

**COMITÉ ASESOR EN VACUNAS Y ESTRATEGIAS DE INMUNIZACION
(CAVEI)**

MINISTERIO DE SALUD DE CHILE

**FUNDAMENTOS DE LAS RECOMENDACIONES USO DE VACUNA
NEUMOCOCICA**

(Versión final revisada el 20.01.11)

DICIEMBRE DE 2010.

ANTECEDENTES

Magnitud del problema

Vacunas antineumococicas : Conjugadas y No conjugadas, breves aspectos
microbiológicos,

ANALISIS DE VACUNAS NEUMOCOCICAS DISPONIBLES

Aspectos generales

Análisis comparativo de

Vacuna PCV 13 (Pevnar 13) y Vacuna PCV 10 (Synflorix)

CONSIDERACIONES SOBRE EL ESQUEMA DE USO DE LA VACUNA

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

PRESENTACION

El Comité Asesor en Vacunas y Estrategias de Inmunización (CAVEI) fue constituido por Decreto Exento N° 2028 del 28 de Diciembre de 2009, publicado en el Diario Oficial del 08.01.2010, está compuesto a la fecha de este informe por los siguientes miembros: Luis Fidel Avendaño, Felipe Cabello, Catterina Ferreccio, Jaime Inostroza, Jorge Jiménez, Miguel O’Ryan, José Peña, Carlos Pérez, Heraldo Povea, Patricia Roessler, Andrés Romero y Rodrigo Vergara.

El CAVEI se constituyó oficialmente y con quórum el día 27 de Mayo. En sesión del 1° de Julio eligió Presidente al Dr. Jorge Jiménez de la Jara y Relatora/Secretaria a la Dra. Patricia Roessler.

Este documento, sobre Fundamentos para el Uso de la Vacuna Antineumococica se aprobó en primera versión el día 1° de Septiembre, junto con las Recomendaciones para el Uso de la Vacuna Antieumococica en Chile, entregado a la Sra. Subsecretaria de Salud Pública el día 3 de Septiembre de 2010.

La presente versión revisada corresponde a Diciembre de 2010 y ha sido revisada el día 18 de Enero de 2011 en sesión ordinaria de CAVEI.

AGRADECIMIENTOS

Este documento fue redactado por el Dr. Jorge Jiménez de la Jara, con aportes de los Drs. Rodrigo Vergara, Juanita Zamorano y María Teresa Valenzuela.

RECOMENDACIONES PARA EL USO DE LA VACUNA NEUMOCOCICA EN CHILE

1° A juicio de CAVEI la vacuna antineumocócica en sus versiones disponibles de múltiples antígenos en forma conjugada debería utilizarse en el Programa Nacional de Inmunizaciones

2° El CAVEI recomienda el uso de la vacuna antineumocócica conjugada para

- las cohortes de niños nacidos a contar de la aprobación oficial de estas recomendaciones
- Utilizar la fórmula de 2 dosis sucesivas a los 2 y 4 meses, mas una dosis de refuerzo la tercera dosis entre los 12-15 meses de edad
- No utilizar la fórmula de catch-up, es decir de aplicación masiva a los menores nacidos antes de la aprobación oficial de esta recomendación, pues ella no agrega un beneficio sustantivo

3º Mantener los programas de vacunación antineumocócica que se están actualmente aplicando a los grupos de alto riesgo, vg. Prematuros, niños portadores de inmunodeficiencias primarias y secundarias.

4.- De la revisión de las vacunas antineumocócicas conjugadas de múltiples serotipos, y con la información disponible a la fecha este comité concluye que ambas vacunas tienen un adecuado perfil de seguridad, que no habría diferencias significativas de potencial impacto epidemiológico y que ambas cumplen con la capacidad para impactar positivamente en la infección y su presencia en la comunidad.

5º Es recomendable mantener o implementar un Sistema de Vigilancia de la infección neumocócica adecuado que permita evaluar el impacto de la introducción de esta vacuna al Programa Nacional de Inmunizaciones. Particularmente importante es la vigilancia de los serotipos de reemplazo que aparezcan en la población general y en los vacunados.

