

Novedades en vacunas

José Cofré G.¹

Resumen

Como una manera de comprender mejor el progreso que representan las nuevas vacunas, en este artículo se presentan las vacunas más recientes, y se comparan si corresponde, con las anteriores empleadas. Se revisan las vacunas contra *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Bordetella pertussis*, hepatitis A y B, Varicela, Poliomielitis, Influenza y Rabia. Se adicionó un glosario de términos empleados en el texto que son propios de la vacunología.

(Palabras clave: Vacuna, inmunización, virus).

Rev Chil Pediatr 74 (4); 366-373, 2003

Vaccines: State of the art

This article is intended to review the state of the art in the field of immunization. *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Bordetella pertussis*, Hepatitis A, Hepatitis B, Varicella, Polio vaccine, Influenza and Rabies are discussed.

(Key words: Vaccines, immunization, virus).

Rev Chil Pediatr 74 (4); 366-373, 2003

VACUNA CONTRA *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*

- Vacuna 23 valente - 23PS (en Chile, Pneumo23® de Aventis Pasteur) elaborada a base del polisacárido capsular de los 23 serotipos predominantes en enfermedad invasora (ver glosario) de adultos y niños, según estudios epidemiológicos efectuados en el hemisferio norte. Características: induce respuesta inmune a partir de los 2 años de edad, sin memoria inmunológica; el título de anticuerpos obtenido decrece al cabo de 3 a 5 años. Deficiente respuesta inmune a algunos serotipos como el 6B. La revacunación no evoca respuesta tipo *booster* (ver glosario) sino que nuevamente una respuesta primaria.

Comentario: El límite inferior de edad para su indicación y la incapacidad de estimular memoria inmunológica son sus principales limitaciones.

- Vacuna conjugada hepta (7) valente (Prevenar® de Wyeth INC). Características: conjugada (ver glosario) con toxina difterica mutante (atóxica) CRM₁₉₇. Contiene una selección de los serotipos causantes del 90% de las enfermedades invasoras en niños, en los Estados Unidos de Norteamérica (E.U.NA): 4-6B-9V-14-18C-19F y 23F, que son a la vez de mayor resistencia a antimicrobianos¹. En desarrollo están las vacunas nonavalente (9 serotipos adicionando 1-5) y undecavalente (11 serotipos adicionando 3 y 7) que darían mayor representación a los serotipos predominantes en otras latitudes². Otorga excelente seroconversión contra todos los serotipos, en esquema aplicado a partir de los 2 meses de edad, máxima respuesta al completar la serie primaria (ver glosario) de 3 dosis³. Excelente respuesta inmune en pacientes inmunocomprometidos que conservan sus poblaciones de LB y LT activas. Induce memoria inmunológica de

1. Médico, Pediatra, Infectólogo, Unidad de Infectología. Servicio de Pediatría. Hospital Luis Calvo Mackenna.

manera que la revacunación (y la exposición a la infección natural) evocan respuesta tipo *booster*³. Otro beneficio que otorga es el desplazamiento, en la flora faríngea, de los 7 serotipos vacinales por otros asociados con mucho menor frecuencia a patología invasora (¿menor virulencia?) y menos resistentes a antimicrobianos, ejerciendo un efecto de "inmunidad de rebaño" (ver glosario)⁴. Eficacia y efectividad (ver glosario): 100 y 90% contra infecciones invasoras en E.U.NA, respectivamente, traduciéndose en una notable reducción de meningitis y bacteriemia por *S. pneumoniae* en niños vacunados^{5,6}.

Comentario: Menor eficacia en neumonía bacteriana y en otitis media aguda, patologías con una amplia gama de etiologías⁷, desconociéndose qué significará a largo plazo el desplazamiento de estos 7 serotipos con mayor virulencia, por otros en la flora faríngea. En pacientes asplénicos la respuesta inmune es mejor que la vacuna 23PS, y se encuentra disponible comercialmente en Chile. Se ha estimado la protección en Chile contra enfermedad invasora en niños hasta 5 años de edad, en base a estudios epidemiológicos efectuados por R. Lagos desde 1994 en la Región Metropolitana, en alrededor de 60%, considerando los serotipos que predominan en nuestro medio⁸. Este último concepto, unido a su elevado costo por unidad, han descartado su incorporación al PAI en Chile.

