficaz en la prevención de infecciones neumocócicas graves en los adultos, aunque su eficacia parece disminuir con la edad. Sin embargo, se trata de una acción claramente ahorradora de recursos en la población de edad avanzada y, especialmente, en los pacientes respiratorios crónicos. No puede afirmarse categóricamente hasta qué edad la vacuna mantiene una

TABLA II

Recomendaciones para el uso de la vacuna antineumocócica

Recomendación A

1. Personas de edad mayor o igual a 65 años
2. Personas entre 2-64 años con enfermedades pulmonares o cardiovasculares crónicas o diabetes mellitus
3. Personas entre 2-64 años con asplenia anatómica o funcional

Recomendación B

1. Personas entre 2-64 años con enfermedad hepática crónica, alcoholismo o pérdidas de líquido cerebrospinal

Recomendación C

1. Personas entre 2-64 años que viven en ambientes o condiciones socioeconómicas especiales
2. Personas inmunocomprometidas mayores de 2 años de edad: infectadas por el VIH, leucemia, linfomas, insuficiencia renal crónica, síndrome nefrótico, tratamientos inmunodepresores, etc.

A: fuerte evidencia epidemiológica y beneficio clínico evidente, que avalan el uso de la vacuna; B: evidencia moderada que justifica la vacunación; C: efectividad no demostrada, pero el elevado riesgo de enfermedad y los beneficios potenciales y seguridad de la vacunación justifican su uso; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana. Adaptada de los Centers for Disease Control and Prevention²⁴.

eficacia razonable, ni en qué tipo de pacientes su baja eficacia hace que se desaconseje la vacunación. Debido a sus escasos efectos secundarios de importancia y a la excelente relación coste-eficacia derivada de su aplicación, constituye un recurso sanitario de primer orden, que, como se verá más adelante, se halla infrautilizado.

Indicaciones de la vacuna antineumocócica

Las indicaciones actuales de la vacuna antineumocócica comprenden una amplia variedad de procesos. La mayoría de los organismos sanitarios recomiendan la vacuna en las personas mayores de 2 años de edad con procesos crónicos que se asocian con un riesgo aumentado de enfermedad neumocócica o sus complicaciones. También está recomendada en los adultos inmunocompetentes que tienen un riesgo elevado de enfermedad neumocócica a causa de otras enfermedades, como por ejemplo las cardiovasculares o pulmonares, diabetes mellitus, alcoholismo, cirrosis o fístulas del LCR^{22,23}. El American College of Physicians también establece, entre sus recomendaciones, que a los 50 años de edad se debería evaluar el riesgo para poder indicar la vacunación antineumocócica y que aquellas personas que han recibido la vacuna antes de los 65 años de edad deberían ser reinmunizadas a los 65 años, siempre y cuando hubieran pasado más de 6 años desde que recibieron la primera dosis²³.

En atención a la evidencia epidemiológica existente, los Centers for Disease Control and Prevention han dictado recientemente sus recomendaciones sobre el uso de la vacuna neumocócica (tabla II). Estas recomendaciones están clasificadas en tres grados según la fortaleza de la evidencia que justifica la vacunación²⁴.

La revacunación

Un aspecto muy debatido ha sido el de la revacunación. El hecho de que el polisacárido neumocócico sea un antígeno independiente del timo (TI) hace que no

sea de esperar una ampliación de la respuesta al repetir las dosis.

En principio, la vacunación previa se había considerado una contraindicación para la revacunación²⁵, debido a que se habían observado reacciones locales cuando se efectuaba menos de 13 meses después de la primera vacunación. En cambio, otros estudios, con intervalos más largos antes de la revacunación, han demostrado que las reacciones locales se producen con una frecuencia similar después de la vacunación y la revacunación²⁶. No obstante, en los primeros estudios de revacunación que se realizaron se observó que las concentraciones de anticuerpos después de la segunda dosis eran inferiores a las que se apreciaron después de la primera vacunación²⁷.

En los primeros años han aparecido estudios que van a favor de la revacunación. Davidson et al²⁸ han encontrado que la revacunación, después de 6 o más años de la primera dosis, estimula una respuesta comparable a la de la primera dosis administrada. También observaron que después de estos 6 o más años una proporción importante de los pacientes con procesos crónicos tenían concentraciones de anticuerpos iguales o inferiores a las de la población que no había sido previamente vacunada. Konradsen²⁹ evidenció que un 60% de las personas de más de 60 años requería revacunación 5 años después de la primera inmunización, debido a que sus concentraciones de anticuerpos específicos eran iguales o inferiores a las de las personas que no habían sido previamente vacunadas. Así mismo, detectó que la revacunación era segura en este grupo de pacientes y que la respuesta en la mayoría de ellos era adecuada. Por tanto, y tal y como recogen las recomendaciones americanas, parece que en la actualidad se puede aconsejar la revacunación en aquellas personas de 65 o más años y que hace más de 6 años que han sido vacunadas.

