



Història de les vacunes contra infeccions bacterianes invasores

Francesc Asensi,* Conxa Carles

Hospital Infantil Universitari La Fe, València

*Correspondència: asensi_fra@gva.es. Tel. 96-1973244. Fax 96-1973291

El dos principals grups d'agents infecciosos responsables de malalties humanes són els bacteris i els virus. Altres microorganismes com els fongs o els protozous poden ser també causa d'infeccions, potser molt greus, però quantitativament són molt més rars entre nosaltres. Per a lluitar contra aquestes malalties disposem de dos grans grups de medicaments: per una part, els antimicrobians o antibiòtics en el sentit més ample de la paraula, amb una acció guaridora, i per l'altra les vacunes, amb una acció preventiva.

Durant molt de temps, els èxits guaridors dels antibiòtics es limitaven a les infeccions bacterianes. Tardaren molt en aparèixer els primers medicaments antivirals realment eficaços; el primer d'ells fou l'aciclovir, contra les infeccions per herpesvirus. Paral·lelament, els grans èxits preventius de les vacunes restaven limitats a les infeccions virals i també passà molt de temps fins que es disposà de vacunes de demostrada eficàcia contra infeccions bacterianes invasores. En aquest darrer camp s'han donat passes decisives en les darreres dècades amb la tècnica de les vacunes conjugades, fins al punt de poder qualificar-la com l'avanç més important en medicina amb el qual se'ns ha acomiadat el segle xx.

Ens referirem ara a les infeccions bacterianes invasores, és a dir, a aquelles infeccions bacterianes en les quals l'efecte patogènic és produït per la disseminació del bacteri pel torrent circulatori i l'ocupació d'òrgans vitals.

Cas diferent és aquell de les infeccions bacterianes no invasores, en les quals l'efecte patogènic és local (p. e. els abscessos) o be és produït per toxines alliberades pel microorganisme sense necessitat d'envair el torrent sanguini (p. e. la diftèria, el tètanus o el catarro). Per a combatre aquest darrer tipus d'infeccions bacterianes sí que hom disposava de vacunes eficaces preparades mitjançant la modificació de les toxines bacterianes (anatoxines o toxoides) o bé inactivant el bacteri sencer per mitjans físics o químics.

Els problemes que plantegen els bacteris invasors a l'hora de preparar una vacuna són molt diferents. Malgrat que els primers intents es feren molt poc després d'aïllar-se els respectius microorganismes causants de la infecció, fins als darrers anys no s'han aconseguit vacunes plenament eficaces i sense importants efectes secundaris no desitjables.

De bacteris invasors, en tenim fonamentalment tres. Una vegada passada l'etapa del nadó, eixos tres bacteris són responsables de gairebé la totalitat d'infeccions bacterianes invasores. Ens referim a *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* o meningococ i *Streptococcus pneumoniae* o pneumococ. En tots tres casos s'han repetit les etapes que han hagut de superar-se fins a trobar unes vacunes de demostrada qualitat i eficàcia. Anem a repassar-les.

Primera etapa: vacunes de bacteris sencers inactivats

Els tres bacteris foren descoberts en les darreries del segle XIX, just quan començava a desenvolupar-se una nova ciència: la microbiologia clínica.

***Streptococcus pneumoniae* o pneumococ.** El 1881, Louis Pasteur (1822-1895) a França i George Miller Sternberg (1838-1915) als Estats Units descriueren, independentment, un bacteri en les secrecions bucals i a les vies respiratòries superiors, el qual posteriorment es demostrà que produïa pneumònia. En 1886, el metge alemany Albert Fraenkel (1848-1916) l'anomenà *Pneumococcus*, nom que fou canviat en 1920 per *Diplococcus pneumoniae*. Finalment en 1974 fou inclòs en el gènere *Streptococcus* i designat com *Streptococcus pneumoniae*, nom amb el qual és conegut actualment. Pocs anys després del seu descobriment, a principis del segle XX, s'intentaren les primeres vacunes antineumocòcciques que es feien inactivant el bacteri per mitjans físics (calor) o químics (formol). Les primeres aplicacions d'aquesta vacuna tingueren un curiós mòbil «laboral», per utilitzar un terme eufemístic que cal ressenyar.

