

**La vacuna neumocócica conjugada heptavalente (Prevenar™).
Diferencias en su efectividad en distintas poblaciones**
*Heptavalent-pneumococcal conjugate vaccine (Prevenar™).
Differences in effectiveness between populations*

M. Guevara, A. Barricarte, B. Pérez, M. Arriazu, M. García Cenoz, J. Castilla

RESUMEN

En el presente trabajo se revisan las publicaciones sobre la efectividad de la vacuna neumocócica conjugada heptavalente (VNC7v) en la prevención de enfermedad neumocócica invasiva (ENI) en niños menores de 5 años. También se analizan las características de la vacuna y su impacto en la epidemiología de la ENI en distintos lugares.

Antes de la introducción de la VNC7v el porcentaje de casos de ENI debidos a serogrupos vacunales oscilaba entre el 89% en Estados Unidos y el 43% en Asia. En España era del 68%. La vigilancia activa basada en laboratorios demuestra que la introducción de la VNC7v ha tenido un impacto muy variable en la incidencia de ENI, con descensos que oscilan entre el 91% en Estados Unidos y el 12% en Navarra, España.

La efectividad global de la VNC7v en trabajos publicados va desde el 31% al 89%, dependiendo principalmente de los patrones de serotipos de neumococo predominantes en cada lugar. Numerosos estudios demuestran una capacidad variable de reemplazo del neumococo, que hace que el efecto de la vacuna pueda verse mermado, al ir ocupando los serotipos no vacunales el lugar dejado por los vacunales. Un estudio en Navarra ha encontrado un riesgo de ENI por serogrupos no vacunales 6 veces mayor en los niños vacunados que en los no vacunados.

En lugares donde menos del 70% de los serotipos causantes de ENI están representados en la VNC7v, la efectividad de su introducción en el calendario vacunal será probablemente escasa y el reemplazo de serotipos rápido. En estos casos la VNC7v podría reservarse para niños con factores de riesgo para ENI.

Palabras clave. *Streptococcus pneumoniae*. Vacuna neumocócica conjugada. Efectividad. Enfermedad neumocócica invasiva.

ABSTRACT

This article reviews the publications on the effectiveness of heptavalent-pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) in the prevention of invasive pneumococcal disease (IPD) in children under five years of age. It also analyses the characteristics of the vaccine and its impact on the epidemiology of IPD in different places.

Before the introduction of PCV7, the percentage of cases of IPD due to vaccine serogroups oscillated between 89% in the United States and 43% in Asia. In Spain it was 68%. Active laboratory-based surveillance shows that the introduction of PCV7 has had a highly variable impact on the incidence of IPD, with falls oscillating between 91% in the United States and 12% in Navarre, Spain.

The global effectiveness of VNC7v in published studies varies between 31% and 89%, chiefly depending on the patterns of pneumococcal serotypes in each place. Numerous studies show a variable replacement capacity of the pneumococci, which means the effect of the vaccine can be reduced, as non-vaccine serotypes occupy the space left by the vaccine ones. A study in Navarre has found a risk of IPD due to non-vaccine serotypes that is 6 times higher in vaccinated children than in unvaccinated ones.

In places where less than 70% of the serotypes that cause IPD are represented in the VNC7v, the effectiveness of its introduction in the vaccination will probably be slight and the routine vaccination schedule serotypes fast. In these cases, VNC7v could be reserved for children with IPD risk factors.

Key words. *Streptococcus pneumoniae*. Pneumococcal conjugate vaccine. Effectiveness. Invasive pneumococcal disease. Vaccines.

An. Sist. Sanit. Navar. 2008; 31 (2): 171-192.

Instituto de Salud Pública de Navarra y CIBER de Epidemiología y Salud Pública.

Correspondencia:

Marcela Guevara Eslava
Instituto de Salud Pública
Leyre 15
31003 Pamplona, Navarra
Email: mguevare@navarra.es

INTRODUCCIÓN

La introducción de toda nueva vacuna requiere que ésta cumpla una serie de características como son la seguridad, la inmunogenicidad y la eficacia. La eficacia es el efecto que consigue la vacuna frente a aquello para lo que ha sido diseñada y se evalúa bajo las condiciones experimentales de los ensayos controlados. El laboratorio farmacéutico que ha diseñado la vacuna es habitualmente el responsable de demostrar la seguridad, inmunogenicidad y la eficacia de la misma como requisito previo a su autorización. Estas características son necesarias, pero no suficientes para asegurar la efectividad de una vacuna en las distintas poblaciones en las que se vaya a aplicar.

La efectividad de una vacuna es la reducción en la incidencia de enfermedad que consigue al ser aplicada en la población bajo condiciones reales. Es una característica que depende de la propia vacuna, pero también de las condiciones particulares de la población a la que se aplica¹. Una vacuna que alcanza una elevada efectividad en una población podría no alcanzarla en otra. Por ello, la efectividad es un parámetro decisivo para considerar la introducción de una vacuna en el calendario de inmunizaciones sistemáticas de una determinada población¹. Antes de la incorporación de una vacuna, convendría disponer de una amplia variedad de evaluaciones bajo diferentes situaciones; y tras su introducción, habría que contar con sistemas de vigilancia que alerten sobre fallos en la efectividad en cada lugar y a lo largo del tiempo.

La vacuna neumocócica conjugada heptavalente (VNC7v) ha demostrado en varios ensayos clínicos ser segura, inmunógena y tener una alta eficacia para la prevención de la enfermedad neumocócica invasiva (ENI) por serotipos incluidos en la misma^{2,3}. En base a estos resultados la VNC7v se autorizó en el año 2000 en los Estados Unidos y posteriormente en otros países. No obstante, las vacunas conjugadas frente a polisacáridos del neumococo presentan algunas características especiales que pueden influir de forma importante en su efectividad. Protegen sólo frente a

algunos de los serotipos que producen la enfermedad y, desafortunadamente, el patrón de serotipos varía mucho con el tiempo y de unos lugares a otros^{4,9}. La posible protección cruzada¹⁰⁻¹¹, la sustitución de serotipos¹²⁻²² y la inmunidad de rebaño pueden modificar también la efectividad. Por todas estas razones, la efectividad global de la VNC7v frente a la ENI por todos los serotipos puede variar considerablemente entre distintas poblaciones y a lo largo del tiempo.

En este artículo se han revisado las publicaciones sobre la eficacia y efectividad de la VNC7v en la prevención de ENI en niños menores de 5 años. Para ello se realizó una búsqueda sistemática en PubMed con los términos *efficacy or effectiveness and pneumococcal conjugate vaccine*. Entre los trabajos encontrados la revisión se restringió a los publicados en inglés, francés y español. Se seleccionaron únicamente los ensayos clínicos y los estudios observacionales de cohortes o caso-control que aportasen medidas de eficacia o efectividad, obtenido por comparación entre niños vacunados y no vacunados, en la prevención de enfermedad invasiva. El estudio se completó con una revisión no sistemática de los trabajos sobre las características de la VNC7v, la epidemiología de la ENI y el impacto de la VNC7v en la incidencia de ENI en distintos lugares, poniendo mayor énfasis en los trabajos referidos a España, Europa y a los Estados Unidos.

EL NEUMOCOCO Y LA ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA

El *Streptococcus pneumoniae* o neumococo es un coco grampositivo. Su cápsula es el determinante fundamental de la patogenicidad²³⁻²⁵. Las diferencias en el polisacárido capsular permiten clasificar los neumococos en 91 serotipos que se agrupan en 46 serogrupos. Los serogrupos se denominan mediante números a los que se puede añadir una letra para diferenciar los serotipos²⁶. Antes de la introducción de la vacuna se estimaba que los 10 serotipos más frecuentes eran responsables de aproximadamente un 62% de los casos de ENI en todo el mundo, y 12 serogrupos del 72%. Los patrones de serotipos aislados en

los casos de ENI varían entre los diferentes grupos de edad, con el transcurso del tiempo y entre áreas geográficas^{4,9}.

El único reservorio del neumococo es la nasofaringe humana, donde se encuentra formando parte de la flora normal, y puede aislarse en el 5-10% de los adultos y en el 20-40% de los niños sanos²⁶. Se transmite de un individuo a otro por vía respiratoria y generalmente requiere un contacto íntimo prolongado. La transmisión se ve favorecida por la mala ventilación y el hacinamiento. Las guarderías parecen ser uno de los ámbitos responsables del contagio entre niños pequeños^{26,27}.

El neumococo puede ocasionar una amplia variedad de formas clínicas que incluyen: la simple colonización de la nasofaringe²⁸; la enfermedad no invasiva, que abarca la otitis media aguda, sinusitis, faringoamigdalitis, bronquitis y neumonía no bacteriémica; y la enfermedad invasiva cuyo espectro va desde la bacteriemia oculta a otras formas más graves como la neumonía bacteriémica, la meningitis, la sepsis, la artritis, la osteomielitis, la celulitis y la endocarditis.

Existe una cierta preferencia de algunos serotipos por determinadas formas clínicas. Los serogrupos 6, 10 y 23 se aíslan con mayor frecuencia en el líquido cerebroespinal que en la sangre, mientras que ocurre lo contrario con los serotipos 1, 4 y 14⁵. Los serotipos 1, 4 y 7F han demostrado mayor invasividad que otros^{29,30}.

La edad, la tasa de hospitalización y la resistencia antibiótica a menudo se asocian entre sí, así como con determinados serotipos, lo que hace difícil distinguir la contribución de cada variable³¹. Por ejemplo, los niños pequeños presentan con mayor frecuencia meningitis neumocócicas que los mayores, tienden a ser más frecuentemente hospitalizados, aún con formas clínicas similares, y es más probable encontrar en ellos cepas resistentes a antibióticos^{32,34}.

Susceptibilidad

La incidencia de ENI es más alta en neonatos y en niños menores de 2 años, cae en niños mayores, adolescentes y adultos jóvenes, y aumenta en los adultos con la

edad^{8,26,27}. Los varones tienen más probabilidades que las mujeres de contraer infecciones neumocócicas⁸. Los niños de determinados grupos raciales, como los nativos de Alaska, los indios americanos, los de raza negra y los aborígenes de Australia tienen tasas de incidencia de ENI especialmente altas, pero se desconoce el motivo de este mayor riesgo^{8,27,35-38}.

La infección reciente por el virus de la gripe en niños se ha descrito como factor de riesgo para neumonía neumocócica grave³⁹. La asistencia a guardería, las infecciones óticas, el uso reciente de antibióticos y la ausencia de lactancia materna se han asociado con un aumento de la incidencia de ENI en niños. Puede que estos factores de riesgo no sean independientes, porque los niños que asisten a guarderías tienen menos probabilidad de recibir lactancia materna y aquellos con infecciones óticas recientes tienen más probabilidad de haber recibido antibióticos. La asociación de ENI con infecciones óticas recientes podría estar indicando que el oído medio es una importante vía para la diseminación del neumococo³⁵.