Utilización de la vacuna antineumocócica

A pesar de la eficacia reconocida de alrededor del 60% y de la demostrada efectividad, desde el punto de vista económico, de su aplicación, la vacuna antineumocócica es un claro ejemplo de un recurso sanitario infrutilizado. Estudios americanos han demostrado que, a pesar de tener un programa de administración de la vacuna a través de beneficencia, la cobertura vacunal ha sido muy baja³⁰. Esta situación no ha variado en los últimos años aunque es bastante diferente en países cercanos entre sí, como EE.UU. y Canadá³¹. La cobertura vacunal en los EE.UU. en los mayores de 65 años durante el año 1993, era de solamente el 27,4% (IC del 95%: 18-40%)³² o, lo que es lo mismo, se administraron 140 dosis por cada 10.000 habitantes³¹. Sorprendentemente, en Canadá en el mismo año se administraron tan sólo 10-12 dosis por cada 10.000 habitantes³¹. Así pues, la utilización en EE.UU. es baja y la de Canadá todavía lo es más, aunque los dos países sigan las mismas normas e indicaciones para la vacunación.

En nuestro país, la situación no es diferente^{5,32} y la utilización de la vacuna antineumocócica es muy escasa. Las recomendaciones actuales en cuanto a salud pú-

blica intentan estimular la colaboración de las organizaciones públicas y privadas para aumentar la accesibilidad a la vacunación³³. Una de las estrategias que podría aumentar la cumplimentación de la vacunación antineumocócica en las personas de riesgo sería administrarla conjuntamente con la vacuna antigripal. En este sentido, existe evidencia experimental de que la administración conjunta de ambas vacunas es segura y genera una respuesta de anticuerpos similar a la producida al administrarlas por separado³⁴.

Las nuevas vacunas conjugadas

El polisacárido capsular purificado de neumococo es un antígeno TI. En cambio, la mayoría de las vacunas están compuestas por antígenos proteicos que son dependientes del timo (TD). Los antígenos TI están muy lejos de ser inmunógenos ideales, ya que no originan células de memoria, por lo que no hay incremento en la respuesta en sucesivos contactos con el antígeno. Además, son muy poco inmunógenos en los niños de menos de 2 años de edad, un grupo de especial riesgo³⁵. Por tanto, no es de extrañar que los últimos esfuerzos en la investigación sobre la vacuna antineumocócica se dirijan a convertir el antígeno TI en TD mediante su conjugación con una proteína transportadora³⁶.

La mayoría de los trabajos realizados hasta ahora se han llevado a cabo en animales, conjugando los polisacáridos con los toxoides diftérico, tetánico o pertúsico, así como con otras proteínas, como la seroalbúmina bovina o la proteína de la membrana externa del meningococo³⁷⁻³⁹. Todas ellas han demostrado ser inmunógenas y producir una respuesta específica superior a la de la vacuna con polisacáridos aislados^{35,40}.

A pesar de estos resultados preliminares, las vacunas neumocócicas conjugadas presentan diversos problemas. En primer lugar, el hecho de conjugar es mucho más difícil que en el caso de *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), debido a que se trata de 23 polisacáridos y, por tanto, de 23 conjugados diferentes que se han de mezclar en proporciones adecuadas. Además, los diferentes serotipos que han de incluirse pueden variar en el tiempo³⁶. En segundo lugar, la mayoría de estas vacunas utiliza las mismas proteínas transportadoras que las empleadas en las vacunas de *Haemophilus* y antimeningocócicas. Es posible que el uso repetido del mismo toxoide pudiera producir reacciones de hipersensibilidad tipo Arthus por deposición de inmunocomplejos. En tercer lugar, la utilización de un antígeno nuevo, con un transportador frente al que el huésped ya ha estado inmunizado, puede producir una supresión de la respuesta inmune hacia los dos: el nuevo antígeno y el transportador⁴¹. Los ensayos clínicos de eficacia de estas nuevas vacunas comenzaron en 1995 y deberían terminar hacia el año 1998. De esta manera, estas vacunas podrían utilizarse antes de finales de siglo⁴². Esperamos que estos ensayos sirvan también para establecer correlaciones entre concentraciones posvacunales y protección contra la infección y que las vacunas del futuro puedan evaluarse de forma más sencilla teniendo como base la respuesta generada de anticuerpos. Para conseguirlo será

preciso estandarizar los ensayos de anticuerpos que reaccionan los diferentes laboratorios. En este sentido, ya se han comentado las dificultades existentes a la hora de expresar la respuesta a la vacunación¹².