Per aquell temps començaven a explotar-se les mines de metalls i pedres precioses de Sud-àfrica. En elles treballaven en règim pràcticament d'esclavitud una gran quantitat de persones que patien unes elevadíssimes xifres de mortalitat degudes, entre diverses causes, a la pneumònia. Els empresaris miners estaven molt preocupats perquè el rendiment de les explotacions es ressentia molt de les baixes laborals degudes a les elevades xifres de morbiditat i mortalitat per pneumònia, per la qual cosa prestaren el màxim interès en la nova vacuna i s'apressaren a aplicar-la. Els resultats foren relativament positius i els rendiments miners pujaren lleugerament.

Aquestes foren les primeres experiències amb una vacuna antineumocòccica utilitzada amb una finalitat tan poc «humanitària» com és la de perllongar vides esclavitzades amb unes miserables condicions humanes i sanitàries. El tema és tractat per l'escriptor irlandès George Bernard Shaw en una breu obra teatral titulada *The Doctor's Dilemma*. En ella, sense faltar el fi humor típic d'aquest autor, es planteja el sentit que té allargar unes vides condemnades a l'esclavitud.

Encara que amb cert èxit, aquestes vacunes antineumocòcciques de bacteris sencers atenuats tenien fortes limitacions, tan pel que fa al grau i duració de la protecció com pels molt importants efectes secundaris no desitjables.

***Neisseria meningitidis* o meningococ.** Les formes clíniques més típiques de la infecció meningocòccica son la sèpsia, que pot adoptar una forma fulminant i causar la mort en poques hores, i la meningitis, que pot acompanyar la sèpsia o presentar-se aïlladament. Aquest tipus de meningitis és conegut des de l'antiguitat com a *meningitis cerebrospinal epidèmica*, un nom que defineix perfectament la malaltia. En 1887 l'anatomopatòleg austríac Anton Weichselbaum (1845-1920) descrigué un bacteri en el sistema nerviós central de malalts morts per aquesta meningitis, al qual posà el descriptiu nom de *Diplococcus intracellularis meningitidis*. Posteriorment el nom fou canviat per *Neisseria meningitidis*, amb el qual és conegut en l'actualitat.

Els primers intents de fabricar una vacuna antimeningocòccica es feren a partir de l'any 1900 utilitzant bacteris inactivats. Foren, però, assajos aïllats els resultats dels quals són difícils de valorar. En 1914, durant una gran epidèmia que tingué lloc a Gran Bretanya, es posà en marxa una campanya de vacunació amb una vacuna preparada a partir de sis soques de meningococ aïllades de malalts. Foren vacunades unes 4000 persones, entre les quals, al cap d'un any, no aparegué cap cas d'infecció meningo-

còccica. En canvi, en un col·lectiu de 5000 persones que romangueren sense vacunar, n'aparegueren set casos. En 1926, els nord-americans Abraham Sophian i J. Black fabricaren una vacuna antimeníngecòccica inactivant el bacteri pel calor. Aquesta vacuna fou assajada en onze estudiants de medicina i aplicada més tard a 400 persones, dues de les quals desenvoluparen una meníngecitis de bona evolució.

A partir de 1931 se seguí una línia d'investigació diferent basant-se en els èxits obtinguts amb les vacunes antidifèrica i antitetànica preparades a partir de les respectives exotoxines. Les toxines meníngecòcciques foren inactivades pel calor i utilitzades com a vacunes. Els primers resultats foren positius, si bé posteriorment es comprovà que els èxits es devien fonamentalment als polisacàrids capsulars continguts en el que es creia que era una toxina pura. Paral·lelament, s'anà coneixent amb detall l'estructura i la composició química dels diversos components del meníngec i es comprovà que el poder antigènic es devia fonamentalment als polisacàrids capsulars. No tots els meníngecs presenten els mateixos polisacàrids en llurs càpsules, la qual cosa permet distingir-ne diversos serogrups, fins ara 13, si bé els únics importants clínicament són els A, B, C, Y i W-135. A casa nostra els més importants, amb molta diferència, són els B i C. Entre els diversos serogrups no hi ha immunitat creuada, fet que cal tenir en compte en la preparació de vacunes, perquè s'han de fer vacunes individualitzades per a cada serogrup.