Una amplia variedad de trastornos que alteran la capacidad inmunológica del huésped predisponen a la infección neumocócica. La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, la formación defectuosa de anticuerpos congénita o adquirida, la neutropenia, la asplenia anatómica o funcional, los linfomas, la insuficiencia renal crónica, el síndrome nefrótico y los trasplantes de órganos son factores que aumentan la susceptibilidad debido a la depresión inmunológica que ocasionan⁴⁰⁻⁴². Otros factores predisponentes son: el tratamiento con corticoides, la desnutrición, la cirrosis hepática, la diabetes mellitus, el alcoholismo, la enfermedad cardiovascular crónica, la hospitalización, la fatiga, el estrés, la exposición al frío y las infecciones víricas respiratorias. Se han descrito como condiciones agravantes del curso de la ENI el tabaquismo activo o pasivo, el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica^{26,43}. El estado de portador confiere inmunidad natural frente a los neumococos circulantes⁴⁴.

LA VACUNA NEUMOCÓCICA CONJUGADA HEPTAVALENTE

Características técnicas, indicaciones y pautas

La vacuna neumocócica conjugada heptavalente (VNC7v) (Prevenar®, Wyeth Lederle Vaccines S.A.) contiene polisacáridos de siete serotipos de *S. pneumoniae* (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F) conjugados con CRM₁₉₇, un mutante no tóxico de la toxina diftérica que ejerce de proteína transportadora, y absorbidos con fosfato de aluminio. Las cantidades de cada uno de los polisacáridos es de 2 microgramos, salvo para el 6B, que es de 4 microgramos⁴⁵.

La indicación inicial de la VNC7v era la inmunización activa contra las ENI causadas por los serotipos de *S. pneumoniae* incluidos en la vacuna en los niños de 2 meses a 2 años de edad, y en niños de alto riesgo hasta los 5 años. Esta indicación se ha ido ampliando y en la revisión del año 2007 incluye la prevención de la ENI, neumonía y otitis media aguda por dichos serotipos para todos los niños hasta los 5 años de edad⁴⁶. La ficha técnica establece que el empleo de Prevenar® debe seguir las recomendaciones oficiales, teniendo en cuenta el impacto de la enfermedad invasiva en los diferentes grupos de edad, así como la variabilidad epidemiológica de los serotipos en las diferentes áreas geográficas⁴⁶.

La pauta recomendada varía en función de la edad de inicio: en niños de 2 a 6 meses se recomiendan 3 dosis, más una cuarta en el segundo año de vida; en niños que inician la vacunación entre los 7 y 11 meses se recomiendan 2 dosis y una tercera dosis en el segundo año; en niños que inician la vacunación entre los 12 y 23 meses se recomiendan 2 dosis; y a partir de los 24 meses es suficiente una dosis única⁴⁶.

Seguridad

Existe abundante experiencia procedente de los ensayos clínicos y de los estudios post-comercialización que respalda la seguridad de la VNC7v en niños^{2,47-52}. Las reacciones locales son frecuentes, pero por lo general son leves y autolimitadas. La más frecuente es el enrojecimiento local

con o sin induración. Entre las reacciones generales destaca la fiebre, que en ocasiones supera los 39°C, sobre todo después de la segunda y tercera dosis. También se dan con cierta frecuencia irritabilidad, somnolencia y llanto.

En el ensayo clínico Kaiser Permanente se revisó una amplia variedad de eventos durante los días posteriores a la vacunación y sólo se encontró una frecuencia mayor de convulsiones febriles y de ingresos hospitalarios programados en los niños vacunados que en los controles, hallazgos que no parecen ser achacables a la vacuna². La frecuencia de episodios de muerte súbita no difirió entre vacunados y controles.

La administración de esta vacuna junto con otras del calendario infantil no conlleva aumentos relevantes en la frecuencia de las reacciones adversas respecto a las que pueden atribuirse a cada vacuna por separado⁴⁹⁻⁵³.

Inmunogenicidad

Los anticuerpos frente a los polisacáridos capsulares protegen de la infección neumocócica invasiva⁵⁴. Por ello, la inmunogenicidad de la vacuna es un requisito necesario para una buena eficacia de la misma. La Organización Mundial de la Salud ha establecido recomendaciones para la producción y control de vacunas conjugadas que incluyen los parámetros serológicos subrogados de protección⁵⁵.

La inmunización primaria con VNC7v seguida de una dosis de refuerzo consigue estimular la producción de títulos de anticuerpos protectores frente a los 7 serotipos^{2,48}. Los ensayos que probaron pautas de 3 ó 4 dosis lograron respuestas inmunes por encima de 0,35 g/ml frente a todos los serotipos vacunales entre el 82% y el 100% de los niños vacunados⁴⁹⁻⁵². Cuando la VNC7v se administra junto con otras del calendario infantil, los títulos de anticuerpos que se alcanzan frente a algunos antígenos son ligeramente inferiores que cuando se administra aisladamente, pero esta diferencia parece no tener relevancia clínica^{49-51,53}. La VNC7v ha demostrado ser capaz de inducir la producción de anticuerpos incluso en niños con infecciones recurrentes

tes que no respondían a la vacuna polisacárida⁵⁶. La respuesta inmune suscitada por la vacuna puede ser menor y menos duradera en niños con deficiencias del sistema inmune congénitas o adquiridas, como ocurre en la infección por el VIH⁵⁷.

Dos estudios han demostrado una alta tasa de producción de anticuerpos después de la vacunación con dos dosis antes de los 6 meses de edad, más una dosis de refuerzo a los 11 ó 12 meses^{58,59}. Con esta pauta la respuesta de anticuerpos fue muy similar a la obtenida después de tres dosis más un refuerzo⁶⁰. Estos resultados han abierto la puerta a que varios países europeos, entre los que están Suiza, el Reino Unido, Noruega, Luxemburgo, Bélgica y Dinamarca, hayan introducido la vacuna con pautas de tres dosis (dos más un refuerzo)⁶¹, en lugar de las cuatro propuestas en la ficha técnica de la VNC7v.

En niños coreanos se encontró una inmunogenicidad aceptable de la VNC7v, incluso a partir de la segunda dosis, lo que llevó a los autores a sugerir la posibilidad de simplificar la pauta vacunal⁶², lo cual tendría especial interés en países con bajo nivel de renta. En niños vacunados por primera vez entre los 24 y 36 meses se alcanzó un nivel de anticuerpos protectores suficiente con una sola dosis⁶³.

Varios trabajos coinciden en describir una menor respuesta de anticuerpos frente al serotipo 6B que frente a los otros incluidos en la VNC7v^{56,57,62}.

Eficacia

El principal ensayo aleatorizado y doble ciego de la VNC7v se realizó en 23 centros del sistema Northern California Kaiser Permanente (NCKP), incluyendo un total de 37.868 niños². Al grupo de estudio se le aplicó una pauta vacunal inicial con tres dosis a los 2, 4 y 6 meses y un refuerzo entre los 12 y 15 meses, y al grupo control una pauta similar utilizando como placebo la vacuna conjugada frente al meningococo C. El resto de vacunas se administraron según el calendario infantil en uso. En el análisis por protocolo, la eficacia de la vacuna en la prevención de enfermedad invasiva por serotipos de neumococo incluidos en la misma fue del 97% (IC 95%,

82-100%). Se detectó un único fallo vacunal por el serotipo 19F. En el análisis por intención de tratar, la eficacia se redujo ligeramente, al 93,9% frente a serotipos vacunales y al 89,1% en la prevención de todas las formas de ENI independientemente de los serotipos.

Posteriormente, sobre los datos recogidos en el ensayo NCKP se evaluó la efectividad en función del peso al nacer y de la prematuridad de los niños. Ninguno de los lactantes con bajo peso al nacer o prematuros que habían recibido la VNC7v desarrolló ENI, frente a 6 casos entre los lactantes con bajo peso al nacer y 9 entre los prematuros que pertenecían al grupo control. Esto respalda la recomendación de la vacuna en estos lactantes en igualdad de condiciones que en los demás⁶⁴. También sobre los datos del ensayo NCKP se encontró una eficacia de la VNC7v del 17,7% (IC 95%, 4,8-28,9%) en la prevención de neumonía con confirmación radiológica⁶⁵.

El segundo ensayo aleatorizado doble ciego para evaluar la eficacia de la VNC7v en la prevención de ENI se realizó en dos tribus de indios americanos, cuyas tasas de incidencia de enfermedad invasiva eran mucho mayores que las de la población del ensayo NCKP, y unas de las más altas del mundo. En el análisis por protocolo, la eficacia de la VNC7v en la prevención de enfermedad invasiva por serotipos vacunales fue del 81,7% (IC del 95%, 40,3-96,9%) y en el análisis por intención de tratar la eficacia fue del 86,4% (IC del 95%, 40,3-96,9%)³.

Un posible beneficio adicional de la VNC7v es la prevención de la otitis media aguda, que cobra interés al ser una enfermedad muy frecuente y a que entre el 18 y el 55% de los casos son atribuidos al neumococo. En el ensayo NCKP cuando se evaluó el efecto de esta vacuna sobre la otitis media aguda de cualquier etiología, se encontró en los vacunados una disminución del 7% en las consultas por otitis y del 6% en los episodios de otitis, además de una reducción del 23% en el número de miringotomías^{2,66}.

Otro ensayo aleatorizado doble ciego (*The Finnish Otitis Media Vaccine Trial*) encontró en los vacunados una reducción

en los episodios de otitis media aguda del 6% (IC 95%, -4 a 16%) cuando se analizaron las otitis por cualquier causa y del 57% (IC 95%, 44-67%) en la otitis con confirmación microbiológica de neumococo vacunal. No obstante, la efectividad para prevenir otitis neumocócica se vio reducida por una mayor incidencia de casos por serotipos no vacunales entre los niños vacunados¹².

Varios ensayos más han evaluado la eficacia de la VNC7v sola o seguida de la vacuna neumocócica polisacárida en la prevención de recurrencia de la otitis media aguda, encontrando ausencia de eficacia⁶⁷ o un efecto preventivo discreto⁶⁸⁻⁷⁰.

En resumen, los ensayos aleatorizados de la VNC7v, así como los de la vacuna ampliada nonavalente, demuestran que es altamente eficaz frente a ENI por serotipos vacunales^{2-3,47,71-72}, de moderada eficacia frente a la neumonía^{47,65,72}, y algo eficaz frente a la otitis media aguda^{2,12,67-70,73}.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA INVASIVA ANTES DE LA INTRODUCCIÓN DE LA VNC7V

Incidencia

Existe consenso en que la vigilancia de la ENI debe realizarse mediante sistemas con base poblacional basados en los laboratorios, que capten de forma activa todos los aislamientos de neumococo procedentes de muestras normalmente estériles (sangre, líquido cefaloraquídeo, líquido pleural, etc.)³⁷. En la práctica, la comparabilidad geográfica de los datos de incidencia de ENI puede estar afectada por la exhaustividad de la vigilancia y por las prácticas clínicas de realización de hemocultivos en cada lugar, lo que impide asegurar si las diferencias en la incidencia son reales.

Las tasas de incidencia de ENI especialmente altas en determinados grupos raciales^{8,9,27,37,38} hacen sospechar de la existencia de grandes diferencias geográficas. En general, las incidencias de ENI que se detectan en países en desarrollo son mucho más altas que las de los países desarrollados^{4,74} y las que se describen en

los Estados Unidos superan a las que se encuentran en la mayoría de los países europeos^{6,9}.