VACUNA CONTRA *NEISSERIA MENINGITIDIS*

- Vacuna en base a polisacáridos (PS) purificados de los serogrupos A-C-Y-W135. Induce respuesta inmune a partir de los 6 meses de edad (grupo A)⁹ y 2 años de edad (grupo C)¹⁰, sin memoria inmunológica, y con parcial disminución en la portación faríngea¹⁰. El título de anticuerpos inducido decrece tras 3 a 5 años. Se expende como vacuna tetravalente (Menomune® de Wyeth INC) o en la combinación A-C.

Comentario: Escasa disponibilidad, la combinada A-C existe en el vacunatorio internacional del MINSAL (SSMO). Lamentablemente no es utilizable en lactantes y en niños mayores otorga una protección que pronto evanece. A partir de 1999 el grupo C ha representado en Chile aproximadamente el 20% de los casos de enfermedad menin-

gocócica con certificación etiológica en el ISP, 55% de ellos han ocurrido bajo 4 años de edad. Su letalidad ha sido de 7,5% en los 300 casos notificados en todo el país (A. Olea, Dpto. de Epidemiología MINSAL; comunicación personal) siendo deseable disponer de una buena vacuna contra este serotipo.

- Vacuna a base de proteína de membrana externa del serogrupo B. Induce respuesta inmune a partir de los primeros meses de vida, serotipo-específica. Efectividad bien documentada en escolares adolescentes¹¹, siempre y cuando coincidan los antígenos de serotipo entre la vacuna y la cepa circulante en la comunidad.

Comentario: En Chile, el serogrupo B ha causado aproximadamente 400 casos anuales de enfermedad meningocócica desde 1993 hasta la actualidad, con letalidad aproximada de 10%. Estudios sistemáticos de las vacunas anti meningococo B, tanto nacionales como extranjeros y avalados por la OMS, han descartado que estas vacunas otorguen suficiente inmunidad cruzada contra serotipos diferentes al contenido en la vacuna, de manera que no se recomienda su empleo en forma universal ni se estimó útil su aplicación en Chile^{12,13}.

- Vacuna conjugada. Elaborada conjugando los PS A y C con toxina diftérica CRM₁₉₇ mutante (atóxica) (Meningitec AC® de Wyeth INC, Menjugate® de Chiron) o con toxoíde tetánico (NeisVac-C® de Baxter). Inducen excelente respuesta inmune a partir de 2 meses de edad, en una serie primaria de 3 dosis^{14,15}, y memoria inmunológica^{14,15}. Disminuye la portación faríngea en los vacunados¹⁶; por ello, es esperable un efecto protector de rebaño entre sus pares. Estas vacunas conjugadas han demostrado proteger con una sola dosis a partir de un año de edad^{17,18}. La duración de la inmunidad conferida es aún desconocida. La vacuna de Baxter está en vías de licenciarse en Chile.

Comentario: Por sus bondades expuestas, ha sido incorporada al PAI en diversos países (Gran Bretaña, España, Israel) o en el control de brotes epidémicos donde el serogrupo C ha sido un agente principal (Australia). Tiene un costo elevado como toda vacuna de reciente incorporación al mercado.

VACUNA CONTRA *BORDETELLA PERTUSSIS* (COQUELUCHE)

• Vacuna convencional ("celular"). Elaborada con *Bordetella pertussis* muerta, preservando su antígenos principales: aglutinógenos y pertusinógeno entre otros. La eficacia es variable según sea el fabricante, entre 50 y 90%. La inmunidad conferida se pierde paulatinamente a partir de 4 a 5 años post vacunación volviendo el individuo a ser susceptible en los albores de la adolescencia¹⁹. Tiene frecuentes efectos adversos menores locales y fiebre; ocasionales episodios de shock hipotónico/hiporeactivo, y de accidentes neurológicos como convulsiones febriles, crisis epilépticas en pacientes epilépticos que no han logrado el control de sus síntomas y, muy excepcionalmente, encefalopatía transitoria, sin secuelas.

Comentario: Inconvenientes son su alta variabilidad en eficacia, abundantes efectos adversos locales y sistémicos, y su contraindicación formal sobre los 7 años de edad. No evita la circulación de *Bordetella pertussis* en la comunidad ni la infección silenciosa o abortiva.

• Vacuna pertussis acelular. Es un conjunto de vacunas diseñadas a base de antígenos purificados de *Bordetella pertussis*²⁰. Se han ensayado vacunas monovalentes (pertusinógeno) y polivalentes con 2 y hasta 5 antígenos (pertusinógeno, hemaglutinina filamentosa, pertactina, y los aglutinógenos (2) epidemiológicamente predominantes). Beneficios alcanzados: efectividad en estudios de campo hasta 90%²¹, escasos efectos adversos locales y generales, alta consistencia (ver glosario) entre lotes. Bien tolerada en adultos y adolescentes, con buena respuesta inmune en ambos grupos de personas.