En base a los antecedentes recogidos por los miembros del CAVEI, tanto de las fuentes bibliográficas como de aquellas provistas por los fabricantes en la audiencia respectiva, el comité pasa a fundamentar sus recomendaciones.

ANTECEDENTES

Infecciones Respiratorias: Magnitud del Problema en Chile

Chile ha hecho un esfuerzo notable para reducir la mortalidad infantil en las últimas décadas. Desde una tasa de 150 por mil nacidos vivos en 1950 se ha llegado a una cifra inferior a 10 por mil en la primera década del 2000. Las principales causas de reducción han sido las diarreas agudas, el sarampión y las otras asociadas a la desnutrición. En este proceso se ha observado un aumento relativo de las causas del periodo perinatal, las infecciones respiratorias y las anomalías congénitas. Desde 1990 se ha desarrollado una estrategia para enfrentar las infecciones respiratorias agudas que ha incluido elementos de cobertura curativa en la atención primaria de salud tales como uso de profesional fisioterapeuta o kinesiólogo, broncodilatadores, oxigenoterapia y antibióticos en salas especiales y en un programa de manejo centralizado evaluado como de impacto por distintos autores.¹ La mortalidad por neumonía en menores de 1 año ha descendido desde 239 por 100.000 nacidos vivos en 1990 a 66.4 en 2000. En el plano de la prevención de las infecciones con afección respiratoria, se han incorporado vacunas importantes como la del *Hemophilus influenzae* (1995), la de Virus Influenza (a contar de 2000) y la ampliación del uso de la vacuna anti Sarampión (1992).

En general, las infecciones respiratorias en niños menores de 5 años continúan siendo causadas por agentes virales, principalmente el Virus Respiratorio Sincicial (VRS), que en sus formas más graves presentan co-infección por el *Streptococcus pneumoniae*.

En cuanto al uso de vacunas, para el VRS no existe disponible, salvo algunas en etapa de innovación y desarrollo, mientras que para el neumococo, sí existen vacunas disponibles como se verá en detalle más adelante.

Las infecciones por *Streptococcus pneumoniae* en Chile son una importante causa de consultas y hospitalizaciones de causa respiratoria. Estas infecciones se clasifican en enfermedades de mucosas o no invasivas tales como otitis media agudas, sinusitis, bronquitis y neumonías no bacterémicas e infecciones invasivas

generalmente graves, como neumonía con empiema, bacteriemia y meningitis. De acuerdo a cifras anuales proyectadas² y publicadas, producto de un sistema de vigilancia montado ad-hoc en la Región Metropolitana y otras fuentes de estimación, las principales condiciones en nuestro país serían las siguientes³

Números absolutos por año:

Otitis Media Aguda (OMA) en menores de 2 años	97.478
Neumonías en menores 2 años	69.988
Septicemias	130
Meningitis	80
Fallecimientos	64

Tasas⁴, proyectadas desde estudios hospitalarios

Tasa de Enfermedad Neumocócica Invasiva (ENI)	110-288/100.000
Tasa de neumonía neumocócica	2.918 a 5.547/100.000

Letalidad:

Meningitis	14.1%
Sepsis	50 %
Neumonía	1.9 %

La publicación más reciente sobre la epidemiología de la infección neumocócica en Chile, con especial mención de la enfermedad neumocócica invasiva (ENI), de Lagos y colaboradores⁵, dice:

