

Efectos adversos de la inmunización de neumococo tridecavalente

Adverse effects of immunization of tridecavalent pneumococcus

Patricia Paredes Lascano¹ <https://orcid.org/0000-0002-1029-9558>, Ruth Aurelia Mejía Ortiz² <https://orcid.org/0000-0002-0420-9165>, Gregory Celis Rodríguez³ <https://orcid.org/0000-0002-7420-5928>, Gerardo Fernando Fernández Soto⁴ <https://orcid.org/0000-0002-0246-0380>, Leonardo Alejandro Bravo Paredes⁵ <https://orcid.org/0000-0002-4497-1680>

*Autor de Correspondencia: Patricia Paredes Lascano, e-mail: patypediatra68@gmail.com

¹Especialista en Pediatría y Perinatología, jefe del Servicio de Pediatría Hospital General Ambato. Universidad Técnica de Ambato, Ecuador

²Especialista en Pediatría. Médica Tratante del Servicio de Pediatría Hospital General Ambato. Universidad Técnica de Ambato, Ecuador

³Especialista en Terapia Intensiva, Epidemiólogo, Universidad Técnica de Ambato, Ecuador

⁴Pediatra-Imunólogo. Docente de la Carrera de Enfermería. Investigador del Proyecto "Estrategias de aprendizaje con pertinencia social para la prevención de enfermedades infantiles", Unidad Operativa de Investigación de la Facultad de Ciencias de la Salud, Dirección de Investigación y Desarrollo. Universidad Técnica de Ambato, Ecuador

⁵Médico General, Ecuador de Residentes del Servicio de Pediatría Hospital General Ambato.

Abstract

Invasive pneumococcal diseases have declined significantly in the countries that administer pneumococcal vaccines in the expanded immunization program, surveillance of adverse events is essential, because it maintains the confidence of the population. Objective: To describe the adverse reactions after the administration of the pneumococcal tridecavalent vaccine. Materials and methods: Cross-sectional descriptive study carried out in the pediatric consultation of the General Ambato Hospital, Ecuador, in the pediatric consultation, with a simple random sampling of 353 children, the record of suspicion of events attributable to vaccination or immunization of the National Pharmacovigilance Center of the Ministry of Public Health of Ecuador. Results: The three main post-vaccination adverse reactions: fever 50.99%, localized reactions pain, edema and erythema at the site of administration of the vaccine 17.53% and hyporexia 4.81%, a statistically significant association of edema or pain at the site of administration of the vaccine with fever and hyporexia. Conclusions: the tridecavalent pneumococcal vaccine has a good safety profile with mild adverse effects and a significant percentage of children without complications.

Keywords: Adverse effects, immunization of tridecavalent pneumococcus, pneumococcal vaccine, events supposedly attributable to vaccination and immunization.

Resumen

Las enfermedades neumocócicas invasivas han disminuido significativamente en los países que administran las vacunas neumocócicas en el programa ampliado de inmunizaciones, la vigilancia de los eventos adversos es fundamental, porque mantiene la confianza de la población. Objetivo: Describir las reacciones adversas posterior a la administración de la vacuna neumocócica tridecavalente. Materiales y métodos: Estudio descriptivo transversal realizado en la consulta pediátrica del Hospital General Ambato, Ecuador, en la consulta pediátrica, con un muestreo aleatorio simple de 353 niños, se utilizó la ficha de registro de sospecha de eventos atribuibles a la vacunación o inmunización del Centro Nacional del Farmacovigilancia, del Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Resultados Las tres principales reacciones adversas postvacunación: fiebre 50,99%, reacciones localizadas dolor, edema y eritema en el sitio de la administración de la vacuna 17,53% e hiporexia 4,81%, se evidenció una asociación estadísticamente significativa del edema o dolor en el sitio de administración de la vacuna con la fiebre e hiporexia. Conclusiones: la vacuna neumocócica tridecavalente tiene un buen perfil de seguridad con los efectos adversos leves y un porcentaje importante de niños sin complicaciones.