En España la mayor parte de la información epidemiológica sobre ENI procede de estudios realizados en hospitales. En periodos previos a la vacuna o cuando todavía ésta estaba poco implantada, las tasas de incidencia oscilaban entre 31 y 59 casos por 100.000 niños menores de 5 años. Las tasas de meningitis neumocócica en este mismo grupo de edad oscilaron entre 0,9 y 5,6 casos por 100.000 niños⁷⁵⁻⁷⁸. Estos estudios están sujetos a algunas limitaciones, ya que no siempre tienen base poblacional bien establecida, la mayoría fueron realizados de forma retrospectiva y se desconoce la sistemática de petición de hemocultivos.

Navarra es la única comunidad autónoma que dispone de un sistema de vigilancia activa de ENI basado en laboratorios que abarca toda la población desde antes de la introducción de la VNC7v. En las temporadas 2000-2001 la incidencia de ENI fue de 77 casos por 100.000 niños menores de 5 años y de 117 por 100.000 en menores de 2 años⁷⁹. Esta tasa era próxima a la que se describía en los Estados Unidos antes de que se introdujese la VNC7v⁸⁰, y en general más alta que la encontrada en otros estudios en Europa y en España (Tabla 1)^{9,75-77,79,81-98}. El porcentaje de bacteriemias ocultas en Navarra es similar o superior al descrito en otros lugares, lo que parece indicar que la exhaustividad del sistema de vigilancia es equiparable o mayor a la de dichos estudios^{76-78,88}, y vendría a explicar, al menos en parte, el exceso de incidencia de ENI en Navarra⁷⁹.

El Ministerio de Sanidad y Consumo promovió durante 2003, ya en la era vacunal, la recogida de información de los casos de ENI en menores de 5 años⁹⁹. En este estudio participaron 15 comunidades autónomas. La tasa de incidencia de ENI global fue de 19,6 casos por 100.000, pero con una amplia variación entre los 4,7 en Cantabria y los 99 por 100.000 en Navarra. La tasa de meningitis neumocócica fue de 4,9 casos por 100.000 menores de 5 años y osciló entre 0 en Aragón y 13,1 en Canarias.

Tabla 1. Tasas de incidencia de enfermedad neumocócica invasiva entre niños menores de 2 años en distintos lugares de Europa occidental, antes de la introducción de la vacuna neumocócica conjugada heptavalente.

Estudio	País/ comunidad autónoma	Período	Tipo de estudios	Tipo de enfermedad neumocócica declarada	Incidencia anual (casos por 100.000)	IC 95%
Escandinavia						
Kaltoft et al ⁸⁶	Dinamarca	1981-1999	Prospectivo	Meningitis, bacteriemia	35	33-37
Eskola et al ⁸⁷	Finlandia	1985-1989	Prospectivo	Meningitis, neumonía, bacteriemia oculta	45	40-51
Pedersen et al ⁸⁸	Noruega	1995-2001	Retrospec.	Enfermedad neumocócica invasiva	19	16-21
Dahl et al ⁸⁹	Suecia	1981-1995	Retrospec.	Meningitis, neumonía, otras infecciones	29	22-36
Europa occidental, excepto España						
Venet et al ⁹⁰	Suiza	1985-1994	Retrospec.	Meningitis, neumonía, bacteriemia oculta	12	10-14
Kyaw et al ⁹¹	Escocia	1988-1999	Prospectivo	Enfermedad neumocócica invasiva	14	12-16
Kyaw et al ⁹²	Escocia	1999-2001	Prospectivo	Enfermedad neumocócica invasiva	32	26-38
Rendi-Wagner et al ⁹³	Austria	2001-2003	Prospectivo	Meningitis, enfermedad neumocócica invasiva	15	10-19
Von Kries et al ⁹⁴	Alemania	1997-1998	Prospectivo	Meningitis, neumonía	23	21-25
Ispahani et al ⁹⁵	Reino Unido	1980-1999	Prospectivo	Meningitis, enfermedad neumocócica invasiva	15	10-19
D'Ancona et al ⁹⁶	Italia	2001-2002	Retrospec.	Meningitis, neumonía	11	3-19
Miller et al ⁹⁷	Reino Unido	1996-1998	Prospectivo	Meningitis, neumonía, otras infecciones	32	30-34
España						
Pineda Solas et al ⁸¹	Cataluña	1990-2000	Retrospec./ prospectivo	Meningitis, neumonía, bacteriemia oculta	80	62-98
Díez-Domingo et al ⁸²	España	1996-1998	Prospectivo	Meningitis, enfermedad neumocócica invasiva	17	13-21
Domínguez et al ⁸³	Cataluña	1997-1999	Prospectivo	Meningitis, neumonía, otras infecciones	60	51-68
Iglesias Sánchez et al ⁷⁵	Guipúzcoa	1981-2001	Retrospec.	Meningitis, enfermedad neumocócica invasiva	34	27-41
Bernaola Iturbe et al ⁷⁷	País Vasco y Navarra	1998-2001	Retrospec.	Meningitis, neumonía, bacteriemia oculta	93	77-110
Espín et al ⁸⁴	Murcia	1996-2000	Retrospec.	Meningitis, neumonía, bacteriemia oculta	13	9-18
Pérez Méndez et al ⁸⁵	Valencia	1995-1996	Prospectivo	Meningitis, neumonía, bacteriemia oculta	13	
Villó Sirerol N et al ⁷⁶	Madrid	1991-2002	Retrospec.	Meningitis, neumonía, bacteriemia oculta	54	
Muñoz-Almagro et al ⁹⁸	Barcelona	1997-2001	Prospectivo	Meningitis enfermedad neumocócica invasiva	32	
Barricarte et al ⁷⁹	Navarra	2000-2002	Prospectivo	Meningitis, enfermedad neumocócica invasiva	117	76-172

Patrón de serotipos circulantes

Los patrones de serogrupos de neumococo asociados a la ENI difieren mucho de unos lugares a otros, y por tanto, también el porcentaje de los neumococos aislados que estarían cubiertos por la VNC7v^{4,100}. Antes de la introducción de esta vacuna, la proporción de casos de ENI debidos a los serogrupos que están representados en ella era muy elevada en los Estados Unidos y Canadá (88,7%), era sensiblemente inferior en Europa (74,4%), y caía por debajo del 70% en Latinoamérica, África y Asia, continentes donde la incidencia de ENI es mayor⁴.

El Centro Nacional de Microbiología ha reunido la mayor casuística de aislamientos de neumococos en España. Según las muestras que procesó entre 1990 y 1996, el 68,2% de los serogrupos aislados de casos de ENI estaban representados en la VNC7v¹⁰⁰. Este porcentaje indica que en España la adecuación de la vacuna a los serotipos circulantes era peor que en Estados Unidos, Canadá, Oceanía y que en el conjunto de Europa (Tabla 2)⁴. El sistema de vigilancia de Navarra reflejaba que antes de la extensión de la VNC7v, el 67,5% de los casos de ENI eran debidos a serogrupos incluidos en la misma, y sólo el 42,5% correspondían específicamente a serotipos vacunales, lo que confirma que la composición de la vacuna no se ajustaba bien a los serotipos circulantes en nuestro medio^{9,78,79,100}.

INTRODUCCIÓN DE LA VACUNA NEMOCÓCICA CONJUGADA 7 VALENTE

En base a los primeros resultados de eficacia y a la luz de la información epidemiológica sobre ENI³¹, en febrero de 2000 la VNC7v fue aprobada para prevenir ENI en niños en los Estados Unidos, y de forma inmediata pasó a incluirse en los calendarios de vacunación infantil dirigida a todos los niños menores de 2 años y a niños de 2-4 años de alto riesgo de enfermedad¹⁰¹. Posteriormente varios países de Europa han introducido esta vacuna en el calendario de inmunizaciones infantiles sistemáticas, algunos de ellos con pautas simplificadas de dos dosis más un refuerzo¹⁰²⁻¹⁰⁵.

En junio de 2001 se comercializó en España y desde entonces se indica y se financia por el Sistema Nacional de Salud para aquellos niños de 2 a 24 meses con asplenia anatómica o funcional, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana o con otras condiciones predisponentes a un mayor riesgo de enfermedad neumocócica o sus complicaciones (Tabla 3). Posteriormente se amplió la indicación y financiación para los mismos grupos de riesgo hasta los 59 meses de edad.

La Asociación Española de Pediatría ha incluido la VNC7v en su propuesta de calendario de vacunaciones, indicándola a todos los niños menores de 2 años¹⁰⁶. Siguiendo esta indicación, un número importante de pediatras la recomiendan

Tabla 2. Serogrupos más frecuentes en enfermedad neumocócica invasiva en niños menores de 5 años por región geográfica y porcentaje de serogrupos cubiertos por la vacuna conjugada heptavalente, antes de su introducción.

Región	Serogrupos más comunes, en orden descendente	Serogrupos cubiertos por la VNC7v (%)
EEUU y Canadá	14, 6, 19, 18, 23, 9, 4	88,7
Oceanía	14, 6, 19, 18, 23, 9, 4	77,6
Europa	14, 6, 19, 18, 23, 9, 1	74,4
España	6, 19, 14, 23, 18, 1, 9	68,2
Navarra	6, 14, 19, 1, 3, 18, 23	67,5
África	6, 14, 1, 19, 23, 5, 15	67,3
Centro y Sud América	14, 6, 5, 1, 19, 23, 18	63,4
Asia	1, 19, 6, 5, 14, 7, 23	43,1

Adaptado de Hausdorff et al¹, Fenoll et al¹⁰⁰ y Barricarte et al⁷⁹.

Tabla 3. Grupos de riesgo a los que se recomienda la vacunación con Prevenar®

1. **Niños inmunocompetentes** con riesgo de enfermedad neumocócica o sus complicaciones, debido a enfermedades crónicas (p.ej. enfermedades cardiovasculares, respiratorias, diabetes mellitus o pérdida de líquido cefaloraquídeo).
2. **Niños inmunocomprometidos** con riesgo de enfermedad neumocócica o sus complicaciones (p.ej. asplenia anatómica o funcional, enfermedad de Hodgkin, leucemia, linfoma, insuficiencia renal, síndrome nefrótico, anemia falciforme, o trasplante de órganos).
3. **Niños con infección por VIH**, sintomáticos o asintomáticos.

Fuente: Grupo de estudio de la utilización en España de la vacuna neumocócica conjugada, Ministerio de Sanidad y Consumo, 2001.

en sus consultas. En estos casos, la decisión última y el pago de la vacuna recaen en las familias. La VNC7v está disponible en las farmacias con receta médica, si bien el precio de la misma ha de ser pagado íntegramente por el cliente y es de 74 euros por dosis.

Por otra parte, un informe elaborado por expertos y responsables de los programas de vacunaciones de las comunidades autónomas, y avalado por el Ministerio de Sanidad y Consumo, recomendó en abril de 2006 reforzar la vigilancia epidemiológica de la ENI y desaconsejó la vacunación infantil sistemática con VNC7v basándose en la información epidemiológica existente¹⁰⁷.

La VNC7v no ha sido incluida hasta el momento en el calendario sistemático de vacunas infantiles aprobado por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, salvo en las situaciones antes indicadas (Tabla 3). La Comunidad de Madrid es la única excepción, ya que desde noviembre de 2006 ha introducido la VNC7v en su calendario oficial de inmunizaciones infantiles que se financia con fondos públicos¹⁰⁸, iniciando desde entonces la vigilancia de la ENI.

