

# Vacuna conjugada neumocócica heptavalente: ¿luces y sombras?

MÁ. San José González<sup>a</sup>, P. Méndez Fernández<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Pediatra. Servicio Galego de Saúde. Servicio de Atención Primaria de Sarria. Lugo.

<sup>b</sup>Pediatra. Servicio Galego de Saúde. Servicio de Atención Primaria "Illas Canarias". Lugo.

---

Rev Pediatr Aten Primaria. 2008;10:467-88

Miguel Ángel San José González, miguel.san.jose.gonzalez@sergas.es

## Resumen

La vacuna antineumocócica conjugada heptavalente ha demostrado una alta eficacia, no solo al reducir la frecuencia de enfermedad neumocócica invasiva en niños, sino también en la disminución de resistencias a los antibióticos y de la colonización nasofaríngea, lo que repercute en grupos de más edad. La publicación de trabajos que muestran un aumento de los aislamientos de serotipos no vacunales, principalmente el 19A, aunque con un impacto sobre la enfermedad aún poco importante, arroja sombras en el mencionado panorama de éxito vacunal. Proponemos una revisión de la bibliografía reciente con el objetivo de ofrecer una visión actual tanto de la vacuna, como de las posibles controversias.

**Palabras clave:** Streptococcus pneumoniae, Pediatría, Vacuna conjugada neumocócica heptavalente.

## Abstract

The heptavalent pneumococcal conjugate vaccine has proved a high efficacy, not only to reduce the incidence of invasive pneumococcal disease in children, but also in the decrease of resistance to antibiotics and nasopharyngeal colonization, which affects older age groups. The publication of papers that show an increase of isolates of non-vaccine serotypes, mainly 19A, but with an impact on the disease still unimportant, casts shadows in the above picture of success vaccine. We propose a review of recent literature with the aim of providing an overview of both the current vaccine, as well as the potential disputes.

**Key words:** Streptococcus pneumoniae, Paediatrics, Heptavalent pneumococcal conjugate vaccine.

## Introducción

Hasta abril de 2007, 14 países habían incluido la vacuna antineumocócica con-

jugada heptavalente (VNP7v, Prevenar<sup>®</sup>, Wyeth Lederle) en sus programas de inmunización infantil, incluyendo EE. UU.,

---

Los autores declaran no presentar conflictos de intereses en relación con la preparación y publicación de este artículo.

Canadá, Reino Unido, Holanda y Australia<sup>1</sup>. En España, aunque solo está financiada en grupos de riesgo (excepto en algunas comunidades), desde su comercialización en junio de 2001, su implantación ha sido creciente y se estima que en los últimos años se han alcanzado coberturas cercanas al 50% en menores de 2 años<sup>2</sup>. En otros países ha demostrado una alta eficacia, no solo al reducir la frecuencia de enfermedad neumocócica invasiva en niños, sino también en la disminución de resistencias a los antibióticos y de la colonización nasofaríngea, lo que repercute en grupos de más edad<sup>3</sup>. En España, aunque no disponemos de datos globales, también ha sido eficaz.

La publicación de trabajos que muestran un aumento de los aislamientos de serotipos no vacunales, principalmente el 19A<sup>4,5</sup>, aunque sin afectar a las tasas globales de enfermedad, arroja sombras en el mencionado panorama de éxito de la vacuna VNP7v, tales como si puede llegar a influir en su efectividad o en las recomendaciones vigentes sobre la vacunación.

Proponemos una revisión de la bibliografía reciente con el objetivo de ofrecer una visión actual, tanto de la vacuna anti-neumocócica conjugada heptavalente, como de las posibles controversias esbozadas.

*Streptococcus pneumoniae* es una bacteria Gram-positiva de estructura compleja, con pared celular rodeada por una cápsula constituida por polisacáridos. Produce una amplia variedad de enfermedades, que abarcan desde infecciones localizadas de la vía aérea superior (incluyendo oídos y senos paranasales) hasta formas graves de enfermedad invasiva. Es uno de los gérmenes que con más frecuencia causa patología en la edad pediátrica, siendo, por ejemplo, uno de los principales responsables de otitis media, sinusitis y neumonía. Los diferentes polisacáridos capsulares permiten la clasificación de los neumococos en diferentes serotipos. Hay más de 90 serotipos, los cuales presentan discrepancias en cuanto a capacidad antigénica, poder de colonización, virulencia, características epidemiológicas y resistencias a los antibióticos. Para su clasificación se emplean números para diferenciar serotipos o grupos de serotipos (serogrupos). Los serogrupos incluyen varios serotipos antigénicamente similares, que se nombran por el número de grupo, seguido de una letra diferencial. Solo un pequeño conjunto de serogrupos/tipos (unos 20 en todas las edades y unos 13 en niños) es el responsable de la mayor parte de casos de enfermedad grave. Los serotipos más

frecuentes varían en función de la edad, el tiempo y la región geográfica<sup>6</sup>.

La enfermedad neumocócica invasora (ENI) se define por el aislamiento de neumococo en cualquier líquido corporal habitualmente estéril. Dentro de este cuadro se incluyen tanto la meningitis, como la neumonía con bacteriemia, la bacteriemia oculta (fiebre sin foco) o la sepsis.

El único reservorio del neumococo es el hombre y habitualmente coloniza las vías respiratorias altas, especialmente de niños y adolescentes. Las tasas de prevalencia de portadores son altas en niños en edad preescolar (del 38 al 60%) y disminuyen con la edad<sup>7</sup>. La tasa de colonización en los adultos está estrechamente asociada a la convivencia con niños. Se transmite de persona a persona a través de las secreciones. Hay una serie de condiciones o patologías que predisponen a la infección neumocócica grave (tabla I). El interés por este patógeno no solo radi-

ca en la frecuencia con que origina enfermedad, sino también en la presencia de resistencias a los antibióticos (penicilinas, cefalosporinas, trimetoprim-sulfametoxazol, macrólidos y quinolonas). En la carga global de enfermedad influyen principalmente la edad (mayor en menores de 2 años y en ancianos) y el nivel de desarrollo económico (más frecuente en países en vías de desarrollo). A nivel mundial, en 2005 se calculó que el neumococo era responsable de 1,6 millones de muertes, de las cuales, cerca de 1 millón en niños menores de 5 años de edad<sup>6</sup>. La enfermedad neumocócica invasora se considera la causa de muerte prevenible por vacuna más frecuente en los niños menores de 5 años.

La respuesta inmune frente al neumococo se dirige frente a los antígenos polisacáridos capsulares, produciéndose anticuerpos serotipo-específicos. Las vacunas frente al *S. pneumoniae* se diseñan para cubrir los serotipos más frecuentemente

**Tabla I.** Factores de riesgo para la enfermedad neumocócica invasora en la infancia

- Edad (mayor riesgo en menores de 2 años).
- Raza (afroamericanos, indios de Alaska/América).
- Uso reciente de antibióticos.
- Asistencia a guardería.
- Exposición al humo de tabaco.
- Enfermedad crónica.
- Asplenia anatómica o funcional.
- Inmunodepresión (primaria o adquirida).

asociados con la enfermedad neumocócica invasora. Actualmente hay dos vacunas disponibles frente a este patógeno: la vacuna neumocócica polisacárida 23-valente (VNP23v) y la vacuna neumocócica conjugada heptavalente (VNP7v).