Palabras clave: Efectos adversos, inmunización de neumococo tridecavalente, vacuna antineumococo, eventos supuestamente atribuibles a la vacunación e inmunización.

690

Introducción

El *Streptococcus pneumoniae* es un patógeno oportunista, extracelular y grampositivo, que coloniza la orofaringe de los niños en 27-65% y 10% de los adultos, la tasa de colonización aumenta desde el nacimiento hasta la edad de 1 a 2 años¹, se disemina por contigüidad a senos paranasales, trompa de Eustaquio, bronquios y alveolos, provocando enfermedades neumocócicas no invasivas: otitis, sinusitis y neumonía adquirida en la comunidad y enfermedades neumocócicas invasivas: neumonía complicada con empiema, meningitis, sepsis, artritis séptica o endocarditis²⁻⁴.

La enfermedad invasiva neumocócica representó un problema de salud pública importante en a nivel mundial antes de la introducción de la vacunación⁵⁻⁷, la vacuna conjugada antineumococo disminuyó las infecciones causadas por los serotipos de vacunas y el estado portador, explicando el efecto de protección de la población no vacunada (efecto rebaño) observado en grupos de mayor edad⁸⁻¹⁰. Un componente prioritario de las estrategias de inmunización es la vacunación segura, que incluye: garantizar la utilización de vacunas de calidad, la técnica de inyección adecuada, el mo-

nitoreo de los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación e inmunización (ESAVI), es decir, un cuadro clínico que tiene lugar después de la administración de una vacuna, que podría o no estar relacionado con ésta y que causa gran preocupación en la población. La Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria de Ecuador cuenta con un marco legal para la fármaco-vigilancia, para la investigación de los Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación e Inmunización ESAVI¹³. Las reacciones adversas más frecuentes son reacciones en el lugar de inyección: eritema, edema, fiebre, irritabilidad, disminución del apetito y aumento y/o disminución del sueño, que se consideran parte de la respuesta inmunitaria normal¹⁴. El objetivo de esta investigación es describir las reacciones adversas posteriores a la administración de la vacuna neumocócica tridecavalente.