“ de los 2369 casos de enfermedad neumocócica invasiva (ENI) que requirieron hospitalización, 1878 (79.3%) ocurrieron en niños de entre 0-59 meses, y 1200 (50.7%) ocurrieron en pacientes de entre 6 y 35 meses de edad.. Entre los lactantes de entre 0 y 5 meses, la meningitis y sepsis fue del 48.4% de todos los casos de todos los de ENI con predominio del serotipo 5.; entre los 6 y 35 meses

de edad, 522 (43.5%) de los 1200 casos fueron neumonías bacteriemias con predominio del serotipo 14. El serotipo 1 se encontró en peritonitis y fue común entre niños de 5 a 14 años, de sexo femenino. Meningitis y sepsis muestran una alta letalidad específica (14%-29%) en todas las edades. Notablemente, 34 (28.8%) de los 118 niños con sepsis fallecieron frente a un solo caso fatal (0,4%) entre los 276 niños hospitalizados con bacteriemia sin foco”

Las cifras de otros países son equivalentes en magnitud⁶. Así, siguiendo los datos de la OMS, la carga de las enfermedades provocadas por neumococo en el mundo constituye en 2005 la causa de 1,6 millones de muertes. Ello incluye la muerte de 0,7 a 1.0 millón de niños < de 5 años, la mayoría de países en desarrollo⁷. La concurrencia de otras infecciones como el VIH u otras causas de inmunodeficiencias, hacen más grave el problema. Igualmente la progresiva resistencia del neumococo a los antibióticos complica más aún el panorama de estas enfermedades.

Agente patógeno: *Streptococcus pneumoniae*

El *S. pneumoniae* es un diplococo Gram positivo encapsulado y su cápsula polisacárida es el factor esencial de su virulencia para las enfermedades invasivas. Se han identificado cerca de 90 serotipos diferentes en la estructura capsular y se ha estudiado su frecuencia y agresividad. Alrededor de 20 de estos serotipos son responsables de más del 80% de las infecciones invasivas y 13 más comunes dan cuenta del 70-75% de las formas graves en niños.

El neumococo se transmite directamente de persona a persona a través de las secreciones respiratorias de enfermos y portadores sanos. Existe colonización transitoria de la mucosa naso-faríngea que se transforma en reservorio del germen. Desde ahí puede invadir senos paranasales, oído medio, tracto respiratorio bajo para causar neumonía o pasar a la sangre y afectar otros sitios como el sistema nervioso central.

Existe resistencia creciente del neumococo a una amplia gama de antimicrobianos, tales como penicilinas, cefalosporinas, trimetoprim-sulfa,

macrolidos y fluoroquinolonas, lo cual dificulta su tratamiento y motiva al uso de medios de inmunización.

Vacunas Anti Neumococo

Existen dos tipos de vacunas antineumocócicas según la conjugación o unión de sus serotipos con proteínas portadoras: polisacáridas no conjugadas y polisacáridas conjugadas. Cada vacuna también se diferenciará según el número de serotipos incluidos. La vacuna polisacárida no conjugada con 23 serotipos ha sido utilizada en los programas de vacunación de adultos mayor y no es el objeto de este informe. Sobre ella existen múltiples evaluaciones.^{8, 9}

Desde el año 2005 la OMS¹⁰ incorporó esta vacuna como una prioridad dentro de sus estrategias, debido al excelente resultado de la vacuna PCV 7 o Prevnar 7 en EEUU, que superaba lo publicado en los estudios previos a su licenciamiento.

OMS solicitó a las industrias farmacéuticas la incorporación de nuevos serotipos que eran mas frecuentes en países en desarrollo como el serotipo 1,5 y 14. Además modifico las exigencias para la evaluación de estas vacunas, obviando los estudios de eficacia, por el tiempo que significan estos. Por este motivo utiliza la inmunogenicidad, no interferencia con otras vacunas de los programas nacionales y reactogenicidad como criterios para la aprobación.

En la actualidad se encuentran disponibles en Chile dos vacunas antineumocócicas conjugadas (PCV), debidamente registradas en el Instituto de Salud Pública de Chile (ISPCH)

- PCV 13 o Prevenar 13 valente, reemplazó a la 7 valente, de la empresa Pfizer (Wyeth)
 - Esta incluye los serotipos 4, 6B,9V,14,18C,19F,23F,1,5,7F,3,6^a,19A
- PCV 10 o Synflorix 10 valente, de la empresa Glaxo Smith Kline (GSK)
 - Esta incluye los serotipos 4,6B, 9V, 14,18C,19,23F,1,5,7F.