La vacuna polisacárida 23-valente cubre 23 serotipos, es útil a partir de los 2 años de edad, no influye en la colonización nasofaríngea y se recomienda en determinados grupos de riesgo.

### **La vacuna conjugada VNP7v**

La vacuna conjugada heptavalente contiene polisacáridos capsulares de 7 serotipos (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23 F) conjugados con la proteína diftérica CRM197. Está indicada para niños menores de 5 años pertenecientes a los grupos de riesgo y además se recomien-

da para los niños sanos menores de 2 años de edad (tabla II). Su efectividad está determinada por los serotipos de neumococo circulantes en cada región o zona geográfica. La composición de serotipos de esta vacuna se basa en los serotipos aislados con más frecuencia en Norteamérica<sup>8</sup>, de modo que cubre los serotipos causantes de más del 80% de los casos de enfermedad neumocócica invasora infantil en dicho país antes de la introducción de la citada vacuna<sup>6,8</sup>. El serotipo 6A no está incluido en la vacuna; pero está estrechamente relacionado con el 6B, de modo que se produce una protección adicional (aunque menor) por la vacuna<sup>6,8</sup>.

Aunque la fiabilidad de los estudios varía, la cobertura de serotipos por esta vacuna en niños, oscila desde el 40%

**Tabla II.** Recomendaciones para la administración de VNP7v

- Todos los niños menores de 2 años.
- Niños entre 2-5 años de edad con patología de riesgo (grupo financiado por el Sistema Nacional de Salud en España):
  - Hemoblobinopatías.
  - Asplenia anatómica o funcional.
  - Inmunodeficiencia congénita (incluido déficit del complemento), adquirida (VIH) o por tratamiento inmunosupresor (oncología y trasplantes).
  - Insuficiencia renal y síndrome nefrótico.
  - Diabetes mellitus.
  - Enfermedad crónica cardiaca (especialmente cardiopatías congénitas cianógenas).
  - Enfermedad pulmonar crónica (excluyendo el asma).
  - Fístulas del LCR (incluye implantes cocleares).
- Considerar en niños de 24-59 meses de edad que asisten a guarderías, padecen otitis media recurrente o pertenecen a grupos étnicos de riesgo (nativos de Alaska y descendientes de indios o afroamericanos).

en Asia hasta el 85% en Norteamérica y Oceanía, pasando por el 60% en África y Latinoamérica<sup>7</sup>. En Europa se citan coberturas del 70-85%<sup>9-11</sup>. A pesar de esta variabilidad se ha demostrado que gracias a la vacuna, disminuye la enfermedad neumocócica invasora en poblaciones indígenas con incidencias altas de enfermedad, aún con coberturas de serotipos cercanas al 50%<sup>7</sup>.

La vacuna VNP7v se presenta en jeringuillas precargadas y requiere una correcta cadena de frío a 2-8 °C. Se administra vía intramuscular en una o varias dosis en función de la edad a la que se administra la primera (tabla III). Puede pautarse junto con otras vacunas del calendario<sup>3</sup>. Se aconseja iniciar la vacunación antes de los 6 meses de edad. Aunque la pauta recomendada consta de 3 dosis en el primer año de

vida, seguidas de un refuerzo en el segundo año (pauta 3+1); algunos países han instaurado una pauta de 2 dosis en el primer año (2-4 meses) con un refuerzo a los 12-13 meses (pauta 2+1), y algunos solo 3 dosis, sin refuerzo (pauta 3+0)<sup>6,7</sup>. La pauta 2+1 produce un menor nivel de anticuerpos para algunos serotipos que la pauta 3+1; y la dosis de refuerzo puede ser importante para disminuir la colonización nasofaríngea. Hasta que estas pautas alternativas demuestren que no disminuyen la efectividad vacunal, hay que considerar a la pauta 3+1 como la más adecuada<sup>12</sup>.

**Eficacia.** Numerosos trabajos describen la alta eficacia (82-97%) de esta vacuna conjugada heptavalente frente a la enfermedad neumocócica invasora por serotipos incluidos en la vacuna<sup>3,13</sup>.

**Tabla III.** Pautas recomendadas para la administración de la vacuna VNP7v

Edad (meses)	Serie primaria	Dosis de recuerdo
2-6	3 dosis, con un intervalo entre ellas de 4-8 semanas	1 dosis a los 12-24 meses de edad
7-11	2 dosis, con un intervalo de 4-8 semanas	1 dosis a los 12-24 meses de edad
12-23	2 dosis, con un intervalo de 4-8 semanas	No
24-59 con patología de riesgo	2 dosis, con un intervalo de 8 semanas	No
24-59 sanos	1 dosis	No

El beneficio frente a la neumonía neumocócica también es alto<sup>6,13</sup>; principalmente para la neumonía con bacteriemia, siendo menor la eficacia (alrededor del 22%) al considerar de modo global la neumonía con radiografía de tórax compatible con etiología bacteriana.

Con respecto a la otitis media aguda, los ensayos previos a la introducción de la vacuna muestran una escasa protección al considerar todos los casos de OMA (6-7%)<sup>3,14</sup>, de modo que no disminuye de modo importante ni el número de episodios, ni las otitis de repetición; aunque sí reduce en un 57% las otitis producidas por serotipos vacunales.

La vacuna incluye los serotipos responsables de más del 80% de los aislamientos con resistencias a los antibióticos<sup>6,15</sup>. La inmunización con VNP7v previene la colonización nasofaríngea con serotipos vacunales y la transmisión de dichas cepas; sobre todo en niños que asisten a guardería (aunque la tasa global de portadores de neumococo no se modifica, por el reemplazo a nivel nasofaríngeo de serotipos no vacunales). Ambos hechos, (la disminución de la colonización y de la transmisión) contribuyen a la inducción de inmunidad de grupo y a la disminución de la circulación de cepas resistentes a los antibióticos.

En Estados Unidos se ha registrado una disminución, en todos los grupos de edad, del 57% en los aislamientos de neumococos con resistencias a los antibióticos desde la introducción de esta vacuna; y del 80% en menores de 2 años<sup>6,15</sup>. Este beneficio se produjo por la marcada reducción en la enfermedad causada por serotipos vacunales, no solo en los menores de 5 años, sino también en los mayores por la comentada inmunidad de grupo.

**Seguridad.** En múltiples ensayos, la vacuna ha demostrado su seguridad y buena tolerancia. Tampoco se han detectado efectos adversos importantes tras su comercialización en los estudios de vigilancia epidemiológica<sup>6,13</sup>. Pueden producirse fiebre transitoria o efectos locales leves, con una prevalencia de hasta el 4,7%.

La vacuna VNP7v está registrada en más de 70 países y está incluida en el programa nacional de inmunización de varios países. En Europa, su implantación ha sido lenta, por razones económicas, pero sobre todo epidemiológicas, al no contar con sistemas de vigilancia adecuados para medir la carga real de la enfermedad<sup>16</sup>. En marzo de 2007, la OMS recomendó incluir la vacuna antineumocócica conjugada heptavalente de modo prioritario en los países desarrollados y como fuerte-

mente prioritario en los países en desarrollo<sup>6</sup>. También aconsejó instaurar un adecuado sistema de vigilancia epidemiológica, para monitorizar el impacto de la vacunación y los serotipos circulantes.

