



Inmunogenicidad de la vacuna antineumocócica de 23 polisacáridos en niños con enfermedad renal crónica

M. Campins Martí, M.J. Rodrigo Anoro^a, L. Callís Bracons^b, N. Pinart Pons, M.J. Cruz Carmona^a, J. de Gracia Roldán^c y M. Miravittles Fernández^c

Servicio de Medicina Preventiva, ^aLaboratorio de Bioquímica y ^cServicio de Neumología. Hospitals Vall d'Hebron. ^bServicio de Nefrología Pediátrica. Hospital Materno-infantil Vall d'Hebron. Universitat Autònoma de Barcelona.

(*An Esp Pediatr* 2000; 52: 220-224)

Objetivos

Estudiar la inmunogenicidad de la vacuna antineumocócica de 23 polisacáridos en niños con diversos tipos de enfermedad renal crónica y en los afectados de síndrome nefrótico, y compararla con la obtenida en niños sanos.

Métodos

Se han incluido en el estudio 150 niños mayores de 2 años: 113 con enfermedad renal (26 con síndrome nefrótico, 23 con reflujo vesicoureteral grado III-IV, 16 con insuficiencia renal crónica, 6 con trasplante renal, 6 en hemodiálisis y 36 con otras enfermedades renales) (grupo 1) y 37 sanos (grupo 2), a los que se administró una dosis de vacuna. Se ha determinado la concentración de IgG total específica frente a neumococo antes de la vacunación y a los 30 días de la misma por el método ELISA. Se comparan los resultados obtenidos entre los dos grupos de niños, así como la respuesta observada entre el subgrupo de niños con enfermedades renales en las que la vacuna está indicada (síndrome nefrótico, insuficiencia renal crónica, trasplante renal y terapia con hemodiálisis) (grupo 3) y los niños sanos.

Resultados

El 87,3% de los niños duplicaron las concentraciones de anticuerpos al mes de la vacunación, no observándose diferencias significativas entre los tres grupos. Se consideró que la vacuna fue inmunógena en el 78,4% de los niños sanos, en el 77,9% de los del grupo 1 y en el 72,5% de los del grupo 3 ($p = 0,533$). Los niños con trasplante renal y los sometidos a hemodiálisis presentaron una respuesta menor.

Conclusiones

La vacuna antineumocócica de 23 polisacáridos es inmunógena en niños mayores de 2 años con insuficiencia renal crónica, síndrome nefrótico, sometidos a trasplante renal o a hemodiálisis. Hay que destacar la importancia de

aumentar la cobertura vacunal en este grupo de enfermos de alto riesgo de enfermedad neumocócica invasiva.

Palabras clave:

Enfermedad neumocócica. Vacuna antineumocócica de 23 polisacáridos. Insuficiencia renal crónica. Síndrome nefrótico. Niños.

IMMUNOGENICITY OF THE 23-VALENT PNEUMOCOCCAL VACCINE IN CHILDREN WITH CHRONIC RENAL DISEASE

Objective

To study the immunogenicity of the 23-valent pneumococcal vaccine in children with chronic renal disease and in those with nephrotic syndrome, and to compare it with the response in healthy children.

Methods

The vaccine was administered to 150 children aged 2-18 years: 113 with renal diseases (26 with nephrotic syndrome, 23 with severe grades of vesicoureteral reflux, 16 with chronic renal insufficiency, 6 renal transplant recipients, 6 requiring dialysis and 36 with other renal diseases) (group 1) and 37 healthy (group 2). Specific IgG antibodies concentrations were measured by ELISA before and 30 days after vaccination. The results obtained in both groups were compared. We compared too the response observed between the subgroup of children with renal diseases in which pneumococcal vaccine is indicated (nephrotic syndrome, chronic renal insufficiency, renal transplant and those requiring dialysis (group 3) and healthy children.