- Sus antígenos van conjugados en la proteína de *Haemophilus influenzae* no tipificado (HiNT)

Al estar registradas estas vacunas, ambas están siendo indicadas por pediatras en ejercicio privado de su especialidad. No se tiene información del número de niños que actualmente han sido inmunizados. El número de dosis colocadas debería ser calculado en base a la información comercial de los proveedores.

Igualmente el Programa Nacional de Inmunizaciones de Chile (PNI) está vacunando a grupos de riesgo desde 2005 compuesto por niños de bajo peso al nacer, inmuno deprimidos primarios y secundarios, entre otros. Es preciso determinar el número de niños que han recibido vacunación antineumocócica por estas razones.

Estas dos formulaciones de vacunas conjugadas contra neumococo, PCV13 (Prevnar 13) y PCV 10 (Synflorix) poseen estudios clínicos controlados que demuestran una buena inmunogenicidad y adecuada reactogenicidad¹¹

La vigilancia de las poblaciones vacunadas, estudios ecológicos observacionales, muestran que la vacunación tiene un alto impacto en reducción de número de consultas por otitis media aguda (7 a 24%),¹² neumonía bacteriana (30 %), bacteriemia (más de 90%), sepsis (más de 90%) y meningitis bacteriana para los serotipos contenidos en las vacunas en evaluación.

Análisis comparativo de las vacunas disponibles

Antecedentes Generales:

En los países en que se ha aplicado estas vacunas se han hecho diversas evaluaciones. A continuación se resume los hechos relevantes del desarrollo de las actuales vacunas:

- La vacuna PCV 7 (Prevnar 7), inicialmente de Wyeth, hoy de Pfizer, fue sometida a un estudio de eficacia con cerca de 38.000 participantes (doble ciego, controlado, randomizado), demostrando una eficacia ITT de 94,5% en prevención de enfermedad neumocócica invasiva (ENI) por los serotipos incluidos en la vacuna y de 88,7% para enfermedad neumocócica invasiva para todos los serotipos.¹³
- Posteriormente, una vacuna 9 valente, también de Wyeth, probada en Gambia, en más de 17.000 niños demostró una eficacia de 37% en prevención de neumonía radiológica, 77% en prevención de enfermedad neumocócica invasiva (ENI) por serotipos vacunales y 50% de ENI por cualquier serotipo. Además demostró una reducción de 15% en las hospitalizaciones por cualquier causa y de 16% en mortalidad.¹⁴
- Después del estudio de eficacia de PCV 7 EEUU incorporó y recomendó esta vacuna en lactantes¹⁵. Posteriormente lo siguieron varios países desarrollados. En todos los países en que se ha incorporado, los estudios de efectividad han demostrado una marcada disminución de infección invasiva y en varios se ha demostrado una disminución en neumonías. Prácticamente han desaparecido las infecciones invasivas por los serotipos incluidos en la vacuna en menores de 5 años y ha habido una disminución cercana al 89% del total de los serotipos. Además, hubo una marcada disminución de infecciones neumocócicas invasivas en mayores de 65 años¹⁶.
- El principal problema con la vacuna 7 valente, era que no cubría gran parte de los serotipos causantes de ENI en los países del hemisferio sur. Para paliar ese déficit se desarrollaron dos nuevas vacunas: Prevnar13, que incluye 13 serotipos y Synflorix que incluye 10 serotipos de neumococo más una proteína que protegería contra *Haemophilus influenzae*. Habiendo ya una vacuna con eficacia demostrada para 7 serotipos, la OMS generó guías para la aprobación de nuevas vacunas. Estas guías consideraron el cruce entre la inmunogenicidad y la efectividad demostrada en distintas poblaciones para definir un punto de corte universal para seroprotección en 0,35 µg/ml.¹⁷
- Uso probado de esquema 2+1: esta observación se basa en que Prevnar 7 ha sido usada con éxito con ese esquema en programas nacionales de inmunización. Las dos vacunas podrían asimilarse a Prevnar 7 en este sentido. Ver párrafo específico sobre recomendación de esquema de aplicación más adelante.