Comentario: Su consistencia es su mayor bondad. Está por definirse aún la mejor vacuna acelular²². La menor reactogenicidad (ver glosario) ha permitido re establecer programas de vacunación anti pertussis en comunidades que los habían abandonado por temor a los efectos adversos. Los efectos neurológicos mayores no han sido ponderados del todo aún. Se ha concebido la vacunación de adultos y adolescentes como una buena estrategia para controlar la enfermedad en el niño pequeño aunque no hay pruebas fehacientes de la eficacia de este plan-

teamiento²³. No se ha documentado que las vacunas acelulares eviten la colonización transitoria del tracto respiratorio en los individuos expuestos a la infección natural.

VACUNA CONTRA HEPATITIS A

Se han elaborado vacunas con virus inactivado (diversas cepas) y virus vivo (de circulación restringida en China). En Chile, disponemos sólo de vacunas con cepas inactivadas HM175 (Havrix® y Havrix junior® de GlaxoSmithKline) y GMB (Avaxim® de Aventis Pasteur).

Ambas inducen excelente respuesta inmune con una dosis (100% en 30 días) pero se recomienda una dosis de refuerzo a los 6-12 meses. Con modelos matemáticos se ha estimado que los títulos de anticuerpos necesarios para proteger (20 mUI/ml) duran 5 años en 100% de los vacunados y de allí comienzan a declinar, estimándose que se mantendrán sobre este título en 20% de los vacunados, tras 20 años²⁴. La efectividad ha sido documentada para Havrix® en 95% con un estudio de campo²⁵, y la eficacia ha sido estimada para ambas vacunas en 90%. Licenciadas en Chile para ser empleadas a partir de los 2 años de edad. Buena tolerancia a su aplicación. Estas vacunas han desplazado a la inmunoglobulina normal en la protección de los contactos de un caso índice y en el control temprano de brotes epidémicos incipientes²⁶⁻²⁸.

Comentario: Excelente vacuna en inmunogenicidad, protección y seguridad. Diversos estudios de inmunogenicidad apoyan su prescripción a partir de los 12 meses de vida^{29,30}, recomendándose así en otros países, la intercambiabilidad entre ellas³¹ (una dosis de cada una es similar a dos dosis del mismo producto), y la posibilidad de emplear dosis única con un refuerzo años más tarde^{32,33}, lo que podría aplicarse en personas que omiten, inadvertidamente o por razones económicas, la segunda dosis del esquema regular. Esta última comprobación pone en evidencia la inducción de memoria inmunológica y, de paso, la eventual protección más allá de la duración de los títulos "útiles" de anticuerpos circulantes, contraargumento para quienes temen que la vacunación del niño desplace la enfermedad hacia la adultez. A futuro vislumbró la administración de una dosis en los primeros

años de vida y un refuerzo en la edad escolar o pre-adolescencia (8-10 años).

VACUNA CONTRA HEPATITIS A Y B

Actualmente disponemos de un solo producto que combina ambos antígenos (Twinrix® de GlaxoSmithKline) aunque podrían aplicarse por separado si fuera necesario, con igual respuesta inmune a cada uno.³⁴ En esquema de tres dosis: 0-1 y 6 a 12 meses, induce inmunidad humoral suficiente y celular en 95% de los vacunados. Por situaciones de excepción puede aplicarse un esquema acelerado, que fuera evaluado antes para vacuna anti hepatitis B exclusiva: 0-7 y 21 días, sin perjudicar la calidad de la respuesta inmune³⁵.

Comentario: La vacunación anti hepatitis B en niños sanos en nuestro medio, debe concebirse al momento presente como un beneficio para el futuro adolescente y adulto ya que la prevalencia de la infección en la población general es excepcional (0,5%)³⁶ y en mujeres embarazadas es de 0,3% (MT Valenzuela, Escuela de Salud Pública, Universidad de Chile, comunicación personal), siendo mínimo el riesgo de enfermar para nuestros niños. Vacunar adolescentes con buenas coberturas es difícil para cualquier vacuna, de manera que la OMS ha recomendado otorgar el beneficio de la vacuna anti hepatitis B a todos los lactantes, en forma paralela a las vacunas PAI. Vislumbro que a futuro esta vacuna entrará en nuestro programa; debemos asumir que la epidemiología de la hepatitis B en Chile debiera cambiar hacia una mayor incidencia, fruto de las inmigraciones desde regiones con alta endemia (cuenca del Amazonas, Centroamérica, Asia), viajes de compatriotas a estas mismas regiones por negocios y/o placer, de la diseminación del hábito de tatuajes sin los debidos resguardos sanitario, y de la mayor liberalidad que vivimos en las costumbres sexuales y en el consumo de drogas parenterales.