### **Impacto sobre la población (efectividad)**

Estados Unidos es uno de los pocos países con una buena vigilancia epidemiológica de la enfermedad neumocócica. Desde la introducción en el año 2000 de la vacuna en el calendario vacunal infantil estadounidense para los menores de 2 años, se ha observado una reducción considerable de la incidencia global de enfermedad neumocócica invasora en menores de esa edad, desde 188/100.000 en el año 2000, hasta 36/100.000 en el año 2005, lo que supone una disminución del 81%<sup>17</sup>. Si nos referimos a los serotipos vacunales, el beneficio es aún mayor (> 95%). La disminución en las tasas de ENI se observa no solo en los niños vacunados, sino también en adultos y niños mayores<sup>6</sup>; e incluso en menores de 2 meses de edad<sup>18</sup>. Se estima una disminución del 30-50% en población no vacunada (menores de 2 meses de edad, niños mayores de 5 años y en adultos) gracias al mencionado efecto de inmunidad indirecta o de grupo de la vacuna<sup>6,13</sup>.

En Estados Unidos se calculó una prevención de unos 29.599 casos de enfermedad invasora por serotipos vacunales en el año 2003, manteniéndose (o con un mínimo incremento) los causados por serotipos no vacunales (4.721), con respecto a las cifras previas a la vacunación en 1998/1999<sup>13</sup>.

En Canadá se recomendó la vacunación a inicios del 2002. Comparada con los datos previos de 1998-2001, la tasa de enfermedad neumocócica invasora en 2004 para serotipos vacunales en menores de 2 años descendió un 93%, manteniéndose sin cambios la originada por serotipos no vacunales<sup>13</sup>.

Los estudios de vigilancia epidemiológica de la otitis media aguda en la infancia, posteriores a la introducción de la vacuna VNP7v, revelan una efectividad en los niños vacunados del 10-50% frente a la otitis refractaria al tratamiento antibiótico, la otitis recurrente o como prevención de la colocación de tubos de drenaje timpánicos<sup>19</sup>. El análisis de los gérmenes aislados en los exudados óticos, en los años posteriores a la vacunación, muestra un descenso importante de los serotipos de neumococo incluidos en la vacuna, junto con el aumento de los serotipos no vacunales y de *H. influenzae* no tipable<sup>14,19</sup>.

## Reemplazo de serotipos

En cada comunidad hay múltiples poblaciones de *S. pneumoniae* a nivel nasofaríngeo (que son la suma de las cepas de los muchos individuos que las portan) con predominio de diferentes serotipos (en función de la edad y de la comunidad) y con distintos patrones de sensibilidad a los antibióticos. De modo natural se producen cambios en los serotipos, tanto geográfica, como temporalmente<sup>6</sup>. Así, por ejemplo, en Estados Unidos el serotipo 1 prácticamente desapareció en la segunda mitad del siglo XX; mientras que en Europa mantiene su presencia y en África se registran epidemias. En Corea, donde la vacunación es infrecuente, se han descrito picos en los aislamientos del serotipo 19A.

También se describen cambios en los serotipos desde que se inició la vacunación con VNP7v<sup>8</sup>. La disminución de los serotipos vacunales se acompaña de un aumento de serotipos no vacunales en los aislamientos, tanto de los portadores nasofaríngeos como de los enfermos; pero, en general, sin repercusión aún sobre la incidencia global de enfermedad invasiva<sup>6</sup>. Desde el año 2000 al 2005, en Estados Unidos, con coberturas vacunales altas (superiores al 80%), los casos de enfermedad invasora en niños menores de 5 años por serotipos relacionados con los vacunales, descendieron desde

5,8/100.000/año hasta 2,5; y los casos por serotipos no vacunales apenas se incrementaron desde 5,3/100.000/año en el 2000, hasta 6,2 en 2005<sup>23</sup>. Este leve incremento en la frecuencia de aislamientos de serotipos no vacunales con respecto a los años previos al inicio de la vacunación, no solo se ha detectado en niños norteamericanos, sino también en adultos<sup>5,20</sup>. De las cepas implicadas, el serotipo 19A es uno de los más frecuentes<sup>20</sup>. Dichas cepas no vacunales son, en general, sensibles a los antibióticos<sup>20,21</sup>; pero en algunos casos se han detectado resistencias, e incluso multirresistencias, sobre todo para el citado serotipo 19A<sup>22</sup>.

Aunque, como hemos mencionado, este desplazamiento de serotipos no está afectando al descenso en la incidencia de enfermedad neumocócica invasora conseguido<sup>5,24,25</sup>, en algunos colectivos, como los nativos de Alaska, sí se ha observado un incremento en la frecuencia de enfermedad tras los primeros años de éxito vacunal<sup>26</sup>.

Los nativos de Alaska son una de las etnias que tienen mayor riesgo de enfermedad neumocócica invasora, de modo que la tasa de enfermedad invasora antes de la vacunación era de 403,2/100.000 en niños menores de 2 años (tres veces superior a la de niños de Alaska no nativos). La introducción



de la vacuna VNP7v en el año 2001 (con coberturas vacunales de más del 95% de los niños) consiguió disminuir su frecuencia hasta 134/100.000 en el año 2003. Sin embargo, se ha publicado un incremento de la enfermedad en los años 2004-2006 hasta 244,6/100.000, en niños nativos menores de 2 años<sup>26</sup>. En los niños de Alaska menores de 2 años no nativos, no cambiaron las tasas de enfermedad invasora en el periodo entre 2001-2003 y 2004-2006. El aumento en las tasas de los nativos de Alaska se explica por el cambio en los aislamientos: reducción del 96% en los serotipos vacunales, acompañada de un ascenso (especialmente en el periodo 2004-2006, de hasta el 140%) de los aislamientos de serotipos no vacunales (principalmente 19A, también 3, 6A y 7F), tanto en enfermos, como en portadores nasofaríngeos<sup>17</sup>. El predominio de la colonización nasofaríngea por serotipos no vacunales (con respecto a los vacunales) precedió al reemplazo por serotipos no vacunales como causa de enfermedad invasora<sup>26</sup>. La vigilancia de la colonización nasofaríngea por serotipos no vacunales puede informar sobre el riesgo de aumento de enfermedad por dichos serotipos<sup>1</sup>.

El *Streptococcus pneumoniae*, al igual que otros microorganismos, interactúa

con su medio ambiente y muestra una marcada capacidad de adaptación a la presión tanto inmunológica, como anti-biótica<sup>27</sup>. En los pasados 20 años, el neumococo aprendió a sobrevivir al uso de antibióticos gracias a mecanismos de resistencia mediados por recombinación genética. Del mismo modo, también se han desarrollado mecanismos de transformación capsular entre serotipos (ya descritos en la época previa al inicio de la vacunación) para eludir la respuesta inmune<sup>27</sup>. El incremento de los serotipos no vacunales (y especialmente el 19A) desde la introducción de la vacuna, puede explicarse, en parte por la expansión de los genotipos circulantes antes del uso de la vacuna, pero también por la aparición de nuevas cepas de neumococo surgidas por los citados mecanismos de cambio en los polisacáridos capsulares. En esta línea, se han documentado permutas de tipos vacunales a tipos no vacunales por transformación capsular de cepas del serotipo 4 (incluido en la vacuna) en serotipo 19A<sup>28</sup>. No obstante, los estudios de vigilancia epidemiológica señalan que, en la actualidad, este mecanismo de transformación capsular es poco frecuente<sup>27,29</sup>.