Results

87.3% of children showed a 2-fold increase in antibody concentrations after vaccination. No significant differences were observed between the three groups. We consi-

Correspondencia: Dra. M. Campins Martí. Dr. Roux, 103, ático. 08017 Barcelona.
Correo electrónico: magca@jet.es

Recibido en octubre de 1999.

Aceptado para su publicación en febrero de 2000.

dered that the vaccine was immunogenic in 78.4% of healthy children, in 77.9% of group 1 children and in 72.5% of those in the group 3 ($p = 0,533$). A lower response was observed in children with a kidney transplant and in those requiring dialysis.

Conclusions

These results suggest that 23-valent pneumococcal vaccine is immunogenic in children with chronic renal diseases or nephrotic syndrome and may protect these patients from invasive pneumococcal disease. The importance of improved vaccine coverage is emphasized.

Palabras clave

INTRODUCCIÓN

Las infecciones neumocócicas son una importante causa de morbilidad y mortalidad. *Streptococcus pneumoniae* es un microorganismo colonizador habitual de la nasofaringe, aislándose entre el 30 y el 60% de los niños menores de 2 años¹. Es el principal agente etiológico de neumonía y de otitis media aguda bacteriana, y la segunda causa de meningitis aguda bacteriana después de *Neisseria meningitidis*².

La aparición de cepas de *S. pneumoniae* resistentes a los antibióticos en los últimos años está originando problemas terapéuticos importantes, por lo que actualmente se resalta la utilización de las vacunas antineumocócicas como medida ideal para controlar estas infecciones. La única vacuna disponible en estos momentos es la compuesta por 23 polisacáridos, que representan entre el 85 y el 90% de los serotipos causantes de enfermedad invasiva³. La eficacia de las vacunas antineumocócicas ha sido un tema muy debatido. El porcentaje de prevención de la enfermedad invasiva oscila alrededor del 65%, aunque parece ser que dicha eficacia varía en función del riesgo intrínseco de los pacientes⁴⁻⁹. Existen diversos grupos de individuos de riesgo de infección neumocócica en los que está indicada la inmunización: personas con asplenia anatómica o funcional, enfermedad pulmonar o cardiovascular crónicas, cirrosis hepática, diabetes mellitus, fístulas de líquido cefalorraquídeo, y pacientes inmunodeprimidos y con insuficiencia renal crónica o síndrome nefrótico².

La escasa inmunogenicidad de esta vacuna en niños menores de 2 años, período de la vida en que la enfermedad neumocócica invasiva –especialmente la bacteriemia y la meningitis– es más frecuente y grave, ha hecho que su utilización en pediatría haya sido muy reducida. Los niños con insuficiencia renal crónica y con síndrome nefrótico constituyen un grupo de riesgo elevado, por lo que a partir de esta edad son candidatas a la vacunación¹⁰. Son pocos los estudios realizados en población pediátrica que analicen la inmunogenicidad de la vacuna en estos pacientes, y aunque en algunos

se detectan incrementos posvacunales importantes de las concentraciones séricas de anticuerpos anticapsulares^{11,12}, en otros se argumenta una respuesta inmune poco efectiva debido a una alteración funcional de las células T y a la proteinuria que condiciona una rápida pérdida de anticuerpos por la orina^{13,14}.

El objetivo de este trabajo es estudiar la inmunogenicidad de la vacuna antineumocócica en niños con enfermedades renales en las que se recomienda la vacunación y en aquellos con síndrome nefrótico, compararla con la obtenida en niños sanos y conocer los factores asociados a una menor respuesta.

MATERIAL Y MÉTODOS

Ámbito del estudio

Niños atendidos en el Servicio de Nefrología del Hospital Materno-infantil Vall d'Hebron en el período de junio de 1997 a junio de 1998.