- Aprobación para uso en niños mayores: podría ser un factor importante si consideráramos un proceso de “*captura retrospectiva*” o catch-up en mayores de 2 años. Siendo una alternativa, este Comité opina que bastaría un catch –up hasta los 2 años para obtener efecto de rebaño. Si se trata de financiamiento, puede ser mejor dejar recursos para hacer una buena vigilancia de las etiologías y los serotipos en vacunados y no vacunados,
- En cuanto a los serotipos incluidos se puede decir que, al existir algunas diferencias en el contenido de ambas vacunas, es posible que se produzcan diferencias menores, como aquella del serotipo 3, contenida en la Prevnar 13 y no en Synflorix

Observando comparativamente ambas vacunas disponibles con nuevos serotipos, se puede decir que:

Fortalezas de PCV 13 o Prevnar 13:

1. Prevnar 13 incluye 3 serotipos no contenidos en Synflorix (3, 6A y 19A):
 - la ventaja más clara es la inclusión de 19A, que ha sido el serotipo de reemplazo en la mayoría de los lugares en que se ha implementado esta vacuna. En la base SIREVA¹⁸ del 2008, en Chile este serotipo es responsable del 9% en los menores de 23 meses y 4,2% del total de aislamientos de neumococo (toda edad). Un estudio reciente en EEUU encontró que a pesar de una clara disminución de enfermedad invasiva por neumococo, esta disminución fue mucho menos marcada en meningitis neumocócicas, principalmente por el aumento de serotipos no incluidos en la vacuna, entre los cuales el que más aumentó fue el 19A¹⁹
 - La incorporación de 6A puede generar alguna diferencia entre las 2 vacunas, pero probablemente será poco significativa, ya que Prevenar 7 demostró buena protección cruzada a través de la incorporación de 6B.
 - El serotipo 3 puede también ser una ventaja, si bien hay dudas de que la protección sea igual a la observada con los otros serotipos. Los fabricantes de la vacuna en competencia (GSK) retiraron este serotipo después de evidenciar que no obtenía protección en OMA contra este serotipo y que tenía una disminución de niveles después del booster. De los trabajos publicados por Pfizer, uno tuvo disminución de niveles con el booster y el otro tuvo un

aumento leve. Por otro lado, serotipo 3 es poco frecuente en nuestro medio.

2. Pevnar 13 está hecha con el mismo transportador de Pevnar 7, la proteína CMR 197, por lo que se espera una protección similar a la obtenida por esta: a simple vista parece una ventaja, pero dado que la incorporación de serotipos puede alterar el funcionamiento de una vacuna, lo que debe compararse es la inmunogenicidad de ambas vacunas. En resumen las 2 funcionan muy bien con la mayoría de los serotipos que comparten con Pevnar 7, con la excepción de los tipos 6B y 23F en que ambas tienen problemas en algunos estudios

Fortalezas de PCV 10 o Synflorix

1. Incluye protección contra *Haemophilus influenzae* no tipificable (HiNT: esta parece ser una ventaja real, pero es difícil evaluar la magnitud de esta ventaja. Si bien hay datos numéricos de enfermedad invasiva por HiNT a través de SIREVA y que el total de casos con HiNT sería mayor que lo que aportarían los 3 serotipos no incluidos, no se ha estudiado la eficacia contra enfermedad invasiva por HiNT con esta vacuna.
2. Mayor protección contra Otitis Media Aguda OMA El estudio de eficacia con una vacuna prototipo (11 valente) mostró mejor eficacia que lo encontrado con Pevnar 7. Sin embargo, a pesar de que parece haber una diferencia real, se comparan 2 estudios distintos y en diferentes poblaciones. Por otro lado, el estudio de OMA se hizo con una vacuna distinta a la actual, si bien se han hecho estudios de puente entre ambas. Además, no se cuenta con datos chilenos de impacto magnitud de esta patología y es difícil dimensionar este posible beneficio.
3. Existen estudios en desarrollo sobre protección de esta vacuna en América Latina (COMPAS), financiado por la empresa proveedora, GSK, que deberían dar mayores luces sobre estas afirmaciones