En las otitis media agudas sí se ha observado un cambio hacia serotipos no vacunales (por el momento con menos

resistencias antibióticas) y otros patógenos como *Haemophilus influenzae* no tipable<sup>14,19</sup>.

## Situación en España

Aunque el Sistema Nacional de Salud solo financia la vacuna conjugada frente a neumococo en menores de 2 años con patología de base considerada de riesgo para la enfermedad neumocócica invasora (excepto en algunas comunidades autónomas, que recientemente han incluido esta vacuna en sus calendarios); desde su comercialización en junio de 2001, la introducción de dicha vacuna en nuestro país ha sido progresivamente creciente y más aún, desde su inclusión en el año 2003 en el calendario vacunal de la Asociación Española de Pediatría<sup>2</sup>. Aunque no hay registros oficiales y con diferencias entre las comunidades autónomas, en función de las dosis vendidas, se calcula que casi el 30% de los niños menores de 5 años están completamente vacunados y el 40-50% de los nacidos en los años 2005-2006<sup>2,30</sup>.

En nuestro país la enfermedad neumocócica invasora no es una enfermedad de declaración obligatoria, por lo que no hay datos oficiales del Centro Nacional de Epidemiología, como ocurre con otras patologías<sup>2</sup>. Hay registros de algunas comunidades autónomas y

de algunos hospitales. El Instituto de Salud Carlos III recibe muestras de microbiología de múltiples hospitales españoles y proporciona datos de los serotipos aislados<sup>31,32</sup>. Las muestras se envían de modo voluntario, lo que explica que la representatividad de los datos sea heterogénea desde un punto de vista geográfico (mayor peso de Cataluña y Madrid, menor de Castilla-La Mancha y Extremadura).

## Datos previos a la introducción de la vacuna

### Enfermedad neumocócica invasora (ENI)

En España, en los años previos a la introducción de la vacuna, se citan incidencias de enfermedad neumocócica invasora para menores de 2 años entre 59,6-166 casos/100.000 niños, según diferentes comunidades autónomas<sup>11</sup>. La tasa de meningitis neumocócica oscila entre 7-13,87 casos/100.000 menores de 2 años<sup>11,33</sup>; siendo su incidencia mayor en menores de un año de edad (9-17,75/100.000).

En un reciente estudio se analizaron las muestras recibidas en una semana de febrero de 2004, desde 112 hospitales españoles (participando 147 en el estudio). Se aislaron 0,96 cepas de *S. pneumoniae*

por cada 100.000 habitantes, (siendo el 69% de las muestras de adultos). Con los datos recogidos en la citada semana y de modo global, se estima que el neumococo causa enfermedad (invasiva y no invasiva) en 34 pacientes/100.000 habitantes/año<sup>34</sup>.

### Serotipos más frecuentes

En las muestras enviadas de 1990 a 1999, referidas a menores de 14 años, los neumococos identificados pertenecían a un pequeño grupo de serotipos o de serotipos relacionados (serogrupos), de modo que en menores de 2 años de edad, el 80% de los aislamientos pertenecían a 8 serotipos/serogrupos; elevándose a 11 entre los 2-5 años de edad y a 16 serogrupos entre los 5-14 años<sup>31</sup>. Los grupos de serotipos 6, 14, 19 y 23 fueron los más frecuentes, sobre todo en los menores de 2 años y con predominio, entre ellos, del 19<sup>11,31</sup>. Los serotipos 1, 5 y 18 poco frecuentes en los pequeños, ganaban importancia a partir de los 2 años de edad. En los casos de meningitis, los más frecuentes fueron los serotipos 19F, 18C, 6B y 14<sup>33</sup>. Según estos datos, la cobertura de serotipos incluidos en la vacuna conjugada frente a neumococo, o de serotipos relacionados, en los años prevacunales, es del 78% en los aislamientos de menores de 5 años de edad, al-

canzando el 83% en los menores de 2 años<sup>11,31,32</sup>.

En estudio más reciente, ya citado (y referido solo a una semana del año 2004), de todas las cepas aisladas, a nivel nacional y en todas las edades, solo 22 serotipos representaban el 81% de la muestra; siendo los más frecuentes en niños (46,8%): 19F, 19A, 14 y 23F. Teniendo en cuenta todos los aislamientos, se estima que la cobertura de la vacuna heptavalente es del 40% en niños y considerando solo las muestras invasoras (sangre o LCR) del 61%<sup>34</sup>.

### Resistencia a los antibióticos

La tasa de resistencias del neumococo a la penicilina en España, una de las más altas de Europa, permaneció estable en la población infantil durante los años 1990-1999, mientras que la resistencia a eritromicina se incrementó<sup>31</sup>. Del total de aislamientos en menores de 14 años, en la citada década, un 61% de neumococos mostraron resistencia a la penicilina (la mayor parte resistencia intermedia) y un 35,2% a la eritromicina, siendo los menores de 2 años los que mayores porcentajes de resistencia presentaban. De las cepas con resistencia, el 85% pertenecían a los serotipos/serogrupos 6, 9, 14, 19 y 23<sup>31</sup>.

En los años 1997-2001 se registró una tendencia a la disminución con res-

pecto a la penicilina, manteniéndose los datos relativos a la eritromicina. Se aislaron un 47,5% de cepas con resistencia a la penicilina, tanto de adultos como de niños; y un 34,8% a eritromicina<sup>32</sup>. De las cepas resistentes a la penicilina, el 83% pertenecía a 5 serotipos: 6, 9, 14, 19 y 23; de modo que la vacuna incluye el 83% de los serotipos y grupos relacionados que muestran resistencia a la penicilina<sup>11,32</sup>.

### Datos sobre la vacuna en España

Tras la comercialización de la vacuna como ya se ha comentado no hay datos globales referidos a todo la nación. Los trabajos publicados se refieren a hospitales o a comunidades autónomas y muestran datos, a veces, contradictorios.

En el País Vasco y Navarra se han publicado disminuciones tanto de la incidencia de ENI, como de las resistencias antibióticas<sup>35</sup>. Con una estimación de coberturas vacunales con 4 dosis del 28-45% en 2003, se citan descensos en la incidencia de ENI, del 64,3% en menores de 12 meses de edad y del 39,7% en menores de 24 meses. También en el País Vasco y referidos únicamente a la bacteriemia oculta por neumococo en niños menores de 36 meses de edad con fiebre sin foco, se ha publicado un disminución del 57,5% en el periodo

2004-2005<sup>36</sup>. Los casos de bacteriemia oculta por serotipos incluidos en la vacuna descendieron un 79%, mientras que los causados por serotipos no vacunales se incrementaron escasamente, del 0,42 al 0,44%.