EFFECTIVIDAD DE LA VACUNA NEUMOCÓCICA CONJUGADA HEPTAVALENTE

La efectividad es el efecto que consigue realmente la vacuna cuando es aplicada en una determinada población. La eficacia es un requisito necesario para la efectividad, pero la efectividad depende además de otros factores¹.

Como la VNC7v está dirigida específicamente frente a algunos de los serotipos del neumococo, el patrón de serotipos causantes de ENI determina de forma importante su efectividad. Este patrón varía en función de la edad, con el transcurso del tiempo y de unos lugares a otros⁴. La posible protección cruzada^{10,11} y la inmunidad de grupo pueden modificar también la efectividad. La posibilidad de sustitución de serotipos de neumococo inducida por la VNC7v^{12,13,22,109-110}, también podría tener una repercusión relevante sobre la efectividad a largo plazo.

Una primera aproximación a la efectividad de la vacuna puede obtenerse evaluando los cambios en la incidencia de la ENI tras su introducción. Este abordaje evalúa en último término aquello que queremos conseguir con la vacuna, pero tiene las limitaciones de un estudio ecológico, por lo que conviene completarlo con estudios que comparen la frecuencia de ENI en niños vacunados y no vacunados.

Vigilancia de la enfermedad neumocócica invasiva en la era de la VNC7v

La efectividad de la VNC7v se puede evaluar de forma indirecta, comparando la incidencia de ENI en un lugar antes y después de su introducción. Siguiendo a la introducción de la VNC7v en el calendario de inmunización infantil de los Estados Unidos, varios autores detectaron descensos pronunciados en la incidencia de ENI. Estos descensos se han observado en los grupos de edad a los que iba dirigida la vacuna y también en la población de otras

edades^{13,14,80,111-117}, lo que se ha atribuido al efecto rebaño. También se han descrito descensos pronunciados en la incidencia de ingresos por neumonía¹¹⁸. Los estudios que han prolongado el periodo de análisis encuentran que el descenso inicial en la incidencia tiende a suavizarse con el transcurso del tiempo al aumentar la incidencia de ENI por serotipos no vacunales^{14,113-117}.

En Francia se introdujo la VNC7v en 2003 dirigida a niños con factores de riesgo con un criterio amplio que incluía a niños en guarderías, obteniéndose una reducción de la incidencia de ENI moderada en los años siguientes¹¹⁸. En 2006 se extendió la indicación a todos los niños menores de 2 años, pero paradójicamente la incidencia de ENI se ha estabilizado en comparación con la de 2005, debido a que el aumento de casos por serotipos no vacunales ha anulado el descenso de los vacunales¹¹⁹.

El análisis de las altas hospitalarias en la Comunidad de Madrid encontró resultados modestos y contradictorios, con descensos de 34% en la incidencia global de ENI en niños menores de 1 año y del 13% en niños de 2 a 4 años en la era vacunal (2004-2006), pero también se observó un ascenso en la incidencia de meningitis neuromocócica¹²⁰.

La vigilancia activa en Navarra, basada en diagnósticos confirmados por laboratorio, mostró una ligera reducción en la incidencia global de ENI coincidiendo con la progresiva introducción de la VNC7v. La incidencia de ENI por serotipos vacunales disminuyó un 69%, indicando un impacto importante de la vacuna sobre los serotipos frente a los que va dirigida. Por el contrario, la incidencia de ENI debida a serotipos no vacunales aumentó un 36%. Considerada globalmente, la incidencia de ENI sólo descendió un 12%⁷⁹.

Un estudio en un área sanitaria de la provincia de Barcelona coincide en señalar un descenso escaso y no significativo en la incidencia global de ENI tras la introducción de la VNC7v, con un aumento de la incidencia de ENI por serotipos no vacunales¹²¹. La casuística de varios hospitales del País Vasco y de Navarra permitió estimar

un descenso del 37,5% en la incidencia global de ENI en niños menores de 5 años¹²².

El menor impacto de la VNC7v en España podría achacarse a su menor implantación en comparación con los Estados Unidos, donde esta vacuna estaba incluida en el calendario infantil de inmunizaciones^{14,18-20,80,113-119,123}. No obstante, las dosis de VNC7v vendidas en Navarra en la temporada 2004-2005 habrían permitido administrar una pauta completa con cuatro dosis a casi la mitad de los niños que llegaban a la edad de 2 años. Por tanto, el impacto de la vacuna observado en Navarra es sensiblemente menor que el descrito en los Estados Unidos, donde el tercer año, con coberturas del 74% con tres dosis en niños que cumplían un año y del 31% con cuatro dosis en los que cumplían dos años, se consiguió un descenso del 91% en la incidencia global de ENI en menores de dos años¹¹⁴. Por otra parte, el 45% de los casos de ENI diagnosticados en Navarra en la temporada 2004-2005 ocurrieron en niños que habían recibido alguna dosis de VNC7v, y el 35% de los niños que enfermaron estaban completamente vacunados, lo que indica un impacto reducido de la VNC7v en los niños vacunados⁷⁹.

En favor de la VNC7v se ha argumentado que evitaría principalmente las formas clínicas más graves¹⁹. En la Comunidad de Madrid las meningitis por neumococo han aumentado¹²⁰. En Navarra no se observó descenso en la incidencia de meningitis ni de neumonías bacteriémicas coincidiendo con la extensión de la vacuna, ni tampoco se detectó una reducción significativa de las estancias hospitalarias en los casos vacunados. Por otra parte, algunos autores han descrito aumentos en la incidencia de casos graves de neumonía con empieza tras la introducción de la VNC7v, debidos sobre todo a los serotipos 1 y 19A, que no están incluidos en la VNC7v^{19,98,121}.

En niños nativos de Alaska con altas coberturas de VNC7v, tras el descenso inicial, la incidencia de ENI ha vuelto a aumentar principalmente a costa de casos producidos por serotipos no vacunales²². De modo similar, en Barcelona⁹⁸ y en Navarra⁷⁹ se ha producido un aumento de casos por serotipos no vacunales, y en este

segundo caso prácticamente han neutralizado el impacto positivo de la vacuna⁷⁹.

El patrón de serotipos de neumococo circulantes y la proporción de serotipos vacunales encontrados en Navarra son próximas a las de otros países de Europa⁹ y a la de otras comunidades autónomas españolas^{78,100}, y distan de las que existían en los Estados Unidos antes de la introducción de la VNC7v¹²⁴. Este patrón de serotipos circulantes en Europa hace prever una efectividad de la vacuna mucho menor que en Estados Unidos⁹, y los resultados epidemiológicos preliminares así lo confirman^{79,119,120,121}.

Los cambios en la incidencia de ENI coincidiendo con la introducción de la VNC7v presumiblemente indican el impacto de la misma en la población, y de esta forma han sido interpretados en muchos otros estudios^{13-14,112-119,125}. No obstante, estos estudios se basan en una comparación ecológica en la que no se controlan los cambios en el tiempo que son debidos a otros motivos. Por tanto, conviene completar este tipo de estudios con otros realizados con datos individuales como los que se comentan en el siguiente apartado.

Estudios que evalúan la efectividad de la VNC7v

A partir de los ensayos aleatorizados de la VNC7v se pudo tener las primeras estimaciones de su efectividad, poniendo de

manifiesto una variabilidad amplia en función de la población de estudio y de la definición de enfermedad utilizada. En el ensayo NCKP, donde previamente a la introducción de la vacuna se estimaba que el 85% de los casos de ENI en niños eran debidos a serotipos vacunales, la efectividad global de la misma para la prevención de ENI independientemente del serotipo fue del 89,1% (IC 95%, 73,7 a 95,8%)². Por otra parte, en el ensayo clínico en los indios americanos, donde el porcentaje de casos de ENI por serotipos vacunales era menor (61%), la eficacia de la VNC7v fue del 81,7% frente a los serotipos vacunales y la efectividad global para la prevención de ENI independientemente del serotipo se redujo al 46% (IC 95%, -16,5 a 75,6%) (Tabla 4)³.

La introducción de la VNC7v en muchos países desarrollados ha abierto la posibilidad de realizar estudios observacionales para evaluar su efectividad. Whitney y colaboradores, en un estudio de caso-control en los Estados Unidos encontraron que el haber recibido una o más dosis de la VNC7v tenía una efectividad del 96% (IC del 95%, 93-98%) en la prevención de ENI causada por serotipos vacunales. Sin embargo, la efectividad global de la vacuna en la prevención de la enfermedad, con independencia del serotipo, fue del 71% (IC del 95%, 63 a 78%) (Tabla 4). Alcanzó valores máximos en 2001 (80%, IC 95%, 72 a 86%) y descendió al 61% (IC 95%, 45 a 72%) en 2002-2004¹¹¹.

Tabla 4. Resultados de eficacia frente a enfermedad neumocócica invasiva por serotipos vacunales y estimaciones de la efectividad global de la VNC7v frente a todos los serotipos de neumococo según distintos estudios.

	Diseño	Población	Eficacia frente a serotipos vacunales	Casos por serotipos vacunales*	Efectividad frente a todos los serotipos
Black et al. ²	Ensayo aleatorizado	California. Kaiser permanente	97,4%	85%	89%
O'Brien et al. ³	Ensayo aleatorizado	Indios americanos	81,71%	61%	46%
Whitney et al. ¹¹¹	Caso-control	EEUU	96%	-	71%
Barricarte et al. ¹²⁶	Caso-control	Navarra	88%	43%	31%

*Estimación prevacunal u obtenida de los niños no vacunados.

En Navarra se ha realizado otro estudio también de casos y controles en niños menores de 5 años apareados individualmente por fecha y hospital de nacimiento, para evaluar la efectividad de la VNC7v¹²⁶. En contraste con el estudio de Whitney, en Navarra antes de la introducción de la VNC7v sólo el 43% de los casos de ENI eran debidos a serotipos vacunales y las coberturas vacunales sólo alcanzaron el 50% al final del periodo⁷⁹. La efectividad de haber recibido una o más dosis de VNC7v en la prevención de ENI por serotipos vacunales fue del 88% en niños menores de 5 años, resultado que está en el rango de lo descrito en los ensayos clínicos^{2,47,64}. La efectividad frente a ENI por serotipos relacionados con la vacuna fue del 70%, reflejando la protección cruzada de la vacuna^{10,11}. Sin embargo, la efectividad de la VNC7v en la prevención de ENI por todos los serotipos fue de sólo el 31% (IC 95%, -27 al 63%), porque los niños vacunados presentaron un riesgo 6 veces mayor que los no vacunados de desarrollar ENI debido a serogrupos no representados en la VNC7v (Tabla 4). Estos hallazgos fueron refrendados en análisis incluyendo sólo las formas graves de ENI, es decir, las meningitis y neumonías bacteriémicas. También se mantuvieron cuando se analizó el efecto de haber recibido una pauta vacunal completa. Estos resultados indican que la efectividad de la VNC7v puede ser escasa en circunstancias como las que se observan en Navarra y son consistentes con los de la vigilancia epidemiológica de la ENI^{79,127}.