BIBLIOGRAFÍA

1. Watson DA, Musher DM, Jacobson JW, Verhoef J. A brief history of the pneumococcus in biomedical research: a panoply of scientific discovery. *J Infect Dis* 1993; 17: 913-924.
2. Heidelberger M, McLeod CM, Kaiser SJ, Robinson B. Antibody formation in volunteers following injection of pneumococci or their type-specific polysaccharides. *J Exp Med* 1946; 83: 303-320.
3. McLeod CM, Hodges RG, Heidelberger M, Bernhard WG. Prevention of pneumococcal pneumonia by immunization with specific capsular polysaccharides. *J Exp Med* 1945; 82: 445-465.
4. Pallarés R, Liñares J, Vadillo M, Cabellos C, Manresa F, Viladrich PF. Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain. *N Engl J Med* 1995; 335: 474-480.
5. Subdirección General de Prestaciones y Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Ministerio de Sanidad y Consumo. Informe sobre vacuna neumocócica. *Med Clin (Barc)* 1994; 102: 383-386.
6. García-Arenzana JM, Alcorta M, Díez de Tuesta JL, Idígoras P, Pérez-Trallero J. Indicación de la vacuna antineumocócica en España. *An Med Intern (Madr)* 1993; 10: 116-118.
7. Villarubia VG, Sánchez L, Álvarez de Mon M. Las nuevas vacunas y la respuesta inmunológica (I). La memoria inmunológica. Respuesta humoral frente a respuesta celular. *Med Clin (Barc)* 1996; 107: 146-154.
8. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, Meffe F, Sankey SS, Weissfeld LA et al. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994; 154: 2.666-2.677.
9. Bruyn GAW, Zegers BJM, Van Furth R. Mechanisms of host defense against infection with *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 251-262.
10. Virolainen A, Jero J, Käythy H, Karma P, Leinonen M, Eskola J. Nasopharyngeal antibodies to pneumococcal capsular polysaccharides in children with acute otitis media. *J Infect Dis* 1995; 172: 1.115-1.118.
11. Go ES, Ballas ZAK. Anti-pneumococcal antibody response in normal subjects: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 205-215.
12. Rodrigo MJ, Miravittles M, Cruz MJ, De Gracia J, Vendrell M, Pascual C et al. Characterization of specific immunoglobulin G (IgG) and its subclasses (IgG1 and IgG2) against the 23-valent pneumococcal vaccine in a healthy adult population. Proposal for response criteria. *Clin Diag Lab Immunol* 1997; 4: 168-172.
13. Spika JS, Fedson DS, Facklam RR. Pneumococcal vaccination -controversies and opportunities. *Infect Dis Clin North Am* 1990; 4: 11-27.
14. Fedson DS, Shapiro ED, LaForce FM, Mufson MA, Musher DM, Spika JS et al. Pneumococcal vaccine after 15 years of use. Another view. *Arch Intern Med* 1994; 154: 2.531-2.535.
15. Bolan G, Broome CV, Facklam RR, Plikaytis BD, Fraser DW, Schlech III WF. Pneumococcal vaccine efficacy in selected populations in the United States. *Ann Intern Med* 1986; 104: 1-6.
16. Shapiro ED, Berg AT, Austrian R, Schroeder D, Parcells V, Margolis A et al. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *N Engl J Med* 1991; 325: 1.453-1.460.
17. Farr BM, Johnston BL, Cobb DK, Fisch MJ, Germanson TP, Adal KA et al. Preventing pneumococcal bacteremia in patients at risk: results of a matched case-control study. *Arch Intern Med* 1995; 155: 2.336-2.340.
18. Butler JC, Breiman RF, Campbell JF, Lipman HB, Broome CV, Facklam RR. Pneumococcal polysaccharide vaccine efficacy. An evaluation of current recommendations. *JAMA* 1993; 270: 1.826-1.831.
19. Fata FT, Herzlich BC, Schiffman G, Ast AL. Impaired antibody responses to pneumococcal polysaccharide in elderly patients with low serum vitamin B₁₂ levels. *Ann Intern Med* 1996; 124: 299-304.
20. Plans P, Garrido P, Salleras LI. Coste-efectividad de la vacunación neumocócica en Cataluña. *Rev Esp Salud Pub* 1995; 69: 409-417.
21. Baltussen R, Ament A, Leidl R, Van Furth R. Cost-effectiveness of vaccination against pneumococcal pneumonia in The Netherlands. *Eur J Publ Health* 1997; 7: 153-161.