En la zona de salud de Tarrasa (Barcelona), entre los periodos 1999-2001 (prevacunal) y 2002-2004 (postvacunal), con coberturas vacunales estimadas en torno al 34%, apenas hubo cambios en la incidencia global de enfermedad neumocócica invasora en menores de 5 años de edad (de 96,9 casos/100.000 a 90,6 casos/100.000); pero sí en la meningitis neumocócica, que descendió un 68% en los citados periodos. La incidencia de empiema se incrementó de 3,4/100.000 a 8,5/100.000 (todos por serotipo 1). Se detectó un incremento en los casos por serotipos no vacunales del 21% al 43,7%. Los serotipos más frecuentes fueron: 1, 14, 19, 6A, 6B y 23F. La resistencia a la penicilina descendió en los periodos comparados, del 49 al 42%<sup>37</sup>.

En dos hospitales terciarios del sur de España, también con coberturas vacunales estimadas del 30% en su zona de influencia, analizaron sus datos entre los años 2002 y 2005 y tampoco detectaron disminución significativa en los casos de enfermedad neumocócica invasora en niños menores de 14 años. Los

casos por serotipos no vacunales se incrementan del 33 al 62%, siendo el serotipo 1 el más frecuente. También detectan un incremento en los casos de empiema, con el serotipo 1 como responsable del 51% de los mismos. En el análisis molecular, no encuentran ni cambios capsulares, ni nuevos clones en las cepas causantes de enfermedad<sup>38</sup>.

Una reciente publicación compara la evolución en Navarra de la enfermedad neumocócica invasora en menores de 5 años, del año 2000 al 2005<sup>30</sup>. Hay un descenso de serotipos vacunales del 69%, pero con un aumento del 36% de casos por serotipos no vacunales (principalmente el 19A). En conjunto, la incidencia global de ENI descendió un 12% (de 77/100.000 a 67/100.000). Este estudio refleja, además, un crecimiento de los casos de ENI entre los niños vacunados en el periodo de tiempo considerado (en este grupo los neumococos son de serotipos no vacunales) de modo que en los años 2004-2005, el 45% de los casos de enfermedad ha recibido alguna dosis de vacuna y el 35% una vacunación completa. El mismo grupo encuentra una eficacia de la vacuna del 88% para prevenir la enfermedad por serotipos vacunales, pero asociando un mayor riesgo estadístico para enfermar por serotipos no vacunales<sup>39</sup>.

En Galicia, según datos del sistema de información microbiológica de Galicia (SIMG), se registró una incidencia de enfermedad neumocócica invasiva, en los años 1998-2000, de 22,4 casos/100.000/año, en los menores de 5 años. En los años siguientes se incrementó hasta 38,6/100.000 (periodo 2004-2006)<sup>40</sup>. Estos datos, junto con los anteriormente mencionados para Navarra, han de ser adecuadamente valorados teniendo en cuenta la evolución en la práctica de hemocultivos, como más tarde comentaremos. En contraste con las cifras previas, destacar que en Galicia, la meningitis neumocócica en menores de 5 años descendió claramente, desde 6,8 casos/100.000 habitantes/año en el periodo 1998-2000, hasta 2,4 casos/100.000/año en los años 2004-2006.

Resistencias a los antibióticos. Las cepas invasoras aisladas en España, en los años 2001-2003 mostraron una disminución de la resistencia a la penicilina globalmente desde el 39,5% hasta el 33%; y en niños menores de 14 años, desde el 60,4% hasta el 41,2%, siendo este último descenso estadísticamente significativo<sup>41</sup>. El descenso en las resistencias coincide con la introducción de la vacuna conjugada y con una reducción del consumo de antibióticos. Otros estudios locales, en Barcelona y en As-

turias, también muestran esta tendencia al descenso en las resistencias<sup>37,42</sup>. En 2004, los datos recogidos desde 112 hospitales españoles en una semana, mostraron que un 42% de los aislamientos de neumococo (tanto invasivos, como no invasivos) tenían resistencia a la penicilina, sin diferencias entre diferentes zonas geográficas y con predominio, para las resistencias, de las muestras de origen nosocomial y las de niños menores de 15 años de edad<sup>34</sup>.

### Controversia: ¿Luces y sombras?

Algunos de los datos publicados en los últimos años se alejan del panorama de éxito que inicialmente se describió tras la introducción de la vacuna anti-neumocócica conjugada heptavalente. Sin embargo hemos de interpretarlos adecuadamente. La eficacia de la vacuna con respecto a los serotipos incluidos en la misma no tiene duda. Diversas circunstancias influyen al analizar la efectividad.

1. Población vacunada y magnitud de la muestra. Las conclusiones de muchos estudios tienen como referencia pequeñas zonas geográficas o áreas de salud dependientes de hospitales terciarios; siendo, a menudo, las coberturas vacunales estimadas a partir de las dosis vendidas. Como ya se ha mencionado,

pocos países han implementado un sistema de vigilancia epidemiológica para la enfermedad neumocócica como Estados Unidos. Con altas coberturas vacunales y referidos a amplios segmentos de población, sus datos tienen mayor peso para evaluar la efectividad vacunal o el posible reemplazo de serotipos, que aquellos derivados de muestras con las limitaciones mencionadas<sup>40, 43</sup>.

2. Edad. Dentro de la infancia, los niños menores de 2 años (y especialmente los menores de un año) son el grupo más vulnerable para la enfermedad neumocócica invasora. Las cifras de incidencia varían considerablemente en función de la edad considerada. Los serotipos prevalentes, como ya se ha mencionado, también cambian con la edad. A menudo los trabajos incluyen franjas de edad por encima de los 2 años, lo cual influye no solo en las cifras de prevalencia, sino también en la patología y en la distribución de los serotipos.

3. Vacuna y serotipos incluidos. A pesar del amplio número de serotipos de neumococos descritos, únicamente 11 serotipos o grupos de serotipos son responsables del 75% de los casos infantiles de enfermedad neumocócica invasora y de otitis media aguda en la mayor parte de países del mundo<sup>44</sup>. De estos, el serotipo

14 y los serogrupos 6 y 19 son los más frecuentes; seguidos por los serotipos 1 y 5 (que ganan importancia en niños mayores de 5 años de edad). Los serotipos presentes en la vacuna analizada cubren el 50-70% de los casos de enfermedad invasora en la infancia, en la mayor parte de poblaciones, incluso en países en desarrollo. No obstante hay variaciones en la cobertura que dependen, por un lado, de cambios geográficos y poblacionales, y por otro, repetimos una vez más, de la edad considerada. De modo que en una misma zona geográfica la cobertura puede ser alta para niños de 6-24 meses y descender de modo importante en niños menores de 6 meses o mayores de 5 años<sup>44</sup>.