VACUNA CONTRA VARICELA

Elaborada a base de virus vivo atenuado, una dosis induce respuesta inmune humoral y celular en 95% de las personas inmunocompetentes, a partir de un año de

vida³⁷; en adolescentes y adultos se requiere de 2 dosis para lograr la misma intensidad y frecuencia de seroconversión³⁷. Se estima que otorga una protección de 90%³⁸, los vacunados que contraen la enfermedad desarrollan un exantema tenue con escasa sintomatología general. Reacciones secundarias a la vacuna son: exantema vesiculoso de poca monta en 3 a 5% de los receptores, no transmisible gracias a su menor capacidad replicativa³⁸. Está contraindicada en pacientes con deficiente inmunidad celular; en desarrollo están vacunas con virus inactivado o fracciones antigenicas del mismo, orientadas a proteger a este tipo de huéspedes.

Comentario: Excelente vacuna para el inmunocompetente susceptible. Recomiendo (si bien no basado en evidencia) la revacunación en la pre adolescencia, siguiendo la práctica aprendida con vacunas similares: sarampión y rubéola. Para una prescripción individual en el ejercicio privado de la Pediatría, es prudente barajar el beneficio de esta vacuna versus el que otorgan otras: anti hepatitis A, anti enfermedad neumocóccica, anti hepatitis B anti polio parenteral, anti pertussis acelular, los potenciales daños causados por estas enfermedades o sus vacunas y los correspondientes costos. Su incorporación al PAI espera una reducción de costos o su adición a la vacuna trivírica, llegando a conformar una vacuna tetravírica.

VACUNA CONTRA POLIOMIELITIS

- Vacuna polio atenuada-VPO (oral) de Sabin. Ha permitido la erradicación de la enfermedad en nuestro país y en toda América, y el virtual control en otras regiones del mundo, debido a que confiere una excelente inmunidad enteral y sistémica, y a la diseminación fecal del virus vacinal desde los vacunados hacia sus contactos. Con la desaparición de la enfermedad natural ha surgido entonces, el temor a los efectos adversos de esta vacuna, la polio paralítica postvaccinal, riesgo que ha sido estimado por el CDC de E.U.A. en un caso cada 2,4 millones de dosis aplicadas (accidente 6,8 veces más frecuente tras la primera dosis que en las siguientes)³⁹.

- Vacuna polio inactivada-VPI (parenteral). En la década de los 90 se desarrolló un

preparado con mayor potencia antigénica (*enhanced inactivated polio vaccine*-eIPV) que la original vacuna Salk, como una manera de reemplazar con mayor seguridad a la vacuna Sabin e induciendo una buena protección sistémica (humoral) y similar protección de mucosas que la obtenida con la vacuna oral. La vacuna eIPV induce buena inmunidad faríngea pero no impide la replicación del virus en la mucosa intestinal⁴⁰.

Comentario: eIPV ha desplazado a la vacuna oral en países desarrollados y es la indicación de elección para proteger pacientes inmunodeficientes. Está disponible en nuestro medio como VPI sola de Aventis Pasteur o combinada con otras vacunas: DTaP/Hib/VPI/HB (Infanrix® de GlaxoSmithKline). La decisión gubernamental de cambiar la vacuna del PAI desde polio atenuada a polio inactivada es compleja dado el elevado costo de la eIPV y el bajo número de reportes de polio paralítica asociadas a la vacuna Sabin, aproximadamente un caso anual (L. Astroza, PAI, comunicación personal); algunos países han optado por emplear un esquema secuencial VPO-VPI-VPI, como una manera de minimizar estos accidentes y reducir ostensiblemente los costos. Para el control de brotes epidémicos sigue siendo necesaria la aplicación de vacuna oral, la única capaz de desplazar a la infección natural del intestino y del medioambiente.