Inmunidad de grupo

La inmunidad de grupo, o efecto protector indirecto que puede tener la vacuna en los sujetos no vacunados, contribuiría a aumentar la efectividad de la misma. A diferencia de la vacuna polisacárida, a las vacunas conjugadas antineumocócicas se les atribuye un efecto importante en la reducción de la colonización nasofaríngea por aquellos serotipos presentes en la vacuna¹²⁷. Los hermanos menores de niños que asisten a guarderías tienen un riesgo elevado de ser portadores del neumococo, pero la vacunación de los niños que asisten a guarderías reduce la colonización en sus hermanos¹²⁷⁻¹²⁹.

En niños pequeños la prevalencia de portadores de neumococo en nasofaringe aumenta con la edad, pero en vacunados este aumento no se produce o es menor, observándose una prevalencia de portadores de serotipos vacunales menor entre los niños vacunados¹²⁷. Por el contrario, los niños vacunados podrían tener una mayor prevalencia de colonización por serotipos no vacunales^{128,129}.

En los Estados Unidos los datos de la vigilancia han puesto de manifiesto que después de la introducción de la VNC7v ha disminuido substancialmente la carga de enfermedad invasiva^{13,80,113-117}, no sólo en niños, sino también en adultos, y en ambos, el descenso se ha producido particularmente por disminución en los serotipos vacunales^{14,80,117}.

La inmunidad de grupo que induce la VNC7v podría explicar que en algunos estudios los descensos en la incidencia de ENI sean mucho mayores que el aumento en el porcentaje de niños vacunados¹¹².

Protección cruzada

La posibilidad de protección cruzada entre distintos serotipos de un mismo serogrupo aumentaría el porcentaje de casos potencialmente prevenibles por las vacunas conjugadas. Esta protección cruzada ha sido estudiada en dos ensayos clínicos^{10,11}, y en ambos se encuentra una discreta protección cruzada entre el serotipo 6A y el 6B, basada en el aumento de anticuerpos, pero no por actividad opsonofagocítica, que mide directamente la capacidad funcional de los anticuerpos antineumocócicos. En estos estudios, no se encontró protección cruzada entre el serotipo 19A y el 19F^{10,11}. Los estudios que hablan de protección cruzada entre estos últimos serotipos se han realizado en modelos murinos^{130,131}. La respuesta al 19A fue significativamente inferior a la del 19F, y no quedaba claro si los anticuerpos cruzados inducidos serían suficientes para producir protección¹³⁰.

En los estudios de efectividad de la VNC7v realizados en los Estados Unidos sólo se observó un descenso significativo en la incidencia de enfermedad por los serotipos vacunales y por el 6A, y una

capacidad limitada del polisacárido capsular conjugado 19F para proteger adecuadamente frente al 19A^{80,113}. De hecho se ha descrito un aumento en la incidencia de enfermedad por el serotipo 19A desde la introducción de la vacuna¹⁷.

En Navarra la frecuencia del serotipo 6A descendió tras la introducción de la VNC7v, pero la del 19A aumentó desde el 7,5% del total de casos de ENI al 31,7%⁷⁹. En el estudio de casos y controles se encontró un efecto protector de la VNC7v del 70% (IC 95%, 5 a 95%) frente al conjunto de casos por serotipos no incluidos en la misma pero pertenecientes a serogrupos que si están representados¹³².

Inducción de reemplazo de serotipos

Se ha demostrado que la aplicación de las vacunas neumocócicas conjugadas se acompaña de un rápido y completo cambio en los neumococos que colonizan la nasofaringe, pasando a predominar los serotipos no vacunales^{47,133,134}. La VNC7v disminuye el riesgo y la densidad de colonización nasofaríngea por serotipos vacunales, pero incrementa el riesgo de adquisición de serotipos no vacunales en vacunados y en sus contactos familiares^{128,129}.

Un ensayo controlado no aleatorizado que comparó los cambios en la colonización de la nasofaringe en niños vacunados y no vacunados, encontró una reducción significativamente mayor de portadores de cepas vacunales del neumococo entre los vacunados, pero este efecto se anuló por el reemplazo por cepas no vacunales o no tipadas en la nasofaringe de los vacunados¹³⁵. Otro ensayo no encontró diferencias significativas en la colonización de la nasofaringe entre niños vacunados con VNC7v seguida de la vacuna polisacárida en comparación con el grupo no vacunado¹³⁶.

La capacidad del *S. pneumoniae* para producir un aumento en la incidencia de enfermedad por serotipos no vacunales en niños vacunados quedó demostrada en los sucesivos ensayos que estudiaban la eficacia de la VNC7v en la prevención de la otitis media aguda^{12,15,73,137}. El neumococo ha demostrado la capacidad de producir "enfermedad por reemplazo" en diferentes

situaciones, como las debidas a la selección antibiótica que ha producido una rápida expansión de nuevos clones del serotipo 19A, además de un auténtico fenómeno de reemplazo capsular de los serotipos vacunales 6B, 9V y 23F por serotipos no vacunales^{138,139}.

La vigilancia de la ENI en niños en los Estados Unidos dos años después de la introducción de la VNC7v en el calendario infantil mostró que la reducción masiva de ENI en niños se acompañaba por una pequeña subida, estadísticamente no significativa, de la enfermedad causada por serotipos no vacunales⁸⁰. Un estudio de base hospitalaria también encontró una gran disminución de la incidencia global de ENI en niños, pero observó un aumento en los casos por serotipos no vacunales, particularmente, por los serogrupos 15 y 33¹¹³.

Sin embargo, ha sido a partir de 2004 cuando han comenzado a surgir estudios postcomercialización en Estados Unidos encontrando que la reducción de la incidencia de ENI causada por serotipos vacunales se acompaña de ascensos en la incidencia de ENI por serotipos no vacunales¹³²². La magnitud de esta enfermedad por reemplazo no llega a anular el descenso global en la incidencia de ENI, ni en menores de 5 años ni tampoco en mayores de 40 años, aunque se recomienda monitorizar este fenómeno en poblaciones especialmente vulnerables como los ancianos y los adultos inmunodeprimidos^{22,117,140}.

Se ha sugerido que el reemplazo sería más probable en lugares donde la circulación de serotipos no vacunales es más prevalente, como puede ser el caso de Europa⁹. En Francia, se ha constatado un claro aumento de la incidencia de ENI por serotipos no vacunales tras la introducción de la VNC7v¹¹⁹. En Navarra, donde antes de la introducción de la VNC7v sólo el 42,5% de los casos de ENI eran debidos a serotipos vacunales, la vigilancia ha detectado ya un aumento del 36% en la incidencia de ENI por serotipos no vacunales en los años posteriores⁷⁹. En varios lugares se ha descrito un aumento de los casos de enfermedad invasiva con empiema pleural paraneumónico, de curso clínico generalmente grave, debidos principalmente a los seroti-

pos 1, 3 y 19A, ninguno de ellos incluido en la VNC7v^{19,98,121}.

Los estudios mencionados han descrito el reemplazo de serotipos a nivel poblacional, con aumentos en la incidencia de serogrupos no vacunales tras la introducción de la vacuna^{14,16-22}. No obstante, este reemplazo también se ha encontrado a nivel individual en ensayos clínicos y estudios observacionales. Varios ensayos controlados han detectado aumentos de la incidencia de otitis por serotipos no incluidos en la VNC7v en el grupo vacunado respecto al no vacunado^{12,15,73,137}. Aunque también es cierto que ninguno de los dos ensayos clínicos con VNC7v que evaluaban la prevención de la ENI encontró un aumento significativo de la enfermedad invasiva causada por serotipos no vacunales^{2,3}.

En el estudio de casos y controles realizado en los Estados Unidos, haber recibido una o más dosis de vacuna se asoció a un aumento estadísticamente significativo en el riesgo de ENI por el serotipo 22F y a un riesgo aumentado de ENI por serotipos no vacunales, aunque éste no alcanzó significación estadística (OR=1,36; IC del 95%, 0,83-2,22)¹¹¹.

En el estudio de casos y controles realizado en Navarra, los niños vacunados presentaron un riesgo 6 veces mayor que los no vacunados de desarrollar ENI debido a serogrupos no representados en la VNC7v (OR=6,2, IC 95% 1,6-23), de forma que una gran parte del efecto protector de la vacuna frente a los serotipos vacunales se neutralizó al ocupar los serogrupos no vacunales el lugar dejado por los primeros¹²⁴.

La explicación de por qué los ensayos aleatorizados que evaluaron la prevención de ENI no encontraron reemplazo y sí los estudios observacionales puede ser que el seguimiento en los primeros concluyó poco después de la introducción de la vacuna, mientras que el reemplazo requiere un cierto tiempo para ponerse de manifiesto^{137,139,140}.

La VNC7v podría inducir reemplazo de serotipos también en los niños no vacunados como resultado de un efecto indirecto¹³⁷. En consecuencia, el potencial efecto

de rebaño de la VNC7v podría verse reducido por el reemplazo de serotipos.

CONCLUSIONES

La efectividad de la VNC7v puede variar considerablemente de unos lugares a otros, dependiendo de los patrones de serotipos de neumococo predominantes que causan ENI. Además, el neumococo muestra capacidad de reemplazo, que hace que el efecto inicial de la vacuna pueda verse mermado con el transcurso del tiempo, al ir ocupando los serotipos no vacunales el lugar dejado por los serotipos vacunales. En función de estos datos se deducen las siguientes recomendaciones:

La introducción de la VNC7v en los calendarios de vacunación infantil ha de hacerse teniendo en cuenta el patrón de serotipos de neumococo que causan ENI en cada lugar, y qué proporción de casos se deben a serotipos contenidos en esta vacuna.

Toda región o país que valore la introducción de la VNC7v en el calendario vacunal infantil debería contar con sistemas de vigilancia epidemiológica y microbiológica activa de la ENI, que le permitan estimar el impacto previsible de la medida y evaluar los resultados tras su introducción.

En los lugares donde la proporción de los serotipos causantes de ENI que están incluidos en la VNC7v no es alta (menor del 70%), probablemente la efectividad de su introducción en el calendario vacunal será escasa y el reemplazo de serotipos puede no tardar en ocurrir. En estos casos la VNC7v debería reservarse para los niños con patologías predisponentes a la ENI.

Las limitaciones que encontramos en la VNC7v pueden ser comunes a otras vacunas neumocócicas conjugadas, si bien, en la medida que logren una mejor cobertura de los serotipos causantes de ENI, su efectividad será previsiblemente mayor.

La utilización de la VNC7v, y probablemente de cualquiera de las vacunas neumocócicas conjugadas, es una medida con una clara repercusión poblacional, por lo que convendría que se realizase exclusivamente de forma coordinada y supervisada por las autoridades sanitarias, tal como

queda establecido en la ficha técnica del producto.

Son necesarios más estudios que evalúen la efectividad y el impacto de la vacuna neumocócica conjugada bajo distintas situaciones.

En resumen, las vacunas conjugadas basadas en la cápsula neumocócica tienen implicaciones claras sobre el patrón de neumococos circulantes, cuyos efectos no siempre son fáciles de prever. Su uso poblacional debería quedar limitado a aquellas poblaciones donde existe una extensa carga de ENI causada por serotipos contenidos en la vacuna. Los cambios en la epidemiología del *S. pneumoniae* que se producen tras la introducción de la vacuna no siempre son los deseables para el objetivo de control de esta infección, lo que debe ser tenido en cuenta por los pediatras, los responsables del diseño de calendarios vacunales y los investigadores involucrados en el desarrollo de nuevas vacunas.