Al indicar coberturas vacunales, con frecuencia se mencionan grupos de serotipos, pues se habían demostrado reacciones cruzadas entre algunos serotipos del mismo serogrupo<sup>45</sup>. Sin embargo, esta inmunidad cruzada es variable, tanto entre personas, como para los diferentes serotipos; desconociéndose su verdadero valor protector<sup>46</sup>. La prevalencia de los serotipos vacunales quizás ya fuera menor antes de la introducción de la vacuna. En Europa, se han citado coberturas casi del 80%, pero se incluían los serogrupos relacionados. La cobertura, teniendo en cuenta únicamente a los sero-

tipos incluidos, podría ser un 10-20% menor a la referida<sup>47</sup>. En esta línea, un reciente estudio, que analiza los datos de ENI infantil publicados en Europa entre 1992 y 2005, señala que la cobertura media en Europa para la vacuna VNP7v, teniendo en cuenta serotipos y serogrupos relacionados es del 75,32%; pero si la citada reactividad cruzada entre serotipos es incompleta, descendería, desde esa cifra, al 43,18%<sup>48</sup>.

4. Vacuna y edad. No hay duda sobre la eficacia de la vacuna con respecto a los serotipos frente a los que va dirigida. Los mayores porcentajes de serotipos incluidos se alcanzan en menores de 2 años. Por tanto, al analizar los datos publicados es muy importante considerar los grupos de edad. La eficacia de esta vacuna es máxima en menores de 2 años, decae entre los 2 y los 5 años, y a partir de esta edad, aunque útil gracias al comentado efecto de inmunidad de grupo, su impacto es menor.

5. Variaciones entre diferentes zonas geográficas en la incidencia de enfermedad neumocócica invasora. Las incidencias de enfermedad invasora publicadas en Europa son, en general, inferiores a las de Norteamérica. Dentro de la enfermedad neumocócica invasora, las formas clínicas más frecuentes son la bacteriemia sin foco y la neumonía con bacterie-

mia, seguidas por las meningitis. Las discrepancias entre países desarrollados es muy probable que no sean reales y se explicarían por varios motivos. Influyen el tipo de estudio realizado (los estudios prospectivos aportan cifras mayores de casos que los retrospectivos), la ausencia de grupos étnicos de riesgo en Europa (la enfermedad invasora es más frecuente en indios nativos de Alaska e indios americanos) y los distintos protocolos de práctica clínica para solicitar hemocultivos en los niños con fiebre sin foco, o con neumonía<sup>48-51</sup>.

Dos publicaciones, una que analiza los estudios europeos relativos a la ENI infantil publicados entre 1992 y 2005<sup>48</sup> y otra que compara la incidencia de enfermedad invasora en Cataluña y en Estados Unidos<sup>51</sup> encuentran menores cifras de enfermedad invasora en Europa; pero similares en meningitis neumocócica entre Europa y Estados Unidos. En el trabajo catalán son también comparables las frecuencias de neumonía. Parece probable que los contrastes entre rutinas médicas, al solicitar hemocultivos, explicarían gran parte de las diferencias encontradas<sup>50,51</sup>. En este sentido, los incrementos de ENI registrados en Galicia (que contrastan con el descenso de meningitis neumocócica) desde 1998 hasta 2006, se asocian con una mayor solici-

tud de hemocultivos<sup>40</sup>. En Navarra, también se ha documentado un cambio en la vigilancia epidemiológica de la enfermedad neumocócica del año 2000 al 2005, de modo que se han recogido más hemocultivos en los últimos años<sup>2</sup>. Al comparar dos trabajos relativos a la misma comunidad que ofrecían datos discrepantes<sup>30,35</sup>, si se ofrecen los resultados corregidos en cuanto al número de hemocultivos recogidos por año, se demuestra una mayor reducción de la ENI en la infancia de la previamente reportada<sup>2</sup>.

6. Reemplazo de serotipos. El neumococo es capaz de intercambiar fragmentos de ADN con otras bacterias, permitiendo cambios en los polisacáridos capsulares o en genes que codifican resistencias a los antibióticos. Al ser un colonizador nasofaríngeo, las posibilidades de cambios ante presiones del ambiente aumentan<sup>27,46</sup>. Una vigilancia epidemiológica adecuada es esencial, no solo para definir adecuadamente cuál es la carga concreta de la enfermedad en una población determinada (y los serotipos que la originan), sino también para detectar cambios en la distribución de los serotipos o en la frecuencia de resistencias a los antibióticos.

El reemplazo por serotipos es posible y de hecho se ha documentado en algunos colectivos, como los niños indios



nativos de Alaska; sin embargo, la repercusión global de este hecho no empaña la disminución importante en el número de casos que se evitan con la vacunación<sup>52</sup> (eficacia superior al 95% frente a serotipos incluidos y para enfermedad invasora). La vigilancia epidemiológica de varias áreas geográficas en Estados Unidos, hasta el momento, no ha detectado que el hueco originado por la presión de la vacuna sobre los neumococos, esté siendo ocupado por los serotipos no vacunales<sup>23</sup>; aunque sí se observa un discreto incremento en la tasa de enfermedad invasora por dichos serotipos en niños menores de 5 años: desde 16,3/100.000 habitantes, en los años 1998-1999, hasta 19,9/100.000 en 2004<sup>20</sup>. Algunos trabajos en nuestro país también han detectado un aumento en los casos por serotipos no vacunales<sup>30,37</sup>; pero por el tipo de estudio y al estar referidos a zonas geográficas pequeñas, sus conclusiones han de ser valoradas con cautela<sup>53,54</sup>.

Llegados a este punto hay que reconocer que, a pesar del éxito de la vacuna VNP7v, la enfermedad neumocócica invasora sigue estando presente (aunque con incidencia claramente inferior a las de los años previos a la vacuna) y que en los últimos años se han acrecentado los casos por serotipos no vacunales, como

el 3, 19A, 22F y 33F<sup>27</sup>. Es prudente mantener unos adecuados niveles de precaución y de alerta epidemiológica mejorando los sistemas de vigilancia, tal como recomiendan diferentes organismos nacionales e internacionales<sup>6,55</sup>.

Se están ensayando nuevas vacunas que añaden protección frente a más serotipos. Las más avanzadas son las vacunas conjugadas 9-valentes, que añaden los serotipos 1 y 5; y las 10-valentes, que incluyen los anteriores y el serotipo 7F<sup>52</sup>. La vacuna 13-valente (que incluye el serotipo 19A) está aún en fase de desarrollo.

7. Vacuna y neumonías complicadas. En los últimos años, diferentes trabajos citan un aumento de los casos de neumonías complicadas con empiema paraneumónico<sup>37,38,56,57</sup>. Estos cambios no parecen atribuibles a la vacuna, sino a motivos diferentes y contrastan con los resultados de grandes estudios poblacionales relativos a la efectividad vacunal en neumonías. Un artículo reciente, a partir de la base de datos de ingresos hospitalarios en Estados Unidos, demuestra una reducción de los ingresos tanto por neumonía neumocócica, como por neumonía sin diagnóstico, en niños menores de 2 años (reducción del 65% y el 39% respectivamente) al comparar los periodos previo y posterior a la vacunación<sup>58</sup>. El beneficio también

se describió, aunque en menor medida, para niños de mayor edad y para adultos de 18 a 39 años. Con respecto al incremento en la frecuencia del empiema en la infancia, parecen influir varias circunstancias. Por un lado, son series hospitalarias (no se incluyen las neumonías tratadas en Atención Primaria), en niños con edades medias de 5 años, en los que están implicados los serotipos 1, 3, 5, 14 y 19A; siendo los serotipos 1 y 3 los más frecuentes y los únicos con significación estadística al comparar los casos de neumonía no complicados con los casos complicados con empiema<sup>44</sup>. Por otro pueden influir cambios epidemiológicos espontáneos. Ya en la década de los 90, se detectaron incrementos en esta complicación de las neumonías, tanto en el Reino Unido, como en España y en zonas de Estados Unidos por neumococos del serotipo 1<sup>38,57</sup>. Por último, la reciente incorporación de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) específica, que es mucho más sensible

que el cultivo, permite el diagnóstico de más empiemas como neumocócicos en los casos con cultivo negativo.