Pacientes, vacuna y variables estudiadas

Se han incluido en el estudio 150 niños distribuidos en 3 grupos: 1) grupo de niños con patología renal ($n = 113$) (26 niños con síndrome nefrótico, 23 con reflujo vesicoureteral grado III-IV, 16 con insuficiencia renal crónica, 6 con trasplante renal, 6 en hemodiálisis y 36 con otras enfermedades); 2) grupo control de niños sanos ($n = 37$), y 3) grupo de niños con enfermedades renales en las que está indicada la vacunación antineumocócica ($n = 51$) (subgrupo del grupo 1 constituido por los niños con síndrome nefrótico, insuficiencia renal crónica, trasplante renal y los sometidos a hemodiálisis).

Se consideraron criterios de exclusión para ambos grupos la edad igual o inferior a 2 años, el antecedente de vacunación antineumocócica, la historia de enfermedad neumocócica invasiva en los 6 meses previos, la administración de inmunoglobulinas u otras vacunas en el mes previo a la inclusión, la transfusión de hemoderivados en los 3 meses previos, y tratamiento inmunodepresor o corticoterapia (dosis superiores a 2 mg/kg/día en niños de peso inferior a 10 kg, o superior a 20 mg/día en los de peso mayor) en los 3 meses anteriores. El estudio fue aprobado por el comité de ética del hospital y se solicitó el consentimiento informado para la participación a los padres y/o personas responsables de los niños.

Los pacientes recibieron una dosis de vacuna antineumocócica 23-valente (Pneumovax[®]23, MSD) que contiene 25 µg de cada uno de los siguientes polisacáridos capsulares de *S. pneumoniae* (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8,9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F y 33F). Las vacunas se administraron por vía intramuscular en el deltoides. A cada niño se le realizó una extracción de sangre para la determinación de la concentración de IgG total específica frente a neumococo antes de la vacunación y a los 30 días de la misma. Las

muestras de sangre se centrifugaron, y las alícuotas de suero se guardaron a -20 °C hasta la realización de las determinaciones analíticas.

Durante los 3 días siguientes a la vacunación se recogió información sobre los síntomas que pudieran estar relacionados con la vacunación, como fiebre, dolor, eritema e induración local en el lugar de la inyección. Para cada paciente se registró información sobre las siguientes variables: edad, sexo, peso, talla, enfermedad de base, tiempo de evolución, función renal (concentraciones de urea y creatinina previas a la administración de la vacuna), antecedentes de neumonía y tratamientos concomitantes.

Determinación de anticuerpos

La determinación de las concentraciones de anticuerpos IgG específicos frente a neumococo se realizó mediante un método de ELISA, utilizando la vacuna antineumocócica del estudio como antígeno¹⁵. Los resultados se expresaron en unidades arbitrarias utilizando como referencia un suero con 2.240 U/ml calibrado frente a una preparación de referencia (PN-A) a la que la European Quality Scheme le asigna un valor de 70 U/ml de anticuerpos antineumocócicos isotipo IgG (Oxfordshire Health Authority, John Radcliffe Hospital, Oxford, Reino Unido).

Análisis estadístico

El cálculo del tamaño muestral se ha realizado asumiendo una eficacia de la vacuna del 60% en el grupo control, y del 50% en el de los pacientes con enfermedad renal, una potencia del estudio del 80% y un nivel de confianza del 95%.

Las concentraciones de anticuerpos IgG específicos pre y posinmunización se presentan en forma de media con su correspondiente desviación estándar. Dada la ausencia de valores de referencia considerados como indicativos de respuesta o de protección, se ha definido un valor arbitrario de respuesta a la vacunación. Para el cálculo de este valor se ha utilizado el límite inferior del intervalo de confianza del 95% (una cola) de la variable que representa las concentraciones de anticuerpos IgG específicos posvacunación del grupo control (grupo 2)¹⁵. Para este análisis se ha procedido a la transformación logarítmica de los datos. Todos los niños que pre-