VACUNA CONTRA INFLUENZA

Contenía originalmente virus entero inactivado; con el afán de reducir sus efectos adversos se han introducido al uso clínico vacunas anti influenza en las que se ha fragmentado el virus (*split vaccine*) o purificado los antígenos hemaglutinina y neuramidasa (vacuna de subunidades) -ambas actualmente empleadas en Chile- mejorando su tolerancia aunque disminuyendo su capacidad inmunizante⁴¹. Por recomendación internacional se revisa y renueva, año a año, su formulación antigénica incluyendo dos cepas de virus influenza A y una de influenza B, cuyos antígenos hayan circulado en la comunidad en los años recientes. Eficacia de esta vacuna en adultos: 60 a 70%, siempre que coincida la composición antigénica de la vacuna con el mosquito antigénico del virus influenza circu-

lante⁴². En niños la eficacia es menor, aproximadamente un 50%⁴³, por lo que se han buscado nuevos diseños; entre ellos, se ha desarrollado la vacuna con virus vivo adaptado al frío aplicable en spray nasal⁴⁴. Esta adaptación al frío permite la replicación viral en el tracto respiratorio superior inactivándose a la ligera mayor temperatura que existe en el tracto respiratorio inferior, de tal manera que la vacuna estimula la inmunidad de mucosa sin causar enfermedad. En ensayos controlados ha sido altamente protectora pero con abundantes efectos locales secundarios, y por ahora es de gran costo^{45,46}.

Comentario: Hoy en día se recomienda la vacunación anti influenza universal en niños, con dos objetivos: proteger los pacientes en riesgo de desarrollar una influenza severa (asmáticos, pacientes con hipertensión arterial pulmonar, daño pulmonar crónico, inmunocomprometidos, diabéticos), y aminorar el impacto de la epidemia en la comunidad ya que los niños, en especial los escolares, son la principal fuente de infección durante los momentos epidémicos⁴⁷.

VACUNA CONTRA RABIA

- Vacuna elaborada en cerebro de ratón lactante-CRL (tipo Fuenzalida Palacios). Ha tenido el mérito de controlar la rabia urbana animal y humana en nuestro país y en muchos otros que la han empleado sistemáticamente. Sin embargo, por contener tejido neural y potencialmente mielina, puede ocasionar accidentes neuroparalíticos por un fenómeno inmunoalérgico, cuya incidencia se ha estimado en 1 caso cada 8 000 dosis administradas⁴⁸ (en Chile se administraban alrededor de 30 000 dosis por año de esta vacuna, a humanos hasta el 2002, pese a lo cual no hay constancia de haberse producido este efecto adverso). Limitaciones: 16% de seroconversión a los 7 días de iniciado el esquema de vacunación, alcanzándose el 100% en 21 días; además 50% de los vacunados pierden esta protección en un año plazo⁴⁹.

- Vacuna elaborada en cultivo celular. Múltiples fabricantes, en nuestro país se incorporó a los programas de prevención de rabia (marzo 2003) vacunas elaboradas en líneas celulares (Verorab® de Aventis Pasteur y Rabipur® de Chiron) en reemplazo de la

vacuna tipo CRL⁵⁰. Ventajas: seroconversión con títulos protectores, 100% a los 7 días de iniciado el esquema; estos títulos son 8 a 10 veces superiores a los otorgados por la vacuna CRL⁴⁹. Al año de vacunación, 100% de los vacunados conserva su seroconversión. Esquema de empleo: días 0-3-7-14 y 28. Riesgo de accidente paralítico: 1/100 000 dosis administradas⁴⁸.

Comentario: La epidemiología de la rabia humana y urbana animal ha cambiado considerablemente en Chile (sólo un caso de rabia humana en Chillán en 1972 y otro en Rancagua en 1996). Por otra parte, las cepas de virus rabia aislados en perros con rabia (7 casos en los últimos 25 años) o gatos con rabia (2 casos en 17 años) corresponden a cepas propias de murciélagos no hematófagos (*Tadarida brasiliensis*) existentes en nuestro territorio (M. Favi, Laboratorio de Rabia-ISP, comunicación personal); por ello las autoridades de salud han recomendado considerar las mordeduras caninas y felinas como una excepcional fuente de infección rágica debiendo abandonarse la indicación perentoria de vacunar a raíz de estas agresiones. En consecuencia, sólo si un perro o gato tiene sintomatología o signología sugerente de rabia (o si el animal no es observable), deberá vacunarse al individuo agredido. Además, es importante ponderar la circunstancia en que el perro o gato agredió al humano; el interrogatorio cuidadoso a la persona afectada puede ser altamente orientador a si fue agredido por un animal enfermo (mordedura inmotivada), o tan sólo se trata de un animal que reaccionó en defensa de su territorio, sus crías, alimento, etc. El riesgo mayor de contagio en nuestro país está actualmente en el contacto con los murciélagos que muestren conductas anormales (hábitos de desplazamientos diurnos como señal de enfermedad). Siendo las vacunas de cultivo celular protectoras al cabo de una semana, la recomendación anteriormente vigente de vacunar siempre a la persona mordida en cara o cuello, por el eventual corto período de incubación de la enfermedad, deja de tener vigencia.