Con formato: Numeración y viñetas

CONSIDERACIONES SOBRE EL ESQUEMA DE USO DE LA VACUNA Y ESTRATEGIAS DE INMUNIZACION

Las estrategias de inmunización que se decida utilizar en vacunas neumocócicas conjugadas dependerán en gran parte de la cobertura que logre la vacuna. En nuestro país la utilización de estas vacunas neumocócicas conjugadas en el ámbito privado, se ha realizado bajo la recomendación de iniciar la vacunación antineumocócica a los dos meses de edad, y luego seguir utilizando el esquema de inmunización 3+1, con tres dosis de primo vacunación más una dosis de refuerzo en el segundo año de vida. Una vacunación con dos dosis en el primer año, en ausencia de inmunidad de rebaño, puede dejar al niño en situación de riesgo frente a algunos serotipos menos inmunógenos, como el 6B y el 23F^{20, 21} hasta que no se administre la dosis de refuerzo.

OPS, en documento aclaratorio del 19 de Enero de 2011, recomienda optar por el esquema 2+1 en los países de baja carga de enfermedad en los menores de 7 meses, coincidente con la situación de Chile y la posición de este comité.²²

La buena cobertura del Programa Nacional de Inmunizaciones en nuestro país hace recomendable la utilización de esquemas de vacunación 2+1.

Los estudios de efectividad de este esquema han utilizado PCV 7, demostrando en USA²³, Quebec²⁴ y Noruega²⁵ que los niveles de anticuerpos son muy semejantes después del booster al compararlo con esquema 3+1. Las diferencias se observan si se comparan los anticuerpos después de la segunda con los niños que reciben tres dosis.

Para las nuevas vacunas neumocócicas conjugadas no contamos con estudios de efectividad con esquemas acortados. Para vacuna PCV 10 hay una publicación en el 2009 sobre inmunogenicidad con esquema 2+1, que muestran una menor respuesta en la serie primaria para los serotipos 6B y 23 F, lo que también se observaba en la vacuna 7 valente. Esta menor respuesta se corrige al realizar el booster logrando respuestas inmunes mayores de 90%.

CONCLUSIONES

En base a lo anterior, en relación al uso de vacunas antineumocócicas conjugadas, la opinión de este Comité es que:

1. Ambas vacunas permitirán un adecuado control de la enfermedad neumocócica en la población vacunada y con un efecto de rebaño esperable.
2. Así mismo, parece que la incorporación del serotipo 19A en Prevnar 13 es la diferencia más significativa entre ambas vacunas y le da a esta vacuna una leve ventaja sobre Synflorix.
3. A su vez, la mayor fortaleza de Synflorix puede estar en tener como proteína portadora la del HiNT lo cual permite una inmunidad en contra de esa familia de gérmenes frecuentes en las infecciones del tracto respiratorio alto

Con formato: Numeración y viñetas

4. El esquema de aplicación recomendado es el de 2+1, pues en uso en programas nacionales y universales, su costo-efectividad a través del "efecto rebaño" es mayor
5. El CAVEI insiste en que la adecuada vigilancia de las infecciones por *S. Pneumoniae* son importantísimas y deben ser efectuadas en el momento de implementar estas recomendaciones.

BIBLIOGRAFIA Y NOTAS

¹ Jiménez J, Angelitos Salvados, Uqbar ediciones, 2009.

² Las infecciones por *S. Pneumoniae* no son fáciles de certificar ya que requieren una correlación clínico-patológico-bacteriológica no siempre posible en la práctica habitual. La mayor parte de estas estimaciones surgen de estudios y sistemas de monitoreo o vigilancia establecidos a propósito para pesquisar neumonías radiológicas y aislamiento del agente en cuestión.