***Haemophilus influenzae*.** El 1892, durant una gran pandèmia de grip, l'alemany Richard Friedrich Johannes Pfeiffer (1858-1945) descobrí, en les secrecions bronquials d'un malalt mort per aquesta infecció, un bacil al qual denominà *Bacillus influenzae* perquè el cregué responsable de la infecció gripal o influença. Anys més tard es comprovà que el bacteri formava part de la microbiota bacteriana de les vies respiratòries superiors de moltes persones sanes, sense que patiren cap tipus de grip. Després es demostrà l'origen viral d'aquesta infecció.

En 1920, a proposta de la Societat Americana de Bacteriologia, el nom fou canviat per *Haemophilus influenzae*, com és conegut als nostres dies. En 1930 es comprovà que hi havia unes formes capsulades del bacteri i d'altres que no ho eren i que les primeres eren les responsables de pràcticament totes les infeccions invasores i en particular de les meníngecitis. També es posà de manifest la multiplicitat antigènica de les soques capsulades d'*Haemophilus*, la qual cosa permeté classificar-les en sis serotips coneguts amb les lletres minúscules de l'a a la f. Gairebé la totalitat de les infeccions invasores estan causades pel serotip b.

En aquest cas, les vacunes a base del bacteri sencer inactivat no tingueren cap èxit. Les primeres vacunes anti-*Haemophilus influenzae* amb èxit foren preparades en 1984 pel finlandès Heikki Peltola i els seus col·laboradors, a base del principal polisacàrid de la càpsula, el poliribosil-ribitol-fosfat o PRP.

Segona etapa: vacunes capsulars o de polisacàrids

El coneixement de l'estructura i composició dels bacteris responsables de les infeccions invasores dugué al descobriment que la resposta immunitària a aquestes infeccions estava desencadenada fonamentalment per la càpsula del bacteri i concretament pel seu component polisacàrid. Açò obrí les portes a la preparació de nous tipus de vacunes basades exclusivament en aquestos polisacàrids: són les vacunes capsulars o de polisacàrids.

Els avantatges d'aquesta «segona generació» de vacunes són diversos. Per una part, en tractar-se d'un component bacterià i no del bacteri sencer, no hi ha cap perill de produir una infecció accidental deguda a una insuficient inactivació del microorganisme. Per altra part, la resposta immunitària és més específica en l'acció protectora contra la infecció, sense interferències amb altres anticossos no protectors. Amb tot, aquestes vacunes tenen importants limitacions, sobretot pel que fa a llur ús en la primera infància. Les principals limitacions són: *a)* No són efectives en edats inferiors als dos anys. El grau de maduresa del sistema immunitari necessari per a desencadenar una bona protecció no s'aconsegueix fins als dos anys de vida. En conseqüència, queda fora de protecció un grup d'edat (del naixement als dos anys) amb una elevada incidència d'aquestes infeccions. *b)* El mecanisme d'actuació és timoindependent. La resposta immunitària està vehiculada per uns limfòcits B perifèrics amb una vida mitjana limitada. En desaparèixer aquestos limfòcits desapareix també la immunitat. Açò significa, per una part, que la protecció és limitada en el temps (entre dos i cinc anys) i, per l'altra, que aquesta vacuna no confereix «memòria immunitària»; és a dir, cada nova dosi de vacuna «parteix de zero», sense produir-se un «rebot» en el nivell d'anticossos.

Aquestes vacunes no redueixen el nombre de portadors sans. L'únic reservori natural de tots tres bacteris és la mucosa faríngia de determinades persones, on viuen en condicions sapròfites car són microorganismes que infecten exclusivament l'espècie humana. Les vacunes capsulars no

tenen cap repercussió sobre aquestos portadors. Açò té una gran importància epidemiològica: la protecció proporcionada per les vacunes capsulars es limita exclusivament als subjectes vacunats, sense cap repercussió col·lectiva més enllà: el nombre de portadors roman inalterat i en conseqüència també queden obertes les fonts de contagi.