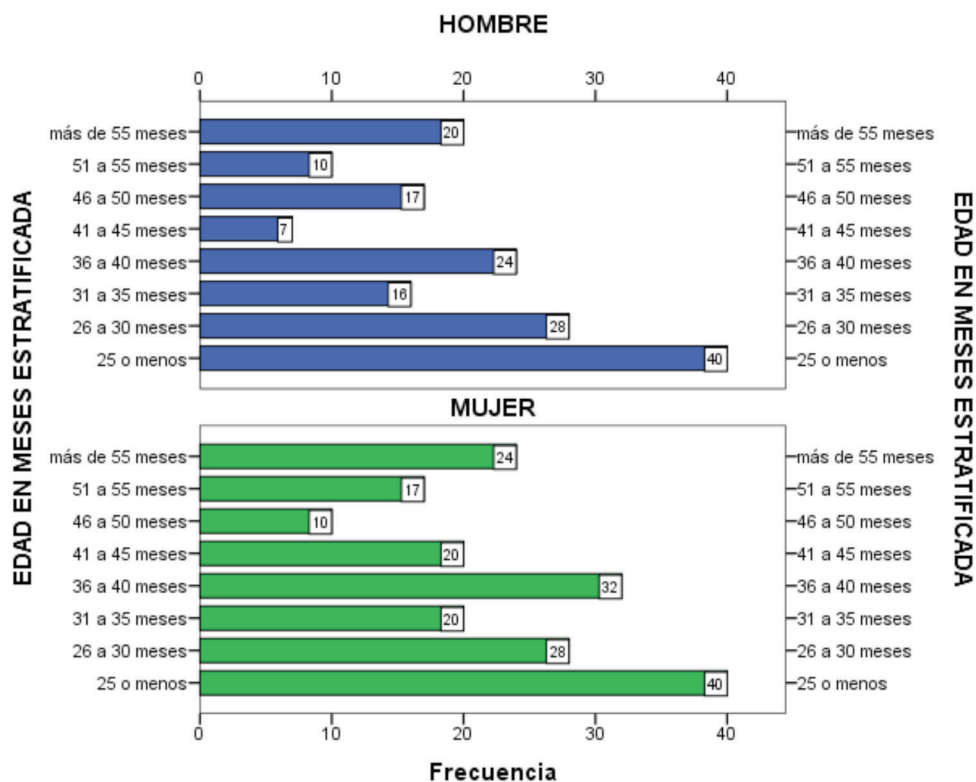
Materiales y métodos

Se realizó un estudio descriptivo, diseño transversal en el Hospital General Ambato en Ecuador, en la consulta pediátrica, donde se solicitó un consentimiento firmado a los padres o tutores, para participar en el registro de eventos adversos postvacunación, mediante muestreo aleatorio simple se seleccionó a 353 niños y niñas, entre los 2 a 5 años sin comorbilidades (descartando enfermedades intercurrentes), inmuni-

zados con monodosis de refuerzo de la Vacuna Neumococo Tridecavalente, la técnica de recolección de la información, se realizó a través de la ficha de registro de sospecha de eventos atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI) del Centro Nacional del Farmacovigilancia, del Ministerio de Salud Pública del Ecuador¹⁵, donde todos los eventos adversos graves sean estos esperados o inesperados, se deben notificar como máximo 48 horas después de conocido el evento; mientras que los no graves deberán ser notificados durante los 5 días posteriores de conocido el evento; por los profesionales de salud del Servicio de pediatría del Hospital General de Ambato.

Las variables registradas: datos personales del paciente: edad, sexo, peso, talla y dirección, información sobre el ESAVI: fecha del ESAVI, notificación del personal de salud y de la vacunación, descripción del ESAVI: presencia y tipo de evento adverso, duración, administración de medicación, estudios complementarios posterior al ESAVI. Los eventos adversos se clasificaron en leves (dolor, rubor, edema como locales y fiebre) y graves (convulsión febril, llanto persistente, anafilaxia, otros), requerimiento de consulta o de hospitalización, luego de conocer cualquier ESAVI, el trabajador de salud le informó a los padres o tutores que la inmunización es inocua, infundiéndoles confianza. Se seleccionaron los eventos relacionados con la vacuna: las reacciones adversas que resultan de la administración de vacuna con dosis normales

Tabla 1. Distribución según edad y sexo



y que están asociadas al efecto de la inmunización, como ejemplo: fiebre, dolor y tumefacción en el sitio de inyección del biológico, dolor muscular, artralgias, entre otros, se excluyeron los eventos coincidentes: sintomatología intercurrente relacionados con una patología no evidenciada al momento de colocarle la vacuna y los errores programáticos en la preparación, manejo o administración de la vacuna^{11,12}. Con la aprobación del comité de ética del Hospital General Ambato.

El análisis estadístico, se realizó con el uso del software estadístico (SPSS Statistics 20.0 para windows). La organización de los datos se efectuó mediante el uso de tablas, frecuencias absolutas, porcentajes, valores promedio \pm desviación estándar "D.S". Las asociaciones fueron establecidas mediante la prueba de chi cuadrado de Pearson, considerando significancia estadística una $p < 0.05$

Resultados

En el presente estudio la tasa vacunal fue de 353 pacientes en un año: 162 (45,95%) hombres y 191 (45,9%) mujeres; la edad mínima de 24 y máxima de 60 meses, una edad media de $37,5 \pm 12,02$ de desviación estándar. Tabla 1

Las tres principales reacciones adversas postvacunación fueron, fiebre con 90 casos (50,99%), seguido de 62 (17,53%) reacciones localizadas dolor, edema y eritema en el sitio de la administración de la vacuna y luego la hiporexia en 17 (4,81%) pacientes. Un total de 144 pacientes, el 40,79% sin reacciones adversas. Tabla 2