³ Lagos R et al, Population-based surveillance for hospitalized and ambulatory pediatric invasive pneumococcal disease in Santiago, Chile. *Ped Inf Dis J*, 2002;21:1115-23

⁴ Abarca K et als, Infección neumocócica invasora y neumonía condensante en lactantes, un año de vigilancia en tres centros hospitalario chilenos, *Rev Chil Infect* 2008;25 (2) 97-103

⁵ Lagos R Age- and serotype-specific pediatric invasive pneumococcal disease: insights from systematic surveillance in Santiago, Chile, 1994--2007. *J Infect Dis*. 2008 Dec 15;198(12):1809-17.

⁶ [http://whqlibdoc.who.int/wer/WHO_WER_2007/82_93-104\(no12\).pdf](http://whqlibdoc.who.int/wer/WHO_WER_2007/82_93-104(no12).pdf)

⁷ WHO, Weekly epidemiological record, 23 March 2007, N° 12 2007,82,93-104

⁸ Breiman RF et als, *Arch Int Med* 2000, vol 160, pp 2633-2631

⁹ 23-valent pneumococcal vaccine. Statement of the Consultive Committee of Immunizations on behalf of the Chilean Infectious Diseases Society: February 2010]. *Rev Chilena Infectol*. 2010 Apr;27(2):133-7. Epub 2010 May 13.

¹⁰ [http://whqlibdoc.who.int/wer/WHO_WER_2007/82_93-104\(no12\).pdf](http://whqlibdoc.who.int/wer/WHO_WER_2007/82_93-104(no12).pdf)

¹¹ Presentación de fabricantes a CAVEI Julio de 2010),

¹² <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr5911.pdf>, Prevention of Pneumococcal Disease Among Infants and Children — Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), *MMWR*, Dec 10, 2010, vol 59, N° RR-11

¹³ Black S, et als, Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group, *Pediatr Infect Dis J*. 2000 Mar;19(3):187-95.

¹⁴ Cutts FT et al. Efficacy of nine-valent pneumococcal conjugate vaccine against pneumonia and invasive pneumococcal disease in The Gambia: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005; 365(9465):1139-46.

¹⁵ <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr5911.pdf>

¹⁶ Pilišvili T et als: Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine, *J Infect Dis*. 2010 Jan 1;201(1):32-41

¹⁷ Para más detalles ver: Siber GR, et al. *Vaccine* 2007; 25(19):3816–26. Esta modalidad es similar a la usada con las vacunas anti Hib

¹⁸ SIREVA: Sistema Regional de Vacunas OPS/PAHO/OMS

¹⁹ Hsu HE et als , Effect of pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis. *N Engl J Med* 2009; 360:244-256

²⁰ Rennels MB, Edwards KM, Keyserling HL, Reisinger KS, Hogerman DA, Madore DV, et al. Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal vaccine conjugated to CRM197 in United States Infants. *Pediatrics* 1998; 101: 604-11.

²¹ Russell FM, Balloch A, Tang MLK, Carapetis JR, Licciardi P, Nelson J, et al. Immunogenicity following one, two or three doses of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine, *Vaccine* 2009; 27: 5685-5691.

²² OPS /OMS, Memorandum Interno, FCH/IM-11-8034, 19 de Enero de 2011

²³ Whitney CG, et als, Effectiveness of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease: a matched case-control study. *Lancet*. 2006 Oct 28;368(9546):1495-502.

²⁴ Deceuninck G et als, Effectiveness of pneumococcal conjugate vaccine using a 2+1 infant schedule in Quebec, Canada , *Pediatr Infect Dis J*. 2010 Jun;29(6):546-9

²⁵ Vestheim DF, et als , Effectiveness of a 2+1 dose schedule pneumococcal conjugate vaccination programme on invasive pneumococcal disease among children in Norway., *Vaccine*. 2008 Jun 19;26(26):3277-81. Epub 2008 Apr 18.