***Streptococcus pneumoniae*.** Si el gran impuls per a la fabricació de vacunes antineumocòcciques de la primera generació fou l'afany d'augmentar el rendiment dels empresaris miners sud-africans, el principal estímul per a les vacunes antineumocòcciques de la segona generació fou la supervivència dels soldats combatents en la segona guerra mundial per tal que continuessin matant-se. S'havia comprovat que, en el front de combat, la pneumònia originava més baixes que les bales o la metralla. Era urgent disposar d'una eina protectora eficaç i es trobà en les vacunes de polisacàrids. Les primeres es fabricaren en 1940 als Estats Units i ben aviat començaren a produir-se grans quantitats de vacuna preparades a base dels polisacàrids d'un nombre creixent de serotips fins arribar als 23 més freqüents. L'èxit fou considerable en els adults, que és el que interessava a les autoritats militars, tot i les limitacions abans comentades. Aquesta vacuna continua en ús i té les seues indicacions en edats superiors als cinc anys.

***Neisseria meningitidis*.** En el cas del meningococ, les vacunes de polisacàrids tingueren èxit pel que fa als serogrups A i C, però no pel que fa al B, que en la majoria d'indrets solia ésser (i segueix éssent-ho) el més freqüent. La raó del fracàs d'una vacuna capsular contra el meningococ B és la igualtat estructural dels polisacàrids capsulars d'aquest serotip amb els polisacàrids de la membrana de determinades neurones humanes. Aquesta coincidència inutilitza qualsevol intent de vacuna capsular, car els anticossos que es produïrien actuarien també contra les esmentades neurones tot causant uns efectes indesitjables.

Disposem de vacunes antimeningocòcciques capsulars contra els serotips A i C des de finals de la dècada de 1960. Aquestes dues vacunes poden preparar-se combinades en forma de vacuna antimeningocòccica A + C, que fou la utilitzada entre nosaltres en la gran campanya vacunal de l'any 1997. Avui es disposa també de vacunes de polisacàrids tetravalents que inclouen els serotips A, C, Y i W-135.

***Haemophilus influenzae*.** Com s'ha dit, les vacunes capsulars anti-*Haemophilus influenzae*, introduïdes en 1985, foren les primeres utilitzades

en la lluita preventiva contra les infeccions invasores causades per aquest bacteri. Els resultats en els nens d'entre dos i cinc anys foren positius, però quedaven fora de protecció els nens d'edats inferiors als dos anys, que és el col·lectiu on s'acumula el major nombre de casos. L'aplicació als adults no té pràcticament interès perquè aquestes infeccions són típiques de la infància.

Tercera etapa: vacunes conjugades

Per tal de superar les importants limitacions de les vacunes de polisacàrids es feren grans esforços d'investigació per preparar un nou tipus de vacunes que les milloraren en qualitat. Els polisacàrids capsulars són antígens imperfectes o 'haptens', substàncies que poden reaccionar amb un anticòs, però que necessiten unir-se a una proteïna per tal de desencadenar una resposta immunitària. En el cas de les vacunes capsulars, aquesta unió a proteïnes orgàniques es fa *in vivo*, en el propi organisme. El pas següent fou fer la unió a la molècula proteica *in vitro*; és a dir, conjuguar el polisacàrid capsular, prèviament hidrolitzat, amb una molècula proteica portadora. D'aquesta manera s'obtenen vacunes conjugades que superen pràcticament totes les limitacions de les vacunes de polisacàrids.