sentaron un incremento en los títulos de anticuerpos específicos igual o superior a este valor fueron considerados como respondedores a la vacuna. Para analizar las diferencias en el porcentaje de respondedores entre los tres grupos de niños se ha utilizado la prueba de la χ^2 . Para la comparación de variables cuantitativas entre los grupos 1 y 2 y entre el 2 y el 3 se ha utilizado la prueba no paramétrica de la U de Mann-Withney. Para analizar las diferencias entre los valores pre y posvacunales en cada grupo se ha utilizado la prueba de Wilcoxon para datos apareados. Para analizar las diferencias de respuesta entre el grupo de niños con enfermedad renal y el control se ha utilizado el análisis de la variancia para medidas repetidas. Se han considerado como significativos valores de p inferiores a 0,05. El análisis estadístico de los datos se ha realizado con el paquete de programas estadísticos SPSS.

RESULTADOS

La media de edad de los niños incluidos en el estudio fue de $11 \pm 4,93$ años. La distribución por sexos fue de 90 (60%) niños y 60 (40%) niñas. El 87,3% de los niños duplicaron los títulos de anticuerpos al mes de la inmunización. En la **tabla 1** se indican las características demográficas y las concentraciones medias de anticuerpos IgG específicos antes y un mes después de la vacunación en los tres grupos estudiados. No se observaron diferencias significativas en cuanto a la duplicación de los títulos de anticuerpos al mes de la vacunación entre los tres grupos (87,6% en el grupo 1, 86,5% en el grupo 2 y 86,5% en el grupo 3; p = 0,858 grupo 1 frente al grupo 2; p = 0,977 grupo 2 frente al grupo 3).

Se consideró que había existido respuesta vacunal si los títulos de anticuerpos específicos después de la inmunización fueron iguales o superiores a 387,6 U/ml (valor calculado según el criterio que se describe en el apartado Material y métodos). El porcentaje de niños que respondieron a la vacuna, según este punto de corte, fue similar entre el grupo 1 y 2 (90,3 y 91,9%, respectivamente; p = 0,768), y ligeramente inferior en el grupo 3 (84,3%; p = 0,288). Al considerar como criterio de respuesta incrementos de los títulos de anticuerpos entre las concentraciones pre y posvacunales iguales o superiores a este valor se observó un porcentaje de respondedores

TABLA 1. Características demográficas y concentraciones de anticuerpos IgG específicos

Variable	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	p (grupo 2 frente al 3)
Sexo n (%)				
Niños	71 (62,8)	19 (51,4)	34 (66,7)	
Niñas	42 (37,2)	18 (48,6)	17 (33,3)	0,147
Edad (media \pm DE)	11,5 \pm 5,2	10,86 \pm 4,1	10,8 \pm 5,4	0,925
Peso (media \pm DE)	40,1 \pm 17,9	42,5 \pm 19,3	36,8 \pm 17,4	0,178
Talla (media \pm DE)	140,2 \pm 24,9	144,4 \pm 21,8	134,1 \pm 24,6	0,051
IgG prevacunal (media \pm DE)	428,1 \pm 590,9	494,7 \pm 441,3	309,7 \pm 303,3	0,003
IgG posvacunal (media \pm DE)	1.641,3 \pm 1.515,7	1.809,8 \pm 1.578,9	1.343,7 \pm 1.168,7	0,101

a la vacuna del 77,9% en el grupo 1, del 78,4% en el grupo 2 y del 72,5% en el grupo 3 ($p = 0,949$ grupo 1 frente al grupo 2) ($p = 0,533$ grupo 2 frente al grupo 3).

El incremento de los títulos de anticuerpos fue estadísticamente significativo en los tres grupos ($p < 0,0001$), no observándose diferencias según el grupo al que pertenecieran los niños vacunados (enfermos frente a sanos) ($p = 0,525$).

En la **tabla 2** se indican las concentraciones de anticuerpos IgG específicos pre y posvacunales alcanzadas según el tipo de enfermedad renal en los pacientes del grupo 3. En todos los subgrupos se evidenció un incremento significativo de los títulos de anticuerpos después de la inmunización, aunque en los niños con trasplante renal y en los sometidos a hemodiálisis la respuesta fue menor.