Tabla 2. Reacciones adversas post-vacunación		
Reacciones adversas	N	%
Localizadas		
Reacción local (dolor, edema, eritema)	62	17,53
Sistémicas		
Fiebre	90	25,49
Irritabilidad, malestar general	14	3,96
Somnolencia	4	1,13
Gastrointestinales		
Hiporexia	17	4,81
Diarrea	13	3,68
Vómito	3	0,84
Eventos raros		
Impétigo ampolloso	1	0,28
Convulsiones	1	0,28
Eritema multiforme	1	0,28
Sin reacciones adversas	144	40,79
Total	353	100%

TABLA 3. Edema o dolor en sitio de administración y fiebre					
		Fiebre		Total	
		si	no		
Edema_ dolor	si	N	22	40	62
		N esperado	15,8	46,2	62
		% dentro de fiebre	24,40%	15,20%	17,60%
	no	N	68	223	291
		n esperado	74,2	216,8	291
		% dentro de fiebre	75,60%	84,80%	82,40%
Total		N	90	263	353
		N esperado	90	263	353
		% dentro de fiebre	100,00%	100,00%	100,00%
		p			
Chi-cuadrado de Pearson		0,047			

En la relación entre edema o dolor en el sitio de administración de las vacunas y fiebre: existe una asociación estadísticamente significativa ($p < 0,05$), como se observa en la Tabla 3.

Tabla 4. Hiporexia, edema y dolor en el sitio de administración					
		Edema		Dolor	Total
		SI	NO		
Hiporexia	SI	N	9	8	17
		N esperado	3	14	17
		% dentro de edema, dolor	14,50%	2,70%	4,80%
	NO	N	53	283	336
		N esperado	59	277	336
		% dentro de edema, dolor	85,50%	97,30%	95,20%
Total		N	62	291	353
		n esperado	62	291	353
		% dentro de edema, dolor	100,00%	100,00%	100,00%
		p Valor			
Chi-cuadrado de Pearson		0,001			

En la relación entre hiporexia y el edema o dolor en el sitio de administración de la vacuna: existe una asociación estadísticamente significativa ($p < 0,05$). Tabla 4

Tabla 5. Hiporexia Vs Fiebre					
		Fiebre		Total	
		SI	NO		
Hiporexia	SI	N	7	10	17
		N esperado	4,3	12,7	17
		% dentro de fiebre	7,80%	3,80%	4,80%
	NO	N	83	253	336
		N esperado	85,7	250,3	336
		% dentro de fiebre	92,20%	96,20%	95,20%
Total		N	90	263	353
		N esperado	90	263	353
		% dentro de fiebre	100,00%	100,00%	100,00%
Chi-cuadrado de Pearson		p Valor		0,128	

En la relación entre hiporexia y fiebre: no existe una asociación estadísticamente significativa ($p: 0,128$). Tabla 5

Discusión

En el presente estudio la tasa vacunal fue de 353 pacientes en un año 45,95% hombres y 191 mujeres; con una edad media de 37,5 meses, a diferencia de la investigación realizada por Abbasi y col, realizada en el Centro de Salud Entrevías de Madrid, España, donde la cobertura vacunal fue de 201 niños en dos años, con una edad media de la población fue de 17 meses, con respecto al sexo hombre/mujer 50%¹⁶.

En la investigación actual la principal reacción adversa postvacunal fue fiebre en 50,99%, a diferencia del Comité Nacional de Infectología de Argentina, que establece la fiebre, irritabilidad, disminución del apetito en menos del 10 % de los niños vacunados¹⁷, las reacciones localizadas dolor, edema y eritema en el sitio de la administración de la vacuna en 17,53% y luego la hiporexia en 14,81%, en forma similar el

trabajo de investigación de Fortanier y col., establecieron que las reacciones locales leves (enrojecimiento, edema), fiebre y dolor son las más frecuentes, las reacciones locales y los eventos adversos graves considerados causalmente relacionados con la vacunación fueron poco frecuentes¹⁸, también de igual forma la Secretaría de Salud de México plantea que los eventos locales se presentan en las primeras 48 horas después de la vacunación; en general alrededor de la mitad de los niños presentan: enrojecimiento o mayor sensibilidad en el lugar donde se aplicó la inyección¹⁹, a diferencia de la Asociación Española de Pediatría 2108, que registra un mayor número de reacciones localizadas en 35-50 % de los niños dolor, eritema, induración y tumefacción, la fiebre, irritabilidad, disminución del apetito y aumento o disminución del sueño, tras la primovacuna²⁰ y también el Manual de vacunación segura: vigilancia de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización de Argentina el 30% de los niños presentan eritema, induración, dolor que son leves y se resuelven en menos de 48 horas²¹.