En el cas de les vacunes conjugades, la resposta immunitària és timodependent. La unió polisacàrid capsular + proteïna portadora és reconeguda per uns limfòcits T que proliferen i perduren en l'organisme durant molt de temps, conferint una perllongada memòria immunitària. Els avantatges d'aquestes vacunes respecte a les capsulars són fonamentals i poden resumir-se: a) L'eficàcia protectora es dona ja a partir dels dos mesos d'edat. D'aquesta manera queda cobert un grup d'edat en què s'acumulen la majoria de casos de moltes de les infeccions bacterianes invasores. b) La memòria immunitària fa que cada nova dosi de vacuna desencadeni una gran pujada del nivell d'anticòssos, de manera que amb tres dosis (als 2, 4 i 6 mesos) es té una protecció que dura almenys un parell d'anys i, amb una dosi «de record» als quinze mesos, la immunitat dura pràcticament tota la vida. c) Les vacunes conjugades disminueixen considerablement el nombre de portadors sans. D'aquesta manera, en evitar fonts de contagi, aquestes vacunes tenen un efecte «pomell», és a dir, en un determinat col·lectiu no cal vacunar el 100% dels individus perquè en quedi protegida la totalitat.

Les primeres vacunes conjugades foren les anomenades anti-*Haemophilus influenzae* b amb les quals s'aconseguí un aclaparador èxit que

pràcticament ha dut a l'eradicació de les infeccions invasores per aquest bacteri en aquells indrets on ha estat inclosa en el calendari vacunal universal. Seguirem, però, el mateix ordre que en tractar les etapes anteriors.

***Streptococcus pneumoniae*.** A partir de la segona meitat de la dècada dels anys 1980 i davant el gran èxit de les vacunes conjugades contra les infeccions invasores de l'*Haemophilus influenzae* b, començaren els primers assajos amb vacunes antineumocòcciques conjugades. Entre els dos casos, però, hi ha importants diferències que dificulten repetir l'èxit anterior. Un dels majors inconvenients és l'enorme diversitat de serotips i serogrupos que presenten els pneumococs. Així com la pràctica totalitat d'infeccions invasores per *Haemophilus influenzae* es deu al serotip b, amb la qual cosa només cal la vacuna contra aquest serotip, en el cas de *Streptococcus pneumoniae* s'han descrit fins ara uns 90 serogrupos, en la majoria dels casos sense immunitat creuada. Afortunadament, la distribució d'aquests serogrupos en les infeccions clíniques no és uniforme, de manera que sols una quinzena de serogrupos són responsables del 99% de casos d'infecció neumocòccica. Amb tot, és necessària la cobertura vacunal d'eixos aproximadament quinze serogrupos.

La multiplicitat de serogrupos és una gran dificultat a l'hora de la preparació de les vacunes. La conjugació de la proteïna portadora amb el corresponent polisacàrid capsular s'ha de fer en cada serogrup per separat; després s'ha de trobar la fórmula de fer-les galènicament compatibles per tal de presentar-les aptes per a ser administrades en una sola injecció.

Des de primeries de la dècada dels anys 2000 disposem ja a casa nostra d'una vacuna antineumocòccica conjugada heptavalent que inclou els set serogrupos més freqüents responsables d'infeccions invasores als Estats Units, que no varien molt per a Europa. La diversitat de la distribució geogràfica dels serogrupos de pneumococs és un dels inconvenients d'aquestes vacunes. Eixa mateixa vacuna d'elevada efectivitat per als Estats Units i per a Europa resulta d'una utilitat molt limitada, per exemple, a Llatinoamèrica. Açò fa que calga augmentar el nombre de serogrupos inclosos en la vacuna i àdhuc preparar vacunes diferents per a distintes àrees geogràfiques. A hores d'ara s'està treballant ja en la preparació de vacunes amb 9 i 11 serogrupos amb la qual cosa augmentarà considerablement la cobertura vacunal. Un avantatge addicional de les vacunes antineumocòcciques conjugades ja disponibles és que, entre els serogrupos inclosos hi ha un bon nombre de soques resistents als antibiòtics β -lactàmics. Açò vol dir que estan evitant-se infeccions per pneumococs que plantejarien importants

problemes terapèutics amb unes alternatives molt cares. Una raó més a favor de la rendibilitat econòmica d'aquestes vacunacions.