BIBLIOGRAFÍA

1. ORENSTEIN WA, BERNIER RH, HINMAN AR. Assessing vaccine efficacy in the field. Further observations. *Epidemiol Rev* 1988; 10: 212-240.
2. BLACK S, SHINEFIELD H, FIREMAN B, LEWIS E, RAY P, HANSEN JR et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 187-195.
3. O'BRIEN KL, MOULTON LH, REID R, WEATHERHOLTZ R, OSKI J, BROWN L et al. Efficacy and safety of seven-valent conjugate pneumococcal vaccine in American Indian children: group randomised trial. *Lancet* 2003; 362: 355-361.
4. HAUSDORFF WP, BRYANT J, PARADISO PR, SIBER GR. Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease: implications for conjugate vaccine formulation and use, part I. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 100-121.
5. HAUSDORFF WP, BRYANT J, PARADISO PR, SIBER GR. The contribution of specific pneumococcal serogroups to different disease manifestations: implications for conjugate vaccine formulation and use, part II. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 122-140.
6. HAUSDORFF WP, SIBER GR, PARADISO PR. Geographical differences in invasive pneumococcal disease rates and serotype frequency in young children. *Lancet* 2001; 357: 950-952.
7. HAUSDORFF WP. Invasive pneumococcal disease in children: geographic and temporal variation in incidence and serotype distribution. *Eur J Pediatr* 2002; 161: S135-139.
8. ESKOLA J, BLACK S, SHINEFIELD H. Pneumococcal conjugate vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, editors. *Vaccines*. Philadelphia: Saunders, 2004: 589-624.
9. 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: 405-410.
10. VAKEVAINEN M, EKLUND C, ESKOLA J, KAYHTY H. Cross-reactivity of antibodies to type 6B and 6A polysaccharides of Streptococcus pneumoniae, evoked by pneumococcal conjugate vaccines, in infants. *J Infect Dis* 2001; 184: 789-793.
11. YU X, GRAY B, CHANG S, WARD JI, EDWARDS KM, NAHM MH. Immunity to cross-reactive serotypes induced by pneumococcal conjugate vaccines in infants. *J Infect Dis* 1999; 180: 1569-1576.
12. ESKOLA J, KILPI T, PALMU A, JOKINEN J, HAAPOKOSKI J, HERVA E et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* 2001; 344: 403-409.
13. FLANNERY B, SCHRAG S, BENNETT NM, LYNFIELD R, HARRISON LH, REINGOLD A et al. Impact of childhood vaccination on racial disparities in invasive Streptococcus pneumoniae infections. *JAMA* 2004; 291: 2197-2203.
14. LEXAU CA, LYNFIELD R, DANILA R, PILISHVILI T, FACKLAM R, FARLEY MM et al. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA* 2005; 294: 2043-2051.
15. KILPI T, AHMAN H, JOKINEN J, LANKINEN KS, PALMU A, SAVOLAINEN H et al. Efficacy of a second pneumococcal conjugate vaccine against pneumococcal acute otitis media in infants and children: randomized, controlled trial of a 7-valent pneumococcal polysaccharide-meningococcal outer membrane protein complex conjugate vaccine in 1666 children. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1155-1164.
16. SCHUTZE G, TUCKER N, MASON O. Impact of the conjugate pneumococcal vaccine in Arkansas. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 1125-1129.
17. PAI R, MOORE MR, PILISHVILI T, GERTZ RE, WHITNEY CG, BEALL B et al. Postvaccine genetic structure of Streptococcus pneumoniae

- serotype 19A from children in the United States. *J Infect Dis* 2005; 192: 1988-1995.
18. HSU K, PELTON S, KARUMURI S, HEISEY-GROVE D, KLEIN J. Population-based surveillance for childhood invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 17-23.
 19. BYINGTON CL, SAMORE MH, STODDARD GJ, BARLOW S, DALY J, KORGENSKI K et al. Temporal trends of invasive disease due to *Streptococcus pneumoniae* among children in the intermountain west: emergence of non vaccine serogroups. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 21-29.
 20. Steenhoff A, Shamir S, Ratner A, Patil S, McGowan K. Emergence of vaccine-related pneumococcal serotypes as a cause of bacteremia. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 907-914.
 21. GONZÁLEZ B, HULTEN K, LAMBERTH L, KAPLAN SH, MASON E and the 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: 301-305.
 22. 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. *JAMA*. 2007; 297: 1784-1792.
 23. GROSS J, FULCO O. Pneumococcal pneumonia and septicaemia resulting from a nontypable strain of pneumococcus. *J Am Geriatr Soc* 1985; 33: 153.
 24. WATSON DA, MUSER DM. Interruption of capsule production in *Streptococcus pneumoniae* serotype 3 by insertion of transposon Tn916. *Infect Immun* 1990; 58: 3135-3138.
 25. SCHWEINLE JE. Pneumococcal intracellular killing is abolished by polysaccharides despite serum complement activity. *Infect Immun* 1986; 54: 876-881.
 26. MUSER DM. *Streptococcus pneumoniae*. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Enfermedades Infecciosas. Principios y práctica*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana 2002: 2582-2604.
 27. Centers for Disease Control and Prevention. Pneumococcal disease. Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases. National Immunization Program, Centers for Disease Control and Prevention, U.S. Department of Health and Human Services 2004: 233-225.
 28. TUOUMANEN EI, AUSTRIAN R, MASURE HR. Pathogenesis of pneumococcal infection. *N Engl J Med* 1995; 332: 1280-1284.
 29. BRUEGGEMANN AB, GRIFFITHS DT, MEATS E, PETO T, CROOK DW, SPRATT BG. Clonal relationships between invasive and carriage *Streptococcus pneumoniae* and serotype- and clone-specific differences in invasive disease potential. *J Infect Dis* 2003; 187: 1424-1432.
 30. SANDGREN A, SJOSTROM K, OLSSON-LILJEQUIST B, CHRISTENSSON B, SAMUELSSON A, KRONVALL G et al. Effect of clonal and serotype-specific properties on the invasive capacity of *Streptococcus pneumoniae*. *J Infect Dis* 2004; 189: 785-796.
 31. SCOTT JA, HALL AJ, DAGAN R, DIXON JM, EYKYN SJ, FENOLL A et al. Serogroup-specific epidemiology of *Streptococcus pneumoniae*: associations with age, sex, and geography in 7,000 episodes of invasive disease. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 973-981.
 32. DAGAN R, GIVON-LAVI N, SHKOLNIK L, YAGUPSKY P, FRASER D. Acute otitis media caused by antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in southern Israel: implication for immunizing with conjugate vaccines. *J Infect Dis* 2000; 181: 1322-1329.
 33. DOIT C, LOUKIL C, GESLIN P, BINGEN E. Phenotypic and genetic diversity of invasive pneumococcal isolates recovered from French children. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 2994-2998.
 34. HAUSDORFF WP, YOTHERS G, DAGAN R, KILPI T, PELTON SI, COHEN R et al. Multinational study of pneumococcal serotypes causing acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 1008-1016.
 35. LEVINE OS, FARLEY M, HARRISON LH, LEFKOWITZ L, MCGEER A, SCHWARTZ B. Risk factors for invasive pneumococcal disease in children: a population-based case-control study in North America. *Pediatrics* 1999; 103:E28.
 36. Centers for Disease Control and Prevention. Active Bacterial Core Surveillance program 2007.
 37. ROBINSON KA, BAUGHMAN W, ROTHROCK G, BARRETT NL, PASS M, LEXAU C et al. Epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* infections in the United States, 1995-1998. Opportunities for prevention in the conjugate vaccine era. *JAMA* 2001; 285: 1729-1735.
 38. O'BRIEN KL, SHAW J, WEATHERHOLTZ R, REID R, WATT J, CROLL J et al. Epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* among Navajo children in the era before use of con-

- jugate pneumococcal vaccines, 1989-1996. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 270-278.
39. O'BRIEN KL, WALTERS MI, SELLMAN J, QUINISK P, REGNERY H, SCHWARTZ B, DOWELL SF. Severe pneumococcal pneumonia in previously healthy children: the role of preceding influenza infection. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 784-789.
 40. JONES N, HUEBNER R, KHOOSAL M, CREWE-BROWN H, KLUGMAN K. The impact of HIV on *Streptococcus pneumoniae* bacteraemia in a South African population. *AIDS* 1998; 12: 2177-2184.
 41. SCHUTZE GE, MASON EO JR, WALD ER, BARSON WJ, BRADLEY JS, TAN TQ et al. Pneumococcal infections in children after transplantation. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 16-21.
 42. MORLINE DC, GEORGE S, TARBELL N, MAUCH P, DILLER L, NEUBERG D et al. Antibody response to polysaccharide and polysaccharide-conjugate vaccines after treatment of Hodgkin disease. *Ann Intern Med* 1995; 123: 828-834.
 43. NUORTI JP, BUTLER JC, FARLEY MM, HARRISON LH, MCGEER A, KOLCZAK MS et al. Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. *N Engl J Med* 2000; 342: 681-689.
 44. MUSER DM. Pneumococcal infections. En: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL, editors. *Harrison. Principles of internal medicine*. Mc Graw-Hill, 1998.
 45. Wyeth Lederle Vaccines S.A. Prevenar. Resumen de las características del producto. Primera autorización 02/02/2001.
 46. Wyeth Lederle Vaccines S.A. Prevenar. Resumen de las características del producto. Revisión 11/12/2007.
 47. KLUGMAN KP. Efficacy of pneumococcal conjugate vaccines and their effect on carriage and antimicrobial resistance. *Lancet Infect Dis* 2001; 1: 85-91.
 48. RENNELS MB, EDWARDS KM, KEYSERLING HL, REISINGER KS, HOGERMAN DA, MADORE DV et al. Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal vaccine conjugated to CRM197 in United States infants. *Pediatrics* 1998; 101: 604-611.
 49. SCHEIFELE DW, HALPERIN SA, SMITH B, OCHNIO J, MELOFF K, DUARTE-MONTEIRO D. Assessment of the compatibility of co-administered 7-valent pneumococcal conjugate, DTap. IPV/PRP-T Hib and hepatitis B vaccines in infants 2-7 months of age. *Vaccine* 2006; 24: 2057-2064.
 50. TICHMANN-SCHUMANN I, SOEMANTRI P, BEHRE U, DISSELHOFF J, MAHLER H, MAECHLER G et al. Immunogenicity and reactogenicity of four doses of diphtheria-tetanus-three-component acellular pertussis-hepatitis B-inactivated polio virus-Haemophilus influenzae type b vaccine co-administered with 7-valent pneumococcal conjugate Vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 70-77.
 51. REINERT P, GUY M, GIRIER B, SZELECHOWSKI B, BAUDOIN B, DEBERDT P et al. The safety and immunogenicity of an heptavalent pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (Prevnar) administered in association with a whole-cell pertussis-based pediatric combination vaccine (DTP-IPV/PRP-T) to French infants with a two-, three-, and four-month schedule. *Arch Pediatr* 2003; 10: 1048-1055.
 52. SCHMITT HJ, FABER J, LORENZ I, SCHMOLE-THOMA B, AHLERS N. The safety, reactogenicity and immunogenicity of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (7VPnC) concurrently administered with a combination DTap-IPV-Hib vaccine. *Vaccine* 2003; 21: 3653-3662.
 53. SHINEFIELD HR, BLACK S, RAY P, CHANG I, LEWIS N, FIREMAN D et al. Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal CRM197 conjugate vaccine in infants and toddlers. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 757-763.
 54. FEDSON DS, MUSER DM, ESKOLA J. Pneumococcal vaccine. En: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*. Philadelphia, USA: WB Saunders Company, 1999.
 55. World Health Organization. WHO expert committee on biological standardization. Fifty-four report. Geneva: WHO, 2005. [Consultado 19/11/2007] Disponible en: http://www.who.int/biologicals/WHO_TRS_%20927%20full%20tex.pdf
 56. SORENSEN RU, LEIVA LE, GIANGROSSO PA, BUTLER B, JAVIER FC 3RD, SACERDOTE DM et al. Response to a heptavalent conjugate *Streptococcus pneumoniae* vaccine in children with recurrent infections who are unresponsive to the polysaccharide vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 685-691.
 57. SPOULOU VI, TSOUMAS DL, PAPAEVANGELOU VG, MOSTROU GI, THEODORIDOU MC. Immunogenicity and immunological memory induced by a 7-valent pneumococcal CRM197 conjugate vaccine in symptomatic HIV-1 infected children. *Vaccine* 2005; 23: 5289-5293.
 58. ESPOSITO S, PUGNI L, BOSIS S, PROTO A, CESATI L, BIANCHI C et al. Immunogenicity, safety and tolerability of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine administered at 3, 5 and 11 months post-natally to pre- and fullterm infants. *Vaccine* 2005; 23: 1703-1708.