El perfil de seguridad de las vacunas neumocócicas una década después de la implementación a gran escala es muy seguro, las reacciones locales y las reacciones sistémicas son leves, como fiebre, irritabilidad, disminución del apetito, aumento o disminución del sueño generalmente tiene una duración de 1 o 2 días²². Además del beneficio de su aplicación, es importante la seguridad y los menores efectos colaterales; se ha realizado diversos estudios comparativos en Italia con otras vacunas conjugadas, evaluando la inmunogenicidad y seguridad, sin encontrar mayores diferencias en las reacciones adversas²³⁻²⁵, hasta tres días después de la aplicación, en forma similar a la investigación actual, observándose un rango similar de seguridad y de efectos colaterales 48-72 horas luego de su aplicación^{26,27}.

La neumocócica tridecavalente por su composición y por ser una vacuna inactivada, se recomienda la administración en todos los pacientes, inclusive en inmunodeprimidos, además puede ser administrada como dosis única, induciendo una respuesta inmune mediada por linfocitos B y otra dependiente de linfocito T, lo que contribuye al desarrollo de la memoria inmune a largo plazo, reduciendo las infecciones por neumococo²⁸.

Las vacunas antineumocócicas han demostrado seguridad y eficacia en varios ensayos clínicos, por esta razón, la vigilancia de los eventos adversos posteriores a la inmunización, debe ser parte de los programas de inmunizaciones porque ayuda a mantener la confianza de la población en el programa. Las vacunas antineumocócicas han demostrado seguridad y eficacia en varios ensayos clínicos^{29,30}.

Conclusiones

En la investigación actual la tasa vacunal fue de 353 pacientes en un año, los eventos adversos asociados con la vacuna tridecavalente varían según el número de dosis y la edad, se encontró una distribución heterogénea del género y que la mayoría corresponde a niños y niñas de 25 meses, los

eventos locales se presentan en las primeras 48-72 horas después de la vacunación; las tres principales reacciones adversas postvacunales son fiebre, reacciones localizadas dolor, edema y eritema en el sitio de la administración e hiporexia, se observó reacciones poco comunes como eritema multiforme, impétigo ampolloso y no se presentaron reacciones raras.

El perfil de seguridad de las vacunas neumocócicas una década después de la implementación a gran escala es muy seguro, las reacciones locales y las reacciones sistémicas son leves, con una duración de 1 o 2 días

Conflicto de Intereses: No existe conflicto de interés de parte de ninguno de los autores de esta investigación.