## Conclusiones

El éxito de la vacuna conjugada anti-neumocócica heptavalente frente a los serotipos incluidos, ha permitido reducir la carga de la enfermedad neumocócica y las resistencias a los antibióticos, no solo en la población infantil, sino también en adultos, gracias a un efecto de inmunidad de grupo. Los datos actuales aconsejan mantener las recomendaciones vigentes sobre esta vacuna.

Se han detectado incrementos en los aislamientos de serotipos no vacunales. El impacto que estos serotipos puedan tener sobre la enfermedad obliga a mejorar y mantener una adecuada vigilancia epidemiológica. La tipificación de los neumococos más frecuentes ayudará a decidir sobre la conveniencia de introducir vacunas con mayor amplitud de serotipos incluidos.

---

## Bibliografía

1. Galizia EP, Heath PT. Pneumococcal conjugate vaccines. A review. *Minerva Med.* 2007;98:131-43.
2. Berraola E, Herranz M, Clerigué N, Torroba L, Gil F, Gil-Setas A. Consideraciones sobre la infec-

ción neumocócica pediátrica en Navarra. *Rev Esp Quimioterap.* 2007;20:143-9.

3. Oosterhuis-Kafeja F, Beutels P, Van Damme P. Immunogenicity, efficacy, safety and effectiveness of pneumococcal conjugate vaccines (1998-2006). *Vaccine.* 2007;25:2194-212.

4. McGee L. The coming of age of niche vacci-

- nes? Effect of vaccines on resistance profiles in *Streptococcus pneumoniae*. *Curr Opin Microbiol*. 2007;10:473-8.
5. Hsu KK, Kellenberg JE, Pelton SI, Friedman DS, Moore MR, Jordan HT. Emergence of antimicrobial-resistant serotype 19A *Streptococcus pneumoniae* - Massachusetts, 2001-2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2007;56:1077-80.
  6. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization - WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec*. 2007;82:93-104.
  7. Roche A, Heath PT, Sharland M, Strachan D, Breathnach A, Haigh J, et al. Prevalence of nasopharyngeal carriage of pneumococcus in preschool children attending day care in London. *Arch Dis Child*. 2007;92:1073-6.
  8. WHO expert consultation on serotype composition of pneumococcal conjugate vaccines for use in resource-poor developing countries, 26-27 October 2006, Geneva. *Vaccine*. 2007; 25(36):6557-64.
  9. Zisis NP, Syriopoulou V, Kafetzis D, Daikos GL, Tsilimingaki A, Galanakis E, et al. Serotype distribution and antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* causing invasive infections and acute otitis media in children. *Eur J Pediatr*. 2004;163:364-8.
  10. McChlery SM, Scott KJ, Clarke SC. Clonal analysis of invasive pneumococcal isolates in Scotland and coverage of serotypes by the licensed conjugate polysaccharide pneumococcal vaccine: possible implications for UK vaccine policy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005;24:262-7.
  11. Casado A, García Calvo M, Pérez A, Rodríguez Créixems M. Incidencia de las infecciones neumocócicas pediátricas en España. Revisión bibliográfica. *An Esp Pediatr*. 2002;57 Supl 1:S7-13.
  12. Lockhart SP, Hackell JG, Fritzell B. Pneumococcal conjugate vaccines: emerging clinical information and its implications. *Expert Rev Vaccines*. 2006;5:553-64.
  13. Center KJ. Prevenir vaccination: review of the global data, 2006. *Vaccine*. 2007;25:3085-9.
  14. Baquero-Artigao F. Cambios clínicos y terapéuticos de las otitis con la vacunación antineumocócica. *Rev Esp Quimioterap*. 2007;20:122-4.
  15. Kyaw MH, Lynfield R, Schaffner W, Craig AS, Hadler J, Reingold A, et al. Effect of the introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med*. 2006;354:1455-63.
  16. Lopalco PI. Measuring the impact of PCV7 in the European Union: why it is a priority. *Euro Surveill*. 2007;12:E070614.6.
  17. Peters TR, Poehling KA. Invasive Pneumococcal disease. The target is moving. *JAMA*. 2007; 297:1825-6.
  18. Poehling KA, Talbot TR, Griffin MR, Craig AS, Whitney CG, Zell E, et al. Invasive Pneumococcal Disease among infants before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA*. 2006;295:1668-74.
  19. Fletcher MA, Fritzell B. Brief review of the clinical effectiveness of Prevenir against otitis media. *Vaccine*. 2007;25:2507-12.
  20. Hicks LA, Harrison LH, Flannery B, Hadler JL, Schaffner W, Craig AS, et al. Incidence of Pneumococcal disease due to non-pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) Serotypes in the United States during the era of widespread PCV7 vaccination, 1998-2004. *J Infect Dis*. 2007;196:1346-54.
  21. Gonzalez BE, Hulten KG, Lamberth L, Kaplan SL, Mason EO; the U.S. Pediatric Multicenter Pneumococcal Surveillance Group. *Streptococcus pneumoniae* serogroups 15 and 33: an increasing cause of pneumococcal infections in children in the United States after the introduction of the pneumococcal 7-valent conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:301-5.
  22. Pelton SI, Huot H, Finkelstein JA, Bishop CJ, Hsu KK, Kellenberg J, Huang SS, et al. Emergence

of 19A as virulent and multidrug resistant *Pneumococcus* in Massachusetts following universal immunization of infants with pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:468-72.

23. Black S, France EK, Isaacman D, Braken L, Lewis E, Hansen J, et al. Surveillance for invasive pneumococcal disease during 2000-2005 in a population of children who received 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:771-7.

24. Steenhoff AP, Shah SS, Ratner AJ, Patil SM, McGowan KL. Emergence of vaccine-related pneumococcal serotypes as a cause of bacteraemia. *Clin Infect Dis*. 2006;42:907-14.

25. Messina AF, Katz-Gaynor K, Barton T, Ahmad N, Ghaffar F, Rasko D, et al. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on serotype distribution and microbial resistance of invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates in Dallas, Tx, children from 1999 through 2005. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:461-7.

26. Singleton RJ, Hennessy TW, Bulkow LR, Hammitt LL, Zulz T, Hurlburt DA, et al. Invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes among Alaska Native children with high levels of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine coverage. *JAMA*. 2007;297:1784-92.

27. Beall B. Vaccination with the pneumococcal 7-valent conjugate: a successful experiment but the species is adapting. *Vaccines*. 2007;6:297-301.