59. KAYHTY H, AHMAN H, ERIKSSON K, SORBERG M, NILSSON L. Immunogenicity and tolerability of a heptavalent pneumococcal conjugate vaccine administered at 3, 5 and 12 months of age. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 108-114.
60. GOLDBLATT D, SOUTHERN J, ASHTON L, RICHMOND P, BURBIDGE P, TASEVSKA J et al. Immunogenicity and boosting after a reduced number of doses of a pneumococcal conjugate vaccine in infants and toddlers. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 312-319.
61. LOPALCO PL, Editorial Team. Use of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in EU. *Euro Surveill* 2006; 11(12): E061207.3. [Consultado 18/12/2007]. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ew/2006/061207.asp#3>.
62. KIM NH, LEE J, LEE SJ, LEE H, KIM KH, PARK SE et al. Immunogenicity and safety of pneumococcal 7-valent conjugate vaccine (diphtheria CRM(197) protein conjugate; Prevnar™) in Korean infants: Differences that are found in Asian children. *Vaccine* 2007; 25: 7858-7865.
63. DE ARISTEGUI FJ, COS AB, ZURIMENDI CA, ALDAY EMV, ALZUA RJ, DE LA FUENTE JE et al. Evaluation of the safety and immunogenicity of pneumococcal seven-valent conjugate vaccine (Prevnar) administered in previously unvaccinated Spanish children aged 24 to 36 months. *Vaccine* 2005; 23: 1917-1922.
64. SHINEFIELD H, BLACK S, RAY P, FIREMAN B, SCHWALBE J, LEWIS E. Efficacy, immunogenicity and safety of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in low birth weight and preterm infants. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 182-186.
65. BLACK SB, SHINEFIELD HR, LING S, HANSEN J, FIREMAN B, SPRING D et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 810-815.
66. FIREMAN B, BLACK SB, SHINEFIELD HR, LEE J, LEWIS E, RAY P. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 10-16.
67. VAN HEERBEEK N, STRAETEMANS M, WIERTSEMA SP, INGELS KJ, RIJKERS GT, SCHILDER AG et al. Effect of combined pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccination on recurrent otitis media with effusion. *Pediatrics* 2006; 117: 603-608.
68. BOGAERT D, VEENHOVEN RH, SLUIJTER M, WANNET WJ, RIJKERS GT, MITCHELL TJ et al. Molecular epidemiology of pneumococcal colonization in response to pneumococcal conjugate vaccination in children with recurrent acute otitis media. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 74-83.
69. VEENHOVEN RH, BOGAERT D, SCHILDER AG, RIJKERS GT, UITERWAAL CS, KIEZEBRINK HH et al. Nasopharyngeal pneumococcal carriage after combined pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccination in children with a history of recurrent acute otitis media. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 911-919.
70. BROUWER CN, MAILLE AR, ROVERS MM, VEENHOVEN RH, GROBBEE DE, SANDERS EA et al. Effect of pneumococcal vaccination on quality of life in children with recurrent acute otitis media: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2005; 115: 273-279.
71. KLUGMAN KP, MADHI SA, HUEBNER RE, KOHBERGER R, MBELLE N, PIERCE N et al. A trial of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with and those without HIV infection. *N Engl J Med* 2003; 349: 1341-1348.
72. CUTTS F, ZAMAN S, ENWERE G, JAFFAR S, LEVINE OS, OKOKO JB et al. Efficacy of nine-valent pneumococcal conjugate vaccine against pneumonia and invasive pneumococcal disease in The Gambia: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 1139-1146.
73. VEENHOVEN R, BOGAERT D, UITERWAAL C, BROUWER C, KIEZEBRINK H, BRUIN J et al. Effect of conjugate pneumococcal vaccine followed by polysaccharide pneumococcal vaccine on recurrent acute otitis media: a randomised study. *Lancet* 2003; 361: 2189-2195.
74. World Health Organization. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization-WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2007; 82: 93-104.
75. IGLESIAS SÁNCHEZ L, PÉREZ YARZA EG, GARCÍA-ARENZANA JM, VALIENTE MÉNDEZ A, PÉREZ-TRALLERO E. Epidemiología de la enfermedad invasiva neumocócica en Guipúzcoa (1981-2001). *An Esp Pediatr* 2002; 57: 401-407.
76. VILLÓ SIREROL N, BLANCO GONZÁLEZ JE, SEVILLA RAMOS P, VEGAS MUÑOZ E, GARCÍA HERRERO MA, ALVAREZ COCA J et al. Enfermedad invasiva por *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* serotipo b. Estudio retrospectivo de 12 años. *An Pediatr (Barc)* 2004; 61: 150-155.
77. BERNAOLA ITURBE E, DE ARISTEGUI FERNÁNDEZ J, HERRANZ AGUIRRE M, FERNANDEZ PEREZ C. Estudio de la incidencia de enfermedad neumocócica invasora entre 0-5 años en el País Vasco y Navarra. *An Esp Pediatr* 2002; 57: 301-309.

78. CASADO FLORES J, FENOLL A, ARÍSTEGUI FERNÁNDEZ J, RODRIGO DE LIRIA C, MARTÍNÓN SANCHEZ JM, BERRÓN S et al. Meningitis neumocócica en niños españoles: incidencia, serotipos y resistencia antibiótica. Estudio prospectivo multicéntrico. *An Esp Pediatr* 2002; 57: 295-300.
79. BARRICARTE A, GIL-SETAS A, TORROBA L, CASTILLA J, PETIT A, POLO I et al. Enfermedad neumocócica invasora en la población menor de 5 años de edad de Navarra, 2000-2005: Impacto de la vacuna conjugada. *Med Clin (Barc)* 2007; 129: 41-45.
80. WHITNEY CG, FARLEY MM, HADLER J, HARRISON LH, BENNETT NM, LYNFIELD R et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med* 2003; 348: 1737-1746.
81. PINEDA SOLAS V, PÉREZ BENITO A, DOMINGO PUIGGROS M, LARRAMONA CARRERA H, SEGURA PORTA F, FONTANALS AVMERICH D. Neumonía neumocócica bacteriémica. *An Esp Pediatr* 2002; 57: 408-413.
82. Díez-DOMINGO J, PEREIRO I, MORANT A, GIMENO C, LERMA M, OYAGÜEZ I et al. Epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* infections in children in Spain, 1996-1998. *J Infect* 2002; 45: 139-143.
83. DOMÍNGUEZ A, SALLERAS L, CARDEÑOSA N, CIRUELA P, CARMONA G, MARTÍNEZ A et al. The epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* disease in Catalonia (Spain). A hospital based study. *Vaccine* 2002; 20: 2989-2994.
84. ESPÍN MI, RUIZ J, NAVARRO JA, GARCÍA J, PÉREZ FLORES D. Enfermedad neumocócica invasiva en niños de la Región de Murcia. *Gac Sanit* 2002; 16: 385-391.
85. PÉREZ MÉNDEZ C, SOLÍS SÁNCHEZ G, MIGUEL MARTÍNEZ D, LA IGLESIA MARTÍNEZ P, VIEJO DE LA GUERRA G, MARTÍN MARDOMINGO MA. Predictive factors for invasive pneumococcal disease: a case-control study. *An Esp Pediatr* 2002; 57: 310-316.
86. KALTOFT, ZEUTHEN N, KORANDSEN HB. Epidemiology of invasive pneumococcal infections in children aged 0-6 years in Denmark: a 19-year nationwide surveillance study. *Acta Paediatr Suppl* 2000; 89: 3-10.
87. ESKOLA J, TAKALA AK, KELA E, PEKKANEN E, KALLIOKOSKI R, LEINONEN M. Epidemiology of invasive pneumococcal infections in children in Finland. *JAMA* 1992; 268: 3323-3327.
88. PEDERSEN MK, HOIBY EA, FROHOLM LO, HASSELTVEDT V, LERMARK G, CAUGANT DA. Systemic pneumococcal disease in Norway 1995-2001: capsular serotypes and antimicrobial resistance. *Epidemiol Infect* 2004; 132: 167-175.
89. DAHL MS, TROLLFORS B, CLAESSESSON BA, BRANDBERG LL, ROSENGREN A. Invasive pneumococcal infections in south western Sweden: a second follow-up period of 15 years. *Scand J Infect Dis* 2001; 33: 667-672.
90. VENETZ I, SCHOPFER K, MUHLEMANN K. Pediatric invasive pneumococcal disease in Switzerland 1985-94. *Int J Epidemiol* 1998; 27: 1101-1104.
91. KYAW MH, CLARKE S, EDWARDS GF, JONES IG, CAMPBELL H. Serotypes/groups distribution and antimicrobial resistance of invasive pneumococcal isolates: implications for vaccine strategies. *Epidemiol Infect* 2000; 125: 561-572.
92. KYAW MH, CHRISTIE P, CLARKE SC, MOONEY JD, AHMED S, JONES IG et al. Invasive pneumococcal disease in Scotland, 1999-2001: use of record linkage to explore associations between patients and disease in relation to future vaccination policy. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1283-1291.
93. RENDI-WAGNER P, GEORGOPOULOS A, KUNDI M, MUTZ I, MATTAUCH M, NOWAK J et al. Prospective surveillance of incidence, serotypes and antimicrobial susceptibility of invasive *Streptococcus pneumoniae* among hospitalized children in Austria. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53: 826-831.
94. VON KRIES R, SIEDLER A, SCHMITT HJ, REINERT RR. Proportion of invasive pneumococcal infections in German children preventable by pneumococcal conjugate vaccines. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 482-487.
95. ISPAHANI P, SLACK RC, DONALD FE, WESTON VC, RUTTER N. Twenty year surveillance of invasive pneumococcal disease in Nottingham: serogroups responsible and implications for immunisation. *Arch Dis Child* 2004; 89: 757-762.
96. D'ANCONA F, SALMASO S, BARALE A, BOCCIA D, LOPALCO PL, RIZZO C et al. Incidence of vaccine preventable pneumococcal invasive infections and blood culture practices in Italy. *Vaccine* 2005; 23: 2492-2498.
97. MILLER E, WRIGHT P, EFSTRATIOU A, BRISSON M, JOHNSON A, GEORGE R. Epidemiology of invasive and other pneumococcal disease in children in England and Wales 1996-1998. *Acta Paediatr* 2000; 435: S11-16.
98. MUÑOZ-ALMAGRO C, JORDAN I, GENE A, LATORRE C, GARCÍA-GARCÍA JJ, PALLARES R. Emergence of invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes in the era of 7-valent