GLOSARIO

Consistencia: uniformidad en la carga antigenica entre diferentes partidas (lotes) del mismo producto inmunizante, basada en

su homogénea composición y en la estabilidad de sus componentes.

Conjugación de antígenos: unión físico-química de un antígeno no reconocido o escasamente reconocido por el sistema inmune, a una proteína de alto peso molecular, procedimiento que permite transformar un antígeno LT independiente en LT dependiente y con ello estimular la respuesta inmune de personas inmunológicamente inmaduros (lactantes pequeños) o defectuosos, y el desarrollo de memoria inmunológica.

Efectividad: protección observada con un estudio de campo (fase III) durante el cual se controlan todas las variables del antígeno (uniformidad de lotes), el sujeto a vacunar (estado inmunitario y nutricional, etc) y los aspectos operacionales del protocolo (cadenas de frío, administración de producto, etc).

Efecto booster: respuesta inmune secundaria a una nueva dosis de antígeno: rápida e intensa, alcanzando mayor título (en base a IgG) que con la dosis inicial.

Eficacia: protección observada en el uso programático de una vacuna, generalmente algo menor que la efectividad porque se incluye todo tipo de huéspedes, pudiendo influir además aspectos operacionales en la potencia e inmunogenicidad de la vacuna.

Enfermedad invasora: incluye una fase bacteriémica.

Inmunidad de rebaño: protección indirecta de individuos no vacunados contra un microorganismo circulante, al vacunar una parte mayoritaria de los susceptibles; el mecanismo es variado: menor tasa de portadores (por ej: *Haemophilus influenzae* b), menor intensidad de virus circulante (por ej: rubéola), vacunación inadvertida de terceros (polio oral).

Reactogenicidad: efectos adversos secundarios a la administración de una vacuna, en toda la gama, desde dolor e inflamación local en el sitio de colocación, o fiebre, hasta fenómenos alérgicos sistémicos o a distancia.

Serie primaria: dosis necesarias (una o más) para alcanzar la protección, en base a respuesta inmune primaria; ejemplos: tres dosis de vacuna anti pertussis o anti polio, dos dosis de toxoides dT, tres dosis de vacuna anti *Haemophilus influenzae* b, una dosis de vacuna anti sarampión, una dosis de vacuna anti varicela; en algunos casos no está bien definido aún el número de dosis necesarias para este *priming*: ¿una o

dos dosis de vacuna anti hepatitis A?, ¿dos o tres dosis de vacuna anti hepatitis B?, ¿dos o tres dosis de vacuna conjugada anti *Streptococcus pneumoniae*?