DISCUSIÓN

La vacuna antineumocócica es una de las vacunas menos utilizadas; se estima que en los EE.UU., país donde su uso está más generalizado, sólo se administra al 30% de los pacientes en los que está indicada¹⁶. En pediatría estas cifras son aún más bajas, debido a la baja eficacia de la vacuna de polisacáridos en niños menores de 2 años y a la escasez de estudios realizados en población de riesgo.

Los resultados de este estudio confirman la inmunogenicidad de la vacuna en un grupo de riesgo de enfermedad neumocócica: los niños con insuficiencia renal crónica, con síndrome nefrótico, los sometidos a trasplante renal y los que reciben hemodiálisis, en los que se observan respuestas similares a las obtenidas en un grupo control de niños sanos. El 86,5% de los niños duplicaron los títulos de anticuerpos al mes de su administración y, en función del criterio de respuesta adoptado en este estudio¹⁵, el 72,5% respondieron a la vacuna. Estos resultados son superponibles a los publicados por otros autores. Así, Spika et al observaron una buena respuesta a la vacuna en niños con síndrome nefrótico, con incrementos superiores en los títulos de anticuerpos en los niños que no recibían tratamiento con corticoides en el momento de la inmunización¹³. En un estudio similar, Fikring et al observaron que los pacientes con síndrome nefrótico tenían una buena respuesta a la vacuna, independientemente del grado de actividad de la enfermedad y del tratamiento con corticoides, aunque las cifras de anticuerpos alcanzadas eran inferiores a las de los niños sanos¹⁷. En nuestro caso este aspecto no ha podido ser evaluado ya que la corticoterapia a dosis inmunodepresoras se consideró un criterio de exclusión para la inmunización, si bien no existe contraindicación para su administración al ser una vacuna inactivada, así como tampoco lo son, por el mismo motivo expuesto, la administración reciente de inmunoglobulinas o de hemoderivados, el tratamiento inmunodepresor o el antecedente de infección neumocócica previa; la razón de haberse considerado como criterios de exclusión es el evitar posibles interferencias al cuanti-

TABLA 2. Concentraciones de anticuerpos IgG específicos pre y posvacunales según el tipo de enfermedad renal en la que la vacunación está indicada

Enfermedad renal (casos)	IgG prevacunal (media \pm DE) (U/ml)	IgG posvacunal (media \pm DE) (U/ml)	p
Hemodiálisis (6)	171,9 \pm 165,3	1.056,7 \pm 773	0,028
Trasplante renal (6)	240,7 \pm 189,5	876 \pm 457,8	0,028
Síndrome nefrótico (26)	324,2 \pm 278	1.461,4 \pm 1.223	< 0,0001
IRC (16)	324,2 \pm 395,4	1.353,1 \pm 1.300,6	< 0,0001

IRC: insuficiencia renal crónica.

ficar las concentraciones de anticuerpos inducidos por la vacuna. Un trabajo más reciente, realizado en niños con insuficiencia renal crónica ofrece resultados similares, con porcentajes de respuesta del 76 y del 61%, según el serogrupo de *S. pneumoniae* considerado (serogrupos 3 y 14, respectivamente)¹². Lee et al estudian la inmunogenicidad de la vacuna antineumocócica en tres grupos de niños con enfermedades de base consideradas como de riesgo para la infección neumocócica (esplenectomía, asma y síndrome nefrótico) y observan también un buen perfil de inmunogenicidad y seguridad de la vacuna, similar a la observada en un grupo comparable de niños sanos¹¹.