28. Brueggemann AB, Pai R, Crook DW, Beall B. Vaccine escape recombinants emerge after pneumococcal vaccination in the United States. *PLoS Pathog*. 2007;3:e168.

29. Lipsitch M, O'Neill K, Cordy D, Bugalter B, Trzcinski K, Thompson CM, et al. Strain characteristics of *Streptococcus pneumoniae* carriage and invasive disease isolates during a cluster randomized trial of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *J Infect Dis*. 2007;196:1221-7.

30. Barricarte A, Gil-Setas A, Torroba L, Castilla J, Petit A, Polo I, y cols. Enfermedad neumocócica invasiva en la población menor de 5 años de edad de Navarra (2000-2005): impacto de la vacuna conjugada. *Med Clin (Barc)*. 2007;129:41-5.

31. Fenoll A, Jado I, Vicioso D, Berrón S, Yuste JE, Casal J. *Streptococcus pneumoniae* in children in Spain: 1990-1999. *Acta Paediatrica Suppl*. 2000; 89:44-50.

32. Fenoll A, Asensio G, Jado I, Berrón S, Camacho MT, Ortega M, Casal J. Antimicrobial susceptibility and pneumococcal serotypes. *J Antimicrob. Chemother*. 2002;50 Suppl 2:S3-9.

33. Casado Flores J, Fenoll A, Aristegui Fernández J, Rodríguez de Liria C, Martín Sánchez JM, Berrón S, y cols. Meningitis neumocócica en niños españoles: incidencia, serotipos y resistencia antibiótica. Estudio prospectivo multicéntrico. *An Esp Pediatr*. 2002;57:295-300.

34. Bouza E, Arenas C, Cercenado E, Cuevas O, Vicioso D, Fenoll A. Microbiologic workload and clinical significance of *Streptococcus pneumoniae* isolated during one week in Spain. *Microb Drug Resist*. 2007;13:52-61.

35. Aristegui J, Bernaola E, Pocheville I, García C, Arranz L, Durán G, y cols. Reduction in pediatric invasive pneumococcal disease in the Basque Country and Navarre, Spain, after introduction of the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2007;26:303-10.

36. Benito-Fernández J, Raso SM, Pocheville-Gurutzeta I, Sánchez Etxaniz J, Azcunaga-Santibañez B, Capapé-Zache S. Pneumococcal bacteremia among infants with fever without known source before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine in the Basque Country of Spain. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:667-71.

37. Calbo E, Díaz A, Cañadell E, Fábrega J, Uriz S, Xercavins M, et al. Invasive pneumococcal disease among children in a health district of Barcelo-

na: early impact of pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12:867-72.

38. Obando I, Arroyo LA, Sánchez-Tatay D, Tarragó D, Moreno D, Hausdorff WP, et al. Molecular epidemiology of paediatric invasive pneumococcal disease in southern Spain after the introduction of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Microbiol Infect.* 2007;13:347-8.

39. Barricarte A, Castilla J, Gil-Setas A, Torroba L, Navarro-Alonso JA, Irisarri F, Arriazu M. Effectiveness of the 7-valent conjugate vaccine: a population-based case-control study. *Clin Infect Dis.* 2007;44:1436-41.

40. Dirección Xeral de Saúde Pública, Vigilancia epidemiológica. Xunta de Galicia. Boletín epidemiológico de Galicia. 2007;20(2). Disponible en <http://dxsp.sergas.es/default.asp>

41. Oteo J, Lázaro E, de Abajo FJ, Baquero F, Campos J. Trends in antimicrobial resistance in 1.968 invasive *Streptococcus pneumoniae* strains isolated in Spanish hospitals (2001 to 2003): decreasing penicillin resistance in children's isolates. *J Clin Microbiol.* 2004;42:5571-7.

42. García-Suárez MM, Villaverde R, Caldevilla AF, Méndez FJ, Vázquez F. Serotype distribution and antimicrobial resistance of invasive and non-invasive *Pneumococcal* isolates in Asturias, Spain. *Jpn J Infect Dis.* 2006;59:299-305.

43. Bernaola E, Herranz M, Clerigue? N, Gil F. Case-control studies to assess vaccine effectiveness? Yes, but not this way. *Clin Infect Dis.* 2007;45:1240-1.

44. Hausdorff WP. The roles of pneumococcal serotypes 1 and 5 in paediatric invasive disease. *Vaccine.* 2007;25:2406-12.

45. Salleras L, Sánchez F, Prats G, Garau X. Vacuna antineumocócica 23-valente. En: Salleras L, editor. *Vacunaciones Preventivas. Principios y aplicaciones.* 2.ª edición. Barcelona: Masson; 2003. p. 363-97.

46. Clarke SC. Control of pneumococcal disease in the United Kingdom - the start of a new era. *J Med Microbiol.* 2006;55:975-80.

47. Hausdorff WP. Invasive pneumococcal disease in children: geographic and temporal variations in incidence and serotype distribution. *Eur J Pediatr.* 2002;161 Suppl 2:S135-9.

48. Jefferson T, Ferroni E, Curtale F, Rossi PG, Borgia P. *Streptococcus pneumoniae* in western Europe: serotype distribution and incidence in children less than 2 years old. *Lancet Infect. Dis.* 2006;6:405-10.

49. Salleras L, Domínguez A, Navarro JA. Vacuna antineumocócica conjugada. En: Salleras L, editor. *Vacunaciones Preventivas. Principios y aplicaciones.* 2.ª edición. Masson. Barcelona, 2003. p. 399-420.

50. Salleras L, Domínguez A. *Streptococcus pneumoniae* incidence in Western Europe. *Lancet Infect Dis.* 2007;7(4):242-3.

51. Salleras L, Domínguez A, Ciruela P. Burden of invasive pneumococcal disease in children aged less than 5 years old in Catalonia (Spain) before the commercialization of the 7-valent conjugated pneumococcal vaccine. *Vacunas.* 2007;8:143-9.

52. García-Sicilia J. Nuevas vacunas antineumocócicas. Más allá del neumococo. *Rev Esp Quimioterap.* 2007;20:119-21.

53. Moore MR, O'Brien K, Nuorti JP, Hennessy T. Pitfalls in Case-Control studies of vaccine effectiveness. *Clin Infect Dis.* 2007;45:1241-2.

54. Barricarte A, Castilla J, Navarro-Alonso JA, Gil-Setas A, Torroba L. Reply to Bernaola, et al. and Moore et al. *Clin Infect Dis.* 2007;45:1242-3.

55. Larkin M. Invasive pneumococcal disease emerging despite vaccine. *Lancet Infect Dis.* 2007;7:378.

56. Byington CL, Korgenski K, Daly J, Ampofo K, Pavia A, Mason EO. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal paraneu-

monic empyema. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25: 250-4.

57. Deiros Bronte L, Baquero-Artigao F, García-Miguel MJ, Hernández González N, Pena García P, del Castillo Martín F. Derrame pleural paraneumónico: revisión de 11 años. *An Pediatr (Barc).* 2006; 64:40-5.

58. Grijalva CG, Nuorti JP, Arbogast PG, Martin SW, Edwards KM, Griffin MR. Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunisation with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-series analysis. *Lancet.* 2007;369: 1179-86.