Malgrat la seva demostrada alta eficàcia, aquesta vacuna té alguns inconvenients: com en totes les vacunes, l'eficàcia no és mai del 100% i ja s'han descrit alguns pocs casos de nens vacunats (en general parcialment) que han patit infeccions pneumocòcciques per serogrups inclosos en la vacuna. Evidentment, entre els nens vacunats són més freqüents les infeccions pneumocòcciques per serogrups no inclosos en la vacuna. Un altre gran inconvenient és l'elevat preu d'aquestes vacunes. La conjugació individual de cada serogrup i la posterior preparació de la compatibilitat galènica és un procés llarg i laboriós, la qual cosa es tradueix al final en un preu molt elevat. Açò fa que l'administració sanitària a casa nostra, a diferència del que ha passat en altres països, fins ara siga reticent a l'hora d'incloure la vacuna en el calendari vacunal universal.

Amb tot, són nombrosos els estudis farmacoeconòmics que demostren que les despeses (directes i indirectes) que suposa una correcta assistència als malalts que pateixen infeccions pneumocòcciques invasores (sobretot meningitis i pneumònies) i llurs complicacions i seqüeles (dany cerebral, sordesa-mudesa, etc.) són superiors al cost d'una vacunació universal amb vacuna antineumocòccica conjugada.

Malgrat que no estigui inclosa en el calendari oficial, des de la seua autorització de venda en les nostres farmàcies s'ha aconseguit, mitjançant la seua adquisició privada, una cobertura vacunal que en alguns indrets supera el 50%. Totes les informacions parlen de la gran eficàcia protectora, com també es demostra en aquells països on està inclosa en el calendari universal (p. e. Estats Units o Mèxic). El Comité Assessor de Vacunes de l'Associació Espanyola de Pediatria ja fa dos anys que en recomana la inclusió.

***Haemophilus influenzae*.** Com s'ha dit, la vacuna conjugada contra les infeccions invasores per *Haemophilus influenzae* b fou la pionera a introduir la tècnica de la conjugació dels polisacàrids capsulars amb molècules proteïques. Disponible des de principis de la dècada de 1980 fou aplicada massivament en primer lloc als països escandinaus i als Estats Units. L'èxit fou aclaparador i pràcticament suposà l'eradicació d'aquestes infeccions i en particular de llurs formes clíniques més importants: la meningitis i l'epiglotitis. Entre nosaltres està inclosa en el calendari vacunal universal des del any 1998 i hem experimentat la mateixa dràstica disminució de casos que en altres països. S'administra segons la pauta dels 2, 4 i 6 mesos, amb una dosi de record als 18 mesos.

Cal tenir presents també les limitacions d'aquesta vacuna. Les infeccions supurades no invasores per *Haemophilus influenzae* solen estar causades per soques no capsulades i, en conseqüència, no protegides per la vacuna. Això vol dir que la vacuna no evita les otitis, sinusitis, etc. produïdes per aquest bacteri. Tampoc estan cobertes les raríssimes infeccions invasores degudes a un serotip d'*Haemophilus influenzae* diferent al b, perquè entre uns i altres serotips no hi ha immunitat creuada.

***Neisseria meningitidis*.** Pel moment, els èxits obtinguts amb les vacunes conjugades contra les infeccions invasores per *Haemophilus influenzae* i per *Streptococcus pneumoniae* sols s'han repetit parcialment en el cas de *Neisseria meningitidis*. Únicament en un dels serogrupos significativament importants com a causa d'infeccions meningocòcciques, el C, s'ha aconseguit fabricar una vacuna satisfactòria. És imminent l'aparició de vacunes conjugades antimeningocòcciques contra els serogrupos A, Y i W-135, que ben aviat es podrien presentar com a vacunes tetravalents junt a la del serogrup C.

Des de l'any 2001 la vacuna antimeningocòccica C conjugada està inclosa en el calendari vacunal universal i la reducció de casos de les corresponents infeccions ha estat evident. Cal recordar que no hi ha immunitat creuada entre el serogrup C i B i en conseqüència, les infeccions pel meningococ B, habitualment les més freqüents entre nosaltres, no queden cobertes per la vacuna anti-C.

Ja s'ha comentat la insalvable dificultat de fabricar vacunes conjugades contra el meningococ B. En aquest cas van ja molt avançats els estudis per a preparar una vacuna basada no en els polisacàrids capsulars, sinó en determinades proteïnes de la membrana externa del bacteri. Els primers resultats són prometedors; cal, però, arregar molta més experiència.