Referencias

1. Benton AH, Marquart ME. El papel de los factores de virulencia neumocócica en ocular Enfermedades infecciosas. Perspectiva interdisciplinaria Infect Dis. 2018; 2525173. doi: 10.1155 / 2018/2525173.
2. Brooks, L., & Mias, G. I. Streptococcus pneumoniae's Virulence and Host Immunity: Aging, Diagnostics, and Prevention. *Frontiers in immunology*. 2018; 9:1366. doi:10.3389/fimmu.2018.01366
3. Koliou, M. G., Andreou, K., Lamnisis, D., Lavranos, G., Iakovides, P., Economou, C., & Soteriades, E. S. (2018). Risk factors for carriage of Streptococcus pneumoniae in children. *BMC pediatrics*. 2018;18(1):144. doi:10.1186/s12887-018-1119-6
4. Federico Javier Ortiz-Ibarra, Antonio Luévanos-Velázquez, Napoleón González Saldaña, Jesús Reyna-Figueroa, Enrique Chacón Cruz, et al. Consenso de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica (AMIP) sobre el impacto de la vacunación en la disminución de la carga de enfermedad neumocócica en México, 2018. *Rev Latin Infect Pediatr* 2018; 31 (2): 62-75
5. De Antonio R, Amador S, Bunge EM, Eeuwijk J, Prado-Cohrs D, Nieto Guevara J, Rubio MDP, Ortega-Barria E. Vaccination herd effect experience in Latin America: a systematic literature review. *Hum Vaccin Immunother*. 2019;15(1):49-71. doi:10.1080/21645515.2018.1514225.
6. Ghosh, S., Mukundan, S., Zelewski, S., & Khan, M. N. (2018). Role of Inflammatory Risk Factors in the Pathogenesis of Streptococcus pneumoniae. *Frontiers in immunology*, 9, 2275. doi:10.3389/fimmu.2018.02275
7. De Oliveira LH, Camacho LAB, Coutinho ESF, Martinez-Silveira MS, Carvalho AF, Ruiz-Matus C, et al. (2016) Impact and Effectiveness of 10 and 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccines on Hospitalization and Mortality in Children Aged Less than 5 Years in Latin American Countries: A Systematic Review. *PLoS ONE*. 2016;11(12): e0166736. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166736>
8. Balsells E, Guillot L, Nair H, Kyaw MH. Serotype distribution of Streptococcus pneumoniae causing invasive disease in children in the post-PCV era: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2017; 12(5): e0177113.
9. Pomat WS, van den Biggelaar AHJ, Wana S, Greenhill AR, Ford R, Orami T, Passey M, Jacoby P, Kirkham LA, Lehmann D, Richmond PC; 10v13v PCV trial team. Safety and immunogenicity of pneumococcal conjugate vaccines in a high-risk population: a randomised controlled trial of 10-valent and 13-valent PCV in Papua New Guinean infants. *Clin Infect Dis*. 2018, 3. doi: 10.1093/cid/ciy743. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30184183.