22. Centers for Disease Control. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Use of vaccines and immune globulins for persons with altered immunocompetence. *MMWR* 1993; 42: 1-18.
23. Task Force on Adult Immunization. Adult immunizations 1994. *Ann Intern Med* 1994; 121: 540-541.
24. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of pneumococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee of Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1997; 46: 1-24.
25. Centers for Disease Control. Pneumococcal polysaccharide vaccine usage, United States. *MMWR* 1984; 33: 273-286.
26. Butler JC, Breiman RF, Lipman HB, Hofmann J, Facklam RR. Serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* infections among preschool children in the United States, 1978-1994: implications for development of a conjugate vaccine. *J Infect Dis* 1995; 171: 885-889.
27. Mufson MA, Hughey DF, Turner CE, Schiffman G. Revaccination with pneumococcal vaccine of elderly persons 6 years after primary vaccination. *Vaccine* 1991; 9: 403-407.
28. Davidson M, Bulkow LR, Grabman J, Parkinson AJ, Chamblee C, Williams WW et al. Immunogenicity of pneumococcal revaccination in patients with chronic disease. *Arch Intern Med* 1994; 154: 2.209-2.214.
29. Konradsen HB. Quantity and avidity of pneumococcal antibodies before and up to five years after pneumococcal vaccination of elderly persons. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 616-620.
30. McBean AM, Babish JD, Prihoda R. The utilization of pneumococcal polysaccharide vaccine among elderly medicare beneficiaries, 1985 through 1988. *Arch Intern Med* 1991; 151: 2.009-2.016.
31. Fedson DS. Influenzae and pneumococcal vaccination in Canada and the United States, 1980-1993: what can the two countries learn from each other? *Clin Infect Dis* 1995; 20: 1.371-1.376.
32. De Ramón y Casado AM, García Satúe JL, Muñoz Méndez J, Vázquez Mezquita M, Fernández Francés J, González Ruiz JM et al. Situación actual de la vacuna antineumocócica: una asignatura pendiente. *Rev Clin Esp* 1991; 189: 82-85.
33. Centers for Disease Control. Pneumococcal and influenza vaccination levels among adults aged > 65 years -United States, 1993. *MMWR* 1996; 45: 853-859.
34. Fletcher TJ, Tunnicliffe WS, Hammond K, Roberts K, Ayres JG. Simultaneous immunization with influenza vaccine and pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with chronic respiratory disease. *Br Med J* 1997; 314: 1.663-1.665.
35. Perry FE, Catterall JR. The pneumococcus: host-organism interactions and their implications for immunotherapy and immunoprophylaxis. *Thorax* 1994; 49: 946-950.
36. De Velasco EA, Merkus D, Anderton S, Verheul AF, Lizzio EF, Van der Zee R et al. Synthetic peptides representing T-cell epitopes act as carriers in pneumococcal polysaccharide conjugated vaccines. *Infect Immun* 1995; 63: 961-968.
37. Giebink GS, Koskela M, Vella PP, Harris M, Le CT. Pneumococcal capsular polysaccharide-meningococcal outer membrane protein complex conjugate vaccines: immunogenicity and efficacy in experimental pneumococcal otitis media. *J Infect Dis* 1993; 167: 347-355.
38. Lu CH, Lee CJ, Kind P. Immune responses of young mice to pneumococcal type 9V polysaccharide-tetanus toxoid conjugate. *Infect Immun* 1994; 62: 2.754-2.760.
39. Keythly H, Ahman H, Rünberg PR, Tillikainen R, Eskola J. Pneumococcal polysaccharide-meningococcal outer membrane protein complex conjugate vaccine is immunogenic in infants and children. *J Infect Dis* 1995; 172: 1.273-1.278.
40. Vella PP, Marburg S, Staub JM, Kniskern PJ, Miller W, Hagopian A et al. Immunogenicity of conjugate vaccines consisting of pneumococcal capsular polysaccharide types 6B, 14, 19F, and 23F and a meningococcal outer membrane protein complex. *Infect Immun* 1992; 60: 4.977-4.983.
41. Elson CJ, Taylor RB. The suppressive effect of carrier priming on the response to a hapten-carrier conjugate. *Eur J Immunol* 1974; 4: 682-687.
42. Siber GR. Pneumococcal disease: prospects for a new generation of vaccines. *Science* 1994; 265: 1.385-1.387.