Perspectives de futur

Hem vist que disposem ja de bones vacunes contra infeccions invasores per *Haemophilus influenzae* b, contra set serotips del *Streptococcus pneumoniae* y contra *Neisseria meningitidis* C. Com a «signatures pendents» queden: a) l'ampliació de serotips (en principi 9, 11 o més) en les vacunes antineumocòcciques; b) la vacuna antimeningocòccica B preparada a base de proteïnes de la membrana externa del bacteri; i c) trobar la compatibilitat galènica que permeti l'administració conjunta de vacunes contra tots tres bacteris invasors. Sols en aquest cas, que esperem molt pròxim, podrem

parlar en propietat d'una «vacuna general contra la meningitis bacteriana», que tan elevat tribut en vides i greus seqüeles, sobretot de nens, es cobra en el món.

Bibliografia

- Alexander HE, Leidy G, MacPherson C (1946) Production of types a, b, c, d, e and f *Haemophilus influenzae* antibody for diagnostic and therapeutic purposes. *J Immunol* 54:207-211
- Bethell D, Pollard AJ (2002) Meningococcal vaccines. *Expert Rev Vaccines* 1:75-84
- Dajani AS, Asmar BI, Thirumoorathi MC (1979) Systemic *H. influenzae* infections: an overview. *J Pediatr* 94:355-364
- Domínguez A, Prats G, Salleras L (2003) Vacuna antimeningocócica. En: Salleras L (ed) Vacunaciones preventivas: principios y aplicaciones, 2a ed. Masson, Barcelona, pp 421-464
- Domínguez A, Prats G (2003). Vacuna anti-*Haemophilus influenzae* tipo b. En: Salleras L, Vacunaciones preventivas, 2a ed. Masson, Barcelona, pp 163-190
- Eskola J, Black S, Shinefield H (2003). Pneumococcal Conjugate Vaccines. En: Plotkin SA, Orenstein WA (eds) Vaccines, Saunders, Filadèlfia, pp 589-624
- Fedson DS, Musher DM, Eskola J (1999) Pneumococcal polysaccharide vaccine. En: Plotkin SA, Orenstein NA (eds) Vaccines, 3rd ed. Saunders, Filadèlfia, pp 553-607
- Granoff DM, Feavers IM, Borrow R (2003). Meningococcal vaccines. En: Plotkin SA, Orenstein NA (eds) Vaccines, 4th ed, Saunders, Filadèlfia, pp 959-987
- Jóðar L, Feavers IM, Salisbury D, Granoff DM (2002) Development of vaccines against meningococcal disease. *Lancet* 359:1499-1508
- Johnston RB Jr, Anderson P, Rosen FS, Smith DH (1973) Characterization of human antibody to plyribosphosphate, the capsular antigen of *Haemophilus influenzae*, type B. *Clin Immunol Immunopathol* 1:234-240
- Musher DM (2001) *Streptococcus pneumoniae*. En: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (eds) Principles and practice of infectious diseases, 5a ed. Churchill Livingston, New York, pp 2128-2147
- Örtqvist Å (2001) Pneumococcal vaccination: current and future issues. *Eur Respir J* 18:184-195
- Pittman M (1931) Variation and type specificity *Haemophilus influenzae* antiserum. *J Exp Med* 53:683-706
- Salleras L, Sánchez F, Prats G, Garau X (2003) Vacuna antineumocócica 23-valente. En: Salleras L (ed) Vacunaciones preventivas: principios y aplicaciones (2a ed) Masson, Barcelona, pp 363-397
- Salleras L, Domínguez A, Navarro JA (2003) Vacuna antineumocócica conjugada. En: Salleras L (ed) Vacunaciones preventivas: principios y aplicaciones, 2a ed. Masson, Barcelona, pp 399-420
- Wenger JD, Ward JI (2004) *Haemophilus influenzae* vaccine. En: Plotkin SA, Orenstein WA. Vaccines, 4a edició, Saunders, Philadelphia, pp 229-268