- conjugate vaccine. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 174-182.
99. Ministerio de Sanidad y Consumo. Enfermedad invasora por *Streptococcus pneumoniae*. Estudio de la incidencia de la enfermedad en menores de 5 años en España. Agosto de 2004.
100. FENOLL A, JADO I, VICIOSO D, PEREZ A, CASAL J. Evolution of *Streptococcus pneumoniae* serotypes and antibiotic resistance in Spain: update (1990 to 1996). *J Clin Microbiol* 1998; 36: 3447-3454.
101. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of pneumococcal disease among infants and young children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2000; 49: 1-35.
102. Ministère de la Santé et des Solidarités. Avis du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France. Relatif à la vaccination par le vaccine anti-pneumococcique conjugué chez les enfants de moins de deux ans et les enfants de deux à cinq ans. Séance du 19 mai 2006 [consultado 20/10/2007]. Disponible en: http://nosobase.chulyon.fr/recommandations/RCSHPP/a_mt_190506_pneumo_enf.pdf
103. BERGSAKER MAR, FEIRING B. Introduction of pneumococcal conjugate vaccine into the Norwegian childhood vaccination programme. *Euro Surveill.* 2006;11:E060202.5. [consultado 04/08/2007]. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ew/2006/060202.asp>
104. CAMERON C, PEBODY R. Introduction of pneumococcal conjugate vaccine to the UK childhood immunisation programme, and changes to the meningitis C and Hib schedules. *Euro Surveill.* 2006;11:E060302.4. [consultado 04/08/2007]. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ew/2006/060302.asp>
105. VAN OOSTEN M, DE GREEFF SC, SPANJAARD L, SCHOOLS LM. Introduction of pneumococcal conjugate vaccine into the Dutch national immunisation programme. *Euro Surveill.* 2006;11:E060608.2. [consultado 04/08/2007]. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ew/2006/060608.asp>
106. Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. La enfermedad neumocócica y su prevención. Vacuna neumocócica conjugada heptavalente. *An Esp Pediatr* 2002; 56: 79-90.
107. Ministerio de Sanidad y Consumo. Enfermedad invasiva por *Streptococcus pneumoniae*. Implicación de la vacunación con la vacuna conjugada heptavalente. Abril de 2006: <http://www.msc.es/ciudadanos/proteccion-Salud/infancia/docs/neumo.pdf>
108. Boletín Oficial de la Comunidad de Madrid nº 253 de 24 de octubre de 2006. ORDEN 1869/2006, de 10 de octubre, del Consejero de Sanidad y Consumo, por la que se actualiza el calendario de vacunaciones sistemáticas infantiles de la Comunidad de Madrid. Disponible en: <http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application/pdf&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1158610314922&ssbinary=true>
109. 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 antimicrobial resistance of invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates in Dallas, TX, children from 1999 through 2005. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 461-467.
110. FLANNERY B, HEFFERNAN RT, HARRISON LH, RAY SM, REINGOLD AL, HADLER J et al. Changes in invasive pneumococcal disease among HIV-infected adults living in the era of childhood pneumococcal immunization. *Ann Intern Med* 2006; 144: 1-9.
111. WHITNEY CG, PILISHVILI T, FARLEY MM, SCHAFFNER W, CRAIG AS, LYNFIELD R et al. Effectiveness of seven-valent pneumococcal disease: a matched case-control study. *Lancet* 2006; 368: 1495-1502.
112. BLACK SB, SHINEFIELD HR, HANSEN J, ELVIN L, LAUFER D, MALINOSKI F. Postlicensure evaluation of the effectiveness of seven valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 1105-1107.
113. KAPLAN SL, MASON EO JR, WALD ER, SCHUTZE GE, BRADLEY JS, TAN TQ et al. Decrease of invasive pneumococcal infections in children among 8 children's hospitals in the United States after the introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics* 2004; 113: 443-449.
114. BLACK S, SHINEFIELD H, BAXTER R, AUSTRIAN R, BRACKEN L, HANSEN J et al. Postlicensure surveillance for pneumococcal invasive disease after use of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in Northern California Kaiser Permanente. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 485-489.
115. HADDY RI, PERRY K, CHACKO CE, HELTON WB, BOWLING MG, LOONEY SW et al. Comparison of

- incidence of invasive *Streptococcus pneumoniae* disease among children before and after introduction of conjugated pneumococcal vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 2005; 24: 320-323.
116. 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: 1668-1674.
 117. Centers for Disease Control and Prevention. Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease-United States, 1998-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005; 54: 893-897.
 118. GRIJALVA CG, NUORTI JP, ARBOGAST PG, MARTIN SW, EDWARDS KM, GRIFFIN MR. Decline in pneumonia admission after routine childhood immunisation with pneumococcal conjugate vaccine in USA: a time series análisis. *Lancet* 2007; 369: 1179-1186.
 119. LEPOUTRE A, VARON E, GEORGES S, GUTMANN L, LEVY-BRUHL D. Impact de la vaccination par le vaccin pneumococcique conjugué heptavalent sur l'incidence des infections invasives à pneumocoque en France. Première analyse des données 2006. [consultado el 01/02/2008] Disponible en: http://www.invs.sante.fr/presse/2008/le_poi nt_sur/vaccination_pneumo_180108/index.html
 120. GUTIÉRREZ RODRÍGUEZ MA, ORDOBÁS GAVÍN M, RAMÍREZ FERNÁNDEZ R, GARCÍA COMAS L, GARCÍA FERNÁNDEZ C, RODERO GARRUÑO I. Incidencia de enfermedad neumocócica en la Comunidad de Madrid en el periodo 1998-2006. *Med Clin (Barc)* 2008; 130: 51-53.
 121. CALBO E, DÍAZ A, CAÑADELL E, FÁBREGA J, URIZ S, XERCAVINS M et al. Invasive pneumococcal disease among children in a health district of Barcelona: early impact of pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 867-872.
 122. ARISTEGUI J, BERNAOLA E, POCHEVILLE I, GARCÍA C, ARRANZ L, DURÁN G et al. 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: 303-310.
 123. KYAW MH, LYNFIELD R, SCHAFFNER W, CRAIG AS, HADLER J, REINGOLD A et al. Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med* 2006; 354: 1455-1463.
 124. HAUSDORFF WP, FEIKIN DR, KLUGMAN KP. Epidemiological differences among pneumococcal serotypes. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 83-93.
 125. VESTRHEIM DF, LOVOLL O, AABERGE IS, CAUGANT DA, HOIBY EA, BAKKE H et al. Effectiveness of a 2+1 dose schedule pneumococcal conjugate vaccination programme on invasive pneumococcal disease among children in Norway. *Vaccine* 2008; 26: 3277-3281.
 126. BARRICARTE A, CASTILLA J, GIL-SETAS A, TORROBA L, NAVARRO-ALONSO JA, IRISARRI F et al. Effectiveness of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine: a population based case control study. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 1436-1441.
 127. DAGAN R, MELAMED R, MUALLEM M, PIGLANSKY L, YAGUPSKY P. Nasopharyngeal colonization in southern Israel with antibiotic resistant pneumococci during the first 2 years of life: Relation serotypes likely to be included in pneumococcal conjugate vaccines. *J Infect Dis* 1996; 174: 1352-1355.
 128. MBELLE N, HUEBNER RE, WASAS AD, KIMURA A, CHANG I, KLUGMAN KP. Immunogenicity and impact of nasopharyngeal carriage of a nonavalent pneumococcal conjugate vaccine. *J Infect Dis* 1999; 180: 1171-1176.
 129. O'BRIEN KL, MILLAR EV, ZELL ER, BRONSDON M, WEATHERHOLTZ R, REID R et al. Effect of pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal colonization among immunized and unimmunized children in a community-randomized trial. *J Infect Dis* 2007; 196: 1211-1220.
 130. JAKOBSEN H, SIGURDSSON VD, SIGURDARDOTTIR S, SCHULZ D, JONSDOTTIR I. Pneumococcal serotype 19F conjugate vaccine induces cross-protective immunity to serotype 19A in a murine pneumococcal pneumonia model. *Infect Immun* 2003; 71: 2956-2959.
 131. GIEBINK GS, MEIER JD, QUARTEY MK, LIEBELER CL, LE CT. Immunogenicity and efficacy of *Streptococcus pneumoniae* polysaccharide-protein conjugate vaccines against homologous and heterologous serotypes in the chinchilla otitis media model. *J Infect Dis* 1996; 173: 119-127.
 132. 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: 1242-1243.
 133. HUANG SS, PALIT R, RIFAS-SHIMAN SL, PELTON SI, GOLDMAN D, FINKELSTEIN J. Post-PCV7 changes in colonizing pneumococcal serotypes in 16 Massachusetts Communities, 2001 and 2004. *Pediatrics* 2005; 116: 408-413.

134. MILLAR EV, O'BRIEN KL, WATT JP, BRONSDON MA, DALLAS J, WHITNEY CG et al. Effect of community-wide conjugate pneumococcal vaccine use in infancy on nasopharyngeal carriage through 3 years of age: a cross-sectional study in a high-risk population. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 8-15.
135. FRAZAO N, BRITO-AVO A, SIMAS C, SALDANHA J, MATO R, NUNES S et al. Effect of the seven-valent conjugate pneumococcal vaccine on carriage and drug resistance of *Streptococcus pneumoniae* in healthy children attending day-care centers in Lisbon. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 243-252.
136. LAKSHMAN R, MURDOCH C, RACE G, BURKINSHAW R, SHAW L, FINN A. Pneumococcal nasopharyngeal carriage in children following heptavalent pneumococcal conjugate vaccination in infancy. *Arch Dis Child* 2003; 88: 211-214.
137. VAN HEERBEEK N, STRAETEMANS M, WIERTSEMA SP, INGELS KJ, RIJKERS GT, SHILDER AG et al. Effect of combined pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccination on recurrent otitis media with effusion. *Pediatrics* 2006; 117: 603-608.
138. BEALL B. Vaccination with the pneumococcal 7-valent conjugate: a successful experiment but the species are adapting. *Exp Rev Vaccines* 2007; 6: 297-301.
139. MUSER D. Pneumococcal vaccine- Direct and indirect ("herd") effects. *N Eng J Med* 2006; 354: 1522-1524.
140. PETERS TR, POEHLING KA. Invasive pneumococcal disease. The target is moving. *JAMA* 2007; 297: 1825-1826.