Los resultados de este estudio no pueden ser comparados directamente con los citados con anterioridad, en primer lugar porque el método de laboratorio empleado es diferente, y en segundo lugar porque el criterio de valoración de la respuesta que se ha utilizado es también distinto. En nuestro caso, la determinación de las concentraciones de IgG específicas se ha efectuado mediante una técnica de ELISA en la que la vacuna se ha utilizado como antígeno^{18,19}; el inconveniente de usar la vacuna es que los polisacáridos se unen débilmente a las superficies de plástico y se deben utilizar altas concentraciones con períodos de contacto más prolongados, pero tiene la ventaja de que al no estar conjugada con proteínas la respuesta detectada es específica de los polisacáridos¹⁵. La diferencia con el método estándar actual propuesto por la OMS²⁰ consiste en que en este último se utiliza un suero de referencia formado por 10 serotipos de *S. pneumoniae*, y se mide la respuesta para cada uno de los serotipos de forma independiente; es el método usado actualmente para valorar la inmunogenicidad de las nuevas vacunas conjugadas en investigación.

Con respecto a la valoración de la respuesta vacunal no hay criterios uniformes. El incremento medio de las concentraciones de anticuerpos IgG específicos es un índice de respuesta, pero este valor no refleja el grado de protección. Al no existir marcadores biológicos de correlación con la protección, se han utilizado diferentes criterios: cifras de anticuerpos a una concentración determinada, medidas por radioinmunoanálisis^{12-14,21}, duplicación del título de anticuerpos con respecto al

prevacunal¹⁴, etc. El primer parámetro puede inducir a error, ya que una respuesta inmune normal no es sinónimo de protección. La utilización del criterio de duplicación del título de anticuerpos ofrece la ventaja que permite comparaciones con valores obtenidos en otros laboratorios, al no depender del tipo de unidades usadas para la medición; sin embargo, debe tenerse en cuenta que no es lo mismo una duplicación de títulos bajos que de títulos altos²². Por esto, consideramos que el criterio utilizado en este estudio refleja con mayor precisión la respuesta a la vacuna, ya que no está influenciado por las concentraciones de anticuerpos prevacunales.

Los resultados de este estudio indican que la vacuna antineumocócica de 23 polisacáridos es inmunógena en niños mayores de 2 años con insuficiencia renal crónica o síndrome nefrótico, por lo que hay que destacar la necesidad de aumentar la cobertura vacunal en este grupo de enfermos de alto riesgo de enfermedad neumocócica invasiva. Linnemann et al²³ observaron un descenso significativo de la incidencia de estas enfermedades en adultos con insuficiencia renal crónica tras la puesta en marcha de un programa de inmunización hospitalario iniciado en 1978 (tasa de 28,4 infecciones por 1.000 pacientes-año antes del inicio del programa en enfermos con trasplante renal frente a 2,3 por 1.000 pacientes-año después de su implementación).

Actualmente, estamos estudiando la persistencia en el tiempo de los títulos de anticuerpos alcanzados y la necesidad de revacunación en estos pacientes. Algunos autores han observado concentraciones elevadas al año de la inmunización, independientemente del tipo de enfermedad renal¹², y se especula sobre los intervalos más idóneos para la revacunación²³.

Sin embargo, el futuro de la vacunación antineumocócica está en las vacunas conjugadas, que ofrecen la ventaja de inducir una respuesta dependiente del timo con producción de células T colaboradoras y células B que confieren memoria inmunológica³. Los resultados observados en los ensayos clínicos permiten afirmar que su comercialización está cercana³.