REFERENCIAS

- 1.- Hausdorff WP, Bryant J, Paradise PR, Siber GR: Which pneumococcal serogroup cause the most invasive disease: implications for conjugate vaccine formulation and use, part I. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 100-210.
- 2.- Hausdorff WP, Bryant J, Kloeck C, Paradise PR, Siber GR: The contribution of specific pneumococcal serogroup to different disease manifestation: implications for conjugate vaccine formulation and use, part II. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 122-40.
- 3.- Rennels MB, Edwards KM, Keyserling HL, et al: Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal vaccine conjugated to CRM 197 in United States infants. *Pediatrics* 1998; 101: 604-11.
- 4.- Dagan R, Givon-Lavi N, Zamir O, Fraser D: Effect of a nonavalent conjugate vaccine on carriage of antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in day-care centers. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 532-40.
- 5.- Shinefield HR, Black S, Ray P, et al: Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal CRM₁₉₇ conjugate vaccine in infants and toddlers. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 757-63.
- 6.- Whitney CG, Farley MM, Hadler J, et al: Active Bacterial Core Surveillance of the Emerging Infections Program Network. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med* 2003; 348: 1737-46.
- 7.- Eskola J, Kilpi T, Palmu A, et al: Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* 2001; 344: 403-9.
- 8.- Lagos R, Muñoz A, Valenzuela MT, Heitmann I, Levine M: Population-based surveillance for hospitalized and ambulatory pediatric invasive pneumococcal disease in Santiago, Chile. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 1115-23.
- 9.- Peltola H, Makela PH, Kayhty H, et al: Clinical efficacy of meningococcal group A capsular polysaccharide vaccine in children three months to five years of age. *N Engl J Med* 1977; 297: 686-91.
- 10.- Peltola H: Meningococcal vaccines: Current status and future possibilities. *Drugs* 1998; 55: 347-66.
- 11.- Sierra GVG, Campa HC, Valcárcel NM, et al: Vaccine against group B *Neisseria meningitidis*: protection trial and mass vaccination results in Cuba. *NIPH Annals* 1991; 14: 195-210.
- 12.- Carbone GM, Williams S, Dykes J, et al: Comparison of serum bactericidal results using vaccine type-strains and heterologous target strains to evaluate immunogenicity of two meningococcal serogroup B vaccines in Iceland. (Poster 178). 9th International Pathogenic Neisseria Conference; 1994; 26-30, Winchester.
- 13.- Tappero JW, Lagos R, Ballesteros AM, et al: Immunogenicity of 2 serogroup B outer-membrane protein meningococcal vaccines: a randomized controlled trial in Chile. *JAMA*. 1999; 281: 1520-7.
- 14.- Leach A, Twisam PA, Kumah S, et al: Induction of immunologic memory in Gambian children by vaccination in infancy with a group A plus a group C meningococcal polysaccharide-protein conjugated vaccine. *J Infect Dis* 1997; 175: 200-4.
- 15.- Richmond P, Borrow R, Miller E, et al: Menin-gococcal C conjugate vaccine is immunogenic in infancy and primes for memory. *J Infect Dis* 1999; 179: 1569-72.
- 16.- Maiden MC, Stuart JM: UK Meningococcal Carriage Group. Carriage of serogroup C meningococci 1 year after meningococcal C conjugate polysaccharide vaccination. *Lancet* 2002; 359: 1829-31.
- 17.- Richmond P, Borrow R, Goldblatt D, et al: Ability of 3 different meningococcal conjugate vaccines to induce immunologic memory after a single dose in UK toddlers. *J Infect Dis* 2001; 183: 160-3.
- 18.- Ehrlich HJ, NeisVac-C: Clinical Development Update. Intercontinental Vaccines Scientific Workgroup (IVSW). N York City/Washington DC, August 2-5, 2003. Sponsored by Baxter Vaccines.
- 19.- Jenkinson D: Duration of effectiveness of pertussis vaccine: evidence from a 10 year community study. *Br Med J* 1988; 296: 612-4.
- 20.- Englund J: Vacunas pertussis acelulares: Presente y futuro. *Rev Chil Infect* 1999; 16: 64-71.
- 21.- Valenzuela MT: Infección por *Bordetella pertussis* en Chile y el rol potencial de nuevas vacunas. *Rev Chil Infect* 1996; 13: 242-56.
- 22.- Tinnion ON, Hanlon M: Acellular vaccines for preventing whooping cough in children. *Cochrane Data-base Syst Rev* 2000; (2): CD001478.
- 23.- National Consensus Conference on Pertussis. Toronto May 25-28, 2002. CCDR Can Commun Dis Rep 2003: 1-33.
- 24.- Van Herck K, Beutels P, Van Damme P, et al: Mathematical models for assessment of long-term persistence of antibodies after vaccination with two inactivated hepatitis A vaccines. *J Med Virol* 2000; 60: 1-7.
- 25.- Innis BL, Snitbhan R, Kunasol P, et al: Protection against hepatitis A by an inactivated vaccine. *JAMA* 1994; 271: 1328-34.
- 26.- McMahon BJ, Beller M, Williams J, Schloss M,

Tantilla H, Bulkow L: A program to control an outbreak of hepatitis A in Alaska by using an inactivated hepatitis A vaccine. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; 150: 733-9.

27.- Irwin DJ, Millership S: Control of a community hepatitis A outbreak using hepatitis A vaccine. *Commun Dis Public Health* 1999; 2: 184-7.

28.- Zamir C: Control of a community-wide outbreak of hepatitis A by mass vaccination with inactivated hepatitis A vaccine. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001: 185-7.

29.- E. López EL, Xifró M del C, Torrado LE, et al: Safety and immunogenicity of a pediatric formulation of inactivated hepatitis A vaccine in Argentinean children. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 48-52.