10. Weiser JN, Ferreira DM, Paton JC. Streptococcus pneumoniae: transmission, colonization and invasion. *Nat Rev Microbiol*. 2018;16(6):355-367.
11. Pomat WS, van den Biggelaar AHJ, Wana S, Greenhill AR, Ford R, Orami T, Passey M, Jacoby P, Kirkham LA, Lehmann D, Richmond PC; 10v13v PCV trial team. Safety and immunogenicity of pneumococcal conjugate vaccines in a high-risk population: a randomised controlled trial of 10-valent and 13-valent PCV in Papua New Guinean infants. *Clin Infect Dis*. 2018 Sep 3. doi: 10.1093/cid/ciy743. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30184183.
12. RODRIGUEZ, Andrea et al. Seguimiento de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación e inmunización (ESAVI) graves notificados al Ministerio de Salud Pública entre 2010 y 2014. *Rev. Méd. Urug*. 2017;33(1):100-127.
13. Evaluación de la Estrategia Nacional de Inmunizaciones Ecuador 2017. Ministerio de Salud Pública del Ecuador (MSP) Secretaría Nacional de Planificación y Desarrollo (Senplades) Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) Representación en Ecuador de la Organización Panamericana de la Salud® Ministerio de Salud, Secretaría Nacional de Planificación y Desarrollo, Organización Panamericana de la Salud, abril 2017
14. Dra. Alejandra Gaiano Coordinación General Dra. Nathalia Katz Coordinación Científica Dr. Cristián Biscayart Lic. Analía Aquino Dra. Sandra Sagradini Asesoría Científica Dra. María Eugenia Pérez Cárraga Coordinación Vacunación Segura Contadora María Laura Hernández Logística y distribución Introducción de la vacuna conjugada contra neumococo al Calendario Nacional de Inmunizaciones de la República Argentina Lineamientos Técnicos Argentina 2011.
15. Instructivo externo de reporte de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI) por el Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI) al Centro Nacional del Farmacovigilancia (CNFV). Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria de Ecuador. Ministerio de Salud Pública. https://www.controlsanitario.gob.ec/wp-content/uploads/downloads/2017/08/IE-B.5.1.8-MB-01_externo_ESAVIS_socializacion.pdf
16. Abbasi Pérez A, Aparicio Rodrigo M, Ochoa Sangrador C. Repercusión de la desfinanciación de la vacuna antineumocócica en una población con recursos bajos. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2017; 19 (76):329-336.
17. Comité Nacional de Infectología. Actualización sobre vacunas: recomendaciones de 2018. *Arch Argent Pediatr* 2019;117 (2):S37-S119.
18. Fortanier AC, Venekamp RP, Boonacker CW, Hak E, Schilder AG, Sanders EA, Damoiseaux RA. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 28;5:CD001480. doi: 10.1002/14651858.CD001480.pub5. PubMed PMID: 31135969;
19. Manual de Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización Primera edición, junio 2014. Secretaría de Salud Francisco de P. Miranda, México, D.F
20. Manual de vacunas en línea de la Asociación Española de Pediatría 2108. Comité Asesor de Vacunas de la AEP- (<https://vacunasaep.org>)
21. Lineamientos técnicos manual del vacunador, vacunación contra neumococo. Estrategia Argentina 2017-2018. http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000947cnt-Lineamientos_neumo_adultos_WEB.pdf
22. Pittet LF, Posfay-Barbe KM. Pneumococcal vaccines for children: a global public health priority. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(5):25-36. doi:10.1111/j.1469-0691.2012.03938.x.
23. Trotta F, Rizzo C, Santuccio C, Bella A; Pharmacovigilance Study Group On Pneumococcal Vaccination In Children. Comparative safety evaluation of 7-valent and 13-valent pneumococcal vaccines in routine paediatric vaccinations in four Italian regions, 2009 to 2011. *Euro Surveill*. 2015;20(7):21-8. PubMed PMID: 25719964.
24. Paradiso PR. Advances in pneumococcal disease prevention: 13-valent pneumococcal conjugate vaccine for infants and children. *Clin Infect Dis*. 2011;52(10):1241-7. doi: 10.1093/cid/cir142. Review. PubMed PMID: 21507921.
25. Thompson A, Gurtman A, Patterson S, Juergens C, Laudat F, Emini EA, Gruber WC, Scott DA. Safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in infants and children: meta-analysis of 13 clinical trials in 9 countries. *Vaccine*. 2013 Oct 25;31(45):5289-95. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.08.025.
26. Togashi T, Okada K, Yamaji M, Thompson A, Gurtman A, Cutler M, Aizawa M, Gruber WC, Scott DA. Immunogenicity and Safety of a 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Given With DTaP Vaccine in Healthy Infants in Japan. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(10):1096-104. doi: 10.1097/INF.0000000000000819.
27. Odotola A, Ota MO, Ogundare EO, Antonio M, Owiafe P, Worwui A, Greenwood B, Alderson M, Traskine M, Verlant V, Dobbelaere K, Borys D. Reactogenicity, safety and immunogenicity of a protein-based pneumococcal vaccine in Gambian children aged 2-4 years: A phase II randomized study. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(2):393-402. doi: 10.1080/21645515.2015.1111496.
28. Hernández-Flórez D, González-Benítez R, Valor L. New recommendations for pneumococcal vaccination in patients with autoimmune and inflammatory diseases *Med Clin (Barc)*. 2017;148(4):181-183. doi: 10.1016/j.medcli.2016.10.007.
29. Papale, Rosa María Manual de buenas prácticas de farmacovigilancia edición latinoamérica / Rosa María Papale; Santiago Schiaffino. - 1a. ed. - Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Ediciones Farmacológicas, 2018. Archivo Digital: descarga y online ISBN 978-987-46704-2-7
30. Koul PA, Chaudhari S, Chokhani R, Christopher D, Dhar R, Doshi K, Ghoshal A, Luhadiya S K, Mahashur A, Mehta R, Nene A, Rahman M, Swarnakar R. Pneumococcal disease burden from an Indian perspective: Need for its prevention in pulmonology practice. *Lung India* 2019; 36:216-25