BIBLIOGRAFÍA

- Moulin F, Armand-Lefèvre L, Le Thomas I, Comeau A, Raymond J, Gendrel D. Epidemiologie de la colonisation nasopharyngée par *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae* dans une collectivité fermée de jeunes enfants. Arch Pédiatr 1999; 6 (Supl 3): 620-624.
- CDC. Prevention of pneumococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR 1997; 46: 1-24.
- Campins M. Vacunas antineumocócicas. En: Campins M, Moraga FA, editores. Vacunas 1998. Barcelona: Prous Science, 1998.
- Shapiro ED, Clemens JD. A controlled evaluation of the protective efficacy of pneumococcal vaccine for patients at high risk of pneumococcal infections. Ann Intern Med 1984; 101: 325-330.
- Simberkoff MS, Cross AP, Al-Ibrahim M, Balthch AL, Geiseler PJ, Nadler J et al. Efficacy of pneumococcal vaccine in high-risk patients: results of a Veterans Administration cooperative study. N Engl J Med 1986; 315: 1318-1327.
- Forrester HL, Jahnigen DW, LaForce FM. Inefficacy of pneumococcal vaccine in a high-risk population. Am J Med 1987; 83: 425-430.
- Shapiro ED, Berg AT, Austrian R, Schroeder D, Parcels V, Margolis A et al. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. N Engl J Med 1991; 325: 1453-1460.
- Farr BM, Johnston BL, Cobb DK et al. Preventing pneumococcal bacteremia in patients at risk: results of a matched case-control study. Arch Intern Med 1995; 155: 2336-2340.
- Fine MJ, Smith MA, Carson CA, Meffe F, Stanley SS, Weissfeld LA et al. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults. Arch Intern Med 1994; 154: 2666-2677.
- Wilfert CM, Katz SL. Etiology of bacterial sepsis in nephrotic children: 1963-1967. Pediatrics 1968; 42: 840.
- Lee HJ, Kang JH, Henrichsen J, Konradsen HB, Jang SH, Shin HY et al. Immunogenicity and safety of a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in healthy children and in children at increased risk of pneumococcal infection. Vaccine 1995; 13: 1533-1538.
- Furth SL, Neu AM, Case B, Lederma HM, Steinhoff M, Fivush B. Pneumococcal polysaccharide vaccine in children with chronic renal disease: a prospective study of antibody response and duration. J Pediatr 1996; 128: 99-101.
- Spika JS, Halsey NA, Fish AJ, Lum GM, Lauer BA, Schiffman G et al. Serum antibody response to pneumococcal vaccine in children with nephrotic syndrome. Pediatrics 1982; 69: 219-223.
- Landesman SH, Schiffman G. Assessment of the antibody response to pneumococcal vaccine in high-risk populations. Rev Infect Dis 1981; 3 (Supl): 184-196.
- 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.
- CDC. Pneumococcal and influenza vaccination levels among adults > 65 years -United States, 1994. MMWR 1997; 45: 853-859.
- Fikrig SM, Schiffman G, Phillip JC, Moel DI. Antibody response to capsular polysaccharide vaccine of *Streptococcus pneumoniae* in patients with nephrotic syndrome. J Infect Dis 1978; 137: 818-821.
- Siber GR, Priehs C, Madone DW. Standardization of antibody assays for measuring response to pneumococcal infection and immunization. Pediatr Infect Dis J 1989; 8: S84-S91.
- Mascart-Lemone F, Gerard M, Libin M, Crusiaux A, Franchioly P, Lambrechts A et al. Differential effect of human immunodeficiency virus infection on the IgA and IgG antibody responses to pneumococcal vaccine. J Infect Dis 1995; 172: 1253-1260.
- Frasch C, Goldblatt D, Carlone G. Summary of the proceedings of the WHO Workshop on Pneumococcal ELISA Standardization. Atlanta: CDC, 1996.
- Shurin PA, Rehmus JM, Johnson CE, Marchant CD, Carlin SA, Super DM et al. Bacterial polysaccharide immune globulin for prophylaxis of acute otitis media in high-risk children. J Pediatr 1993; 123: 801-810.
- Wasserman RL. Antibody deficiency: IgG subclass deficiency and vaccine nonresponder states. Pediatr Infect Dis 1990; 9: 424-433.
- Linnemann CC, First MR, Schiffman G. Revaccination of renal transplant and hemodialysis recipients with pneumococcal vaccine. Arch Intern Med 1986; 146: 1554-1556.