30.- Abarca K, Ibáñez I, Flores J, Vial PA: Safary A and Potin M. Immunogenicity of hepatitis A vaccination in children aged 12 to 24 months. *Arch Med Res* 2001; 32: 468-72.

31.- Bryan JP, Henry CH, Hoffman AG, et al: Randomized, cross-over, controlled comparison or two inactivated hepatitis A vaccines. *Vaccine* 2000; 19: 743-50.

32.- Iwarson S, Lindh M, Widerström L: Excellent booster response 4-6 y after a single primary dose of an inactivated hepatitis A vaccine. *Scand J Infect Dis* 2002; 34: 110-1.

33.- Williams JL, Bruden DA, Cagle HH, et al: Hepatitis A vaccine: immunogenicity following administration of a delayed immunization schedule in infants, children and adults. *Vaccine* 2003; 21: 3208-11.

34.- Greub G, Genton B, Safary A, Thoelen S, Frei PC: Comparison of the reactogenicity and immunogenicity of a two injection combined high dose hepatitis A and hepatitis B vaccines to those of Twinrix® Vaccine 2000; 19: 1113-7.

35.- Nothdurft HD, Dietrich M, Zuckerman JN, et al: A new accelerated vaccination schedule for rapid protection against hepatitis A and B. *Vaccine* 2002; 20: 1157-62.

36.- Zunino E: Epidemiología de la hepatitis B en Chile y esquemas de vacunación en Latinoamérica. *Rev Chil Infect* 2002; 19: 140-55.

37.- Andre F: Summary of clinical studies with the Oka live varicella vaccine produced by Smith-Kline RIT. *Biken J* 1984; 27: 89-98.

38.- Varis T, Verisaki T: Efficacy of high titer live attenuated varicella vaccine in healthy young children. *J Infect Dis* 1996; 174: 330-4.

39.- Sutter RW, Cochi SL, Melnick JL: Live Attenuated Poliovirus Vaccines. En *Vaccines*. Plotkin SA and Orenstein WA, editors. Third edition 1999. WA Saunders Co, Philadelphia, pp 364-408.

40.- Plotkin SA, Murdin AD, Vidor E: Inactivated Polio Vaccines En *Vaccines*. Plotkin SA and Orenstein WA, editors. Third edition 1999: 345-63 WA Saunders Co, Philadelphia.

41.- Kilbourne ED, Arden NH: Inactivated influenza vaccines. En *Vaccines*. Plotkin SA and Orenstein WA, editors. Third edition 1999. WA Saunders Co, Philadelphia, pp 531-51

42.- Wilde JA, McMillan JA, Serwint J, Butta J, O'Riordan MA, Steinhoff MC: Effectiveness of influenza vaccine in health care professionals: a randomized trial. *JAMA* 1999; 281: 908-13.

43.- Clover RD, Crawford S, Glezen WP, Taber LH, Matson CC, Couch RB: Comparison of heterotypic protection against influenza A/Taiwan/86 (H1N1) by attenuated and inactivated vaccine to A/Chile/83-like viruses. *J Infect Dis* 1991; 163: 300-4.

44.- Belshe RB, Mendelman PM, Treanor J, et al: The efficacy of live attenuated, cold adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine in children. *N Engl J Med* 1998; 338: 1405-12.

45.- Piedra PA, Yan L, Kotloff K, et al: Safety of the trivalent, cold adapted influenza vaccine in preschool-aged children. *Pediatrics* 2002; 110: 662-72.

46.- Zangwill KM: Cold-adapted, live attenuated intranasal influenza virus vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 273-4.

47.- Bridges CB, Fukuda K, Uyeki TM, Cox NJ, Singleton JA: Prevention and Control of Influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002; 51: 1-31.

48.- Plotkin SA, Rupprecht ChE, Koprowski HL: Rabies Vaccines. En *Vaccines* Plotkin SA and WA. Orenstein, editors. Third edition 1999. WB Saunders Co, Philadelphia, pp 743-66.

49.- Favi M, Yung V, Roos O, Rodríguez L, Trujillo R, Acevedo A: Evaluación de la capacidad inmunogénica de la vacuna de cerebro ratón lactante tipo Fuenzalida-Palacios y de la vacuna de cultivo celular Verorab® en personas con tratamiento preexposición. *Rev Méd Chile* (enviado a publicación).

50.- *Programa Ampliado de Inmunizaciones, MINSAL. Norma de Rabia*. Febrero 2003.