

Vacunas neumocócicas conjugadas: presente y futuro

Jesús Ruiz-Contreras

Sección de Lactantes e Inmunodeficiencias. Departamento de Pediatría. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

La introducción de la vacuna neumocócica conjugada heptavalente en algunos países ha dado lugar a cambios substanciales en la epidemiología de las infecciones producidas por esta bacteria. La mayor repercusión ha sido una disminución global de la enfermedad invasora, sobre todo por un descenso de las infecciones producidas por los serotipos vacunales. La vacuna ha generado una inmunidad de grupo muy efectiva, extendiendo su efecto protector a las personas no vacunadas de todas las edades, entre ellas los mayores de 65 años, una población en la que la infección conlleva una morbimortalidad elevada. La inmunidad de grupo se debe, en parte, a la inducción de respuestas inmunitarias en las mucosas respiratorias. El resultado es una disminución de la colonización nasofaríngea por los serotipos vacunales, que, sin embargo, son reemplazados por otros serotipos no contenidos en la vacuna. Como quiera que la colonización nasofaríngea es un hecho crucial en la epidemiología de las infecciones neumocócicas, no es de extrañar que los cambios en la misma den lugar a algunas consecuencias conocidas y otras que se empiezan a conocer. Más del 80% de las resistencias de neumococo van ligadas a 5 de los serotipos vacunales, cuya desaparición de la nasofaringe se ha acompañado de una disminución marcada de infecciones causadas por cepas resistentes. Un hecho preocupante ha sido la emergencia de serotipos no contenidos en la vacuna, como 19A, 3, 15, 33 y 6A, que podría, en un futuro, dar lugar a una disminución de la efectividad de la vacuna o a cambios en la epidemiología de la enfermedad.

Palabras clave: *Streptococcus pneumoniae*. Vacunas neumocócicas conjugadas. Vacuna neumocócica conjugada heptavalente. Enfermedad invasiva neumocócica. Neumonía. Colonización nasofaríngea. Serotipos neumocócicos.

Conjugate pneumococcal vaccines: present and future

The introduction of the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in some countries has substantially changed the epidemiology of pneumococcal infections.

Correspondencia: Dr. J. Ruiz-Contreras.
Sección de Lactantes e Inmunodeficiencias. Departamento de Pediatría.
Hospital Universitario 12 de Octubre.
Ctra. de Andalucía, km 5,4. 28041 Madrid. España.
Correo electrónico: jruize.hdoc@salud.madrid.org

The greatest effect has been an overall reduction of invasive disease, especially due to a decrease in infections produced by vaccine serotypes. This vaccine has generated highly effective group immunity, extending its protective effect to non-vaccinated individuals of all ages, including those older than 65 years, a population in which infection carries high morbidity and mortality. Group immunity is partly due to induction of immune responses in the respiratory mucosa. The result is a decrease in nasopharyngeal colonization by vaccine serotypes which, however, can be replaced by other serotypes not contained in the vaccine. Since nasopharyngeal colonization is a crucial factor in the epidemiology of pneumococcal infections, changes in colonization lead to some known consequences and others that are beginning to be known. More than 80% of pneumococcal-resistant strains are linked to five vaccine serotypes; the disappearance of these vaccine serotypes from the nasopharynx has been accompanied by a marked decrease in infections caused by resistant strains. A worrying recent finding has been the emergence of serotypes not contained in the vaccine such as 19A, 3, 15, 33 and 6A, which could in future decrease the effectiveness of the vaccine or lead to changes in the epidemiology of pneumococcal disease.

Key words: *Streptococcus pneumoniae*. Pneumococcal conjugate vaccines. Heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. Pneumococcal invasive disease. Pneumonia. Nasopharyngeal colonization. Pneumococcal serotypes.

Las infecciones neumocócicas son un problema grave de salud pública en todo el mundo, especialmente en los países subdesarrollados, donde la carga de esta enfermedad es tan elevada que es imposible de cuantificar. En el año 2005, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que, cada año, mueren 1,6 millones de personas por enfermedades neumocócicas¹. Entre 700.000 y un millón de estas muertes corresponden a niños y ocurren, sobre todo, en los países en vías de desarrollo. En los países desarrollados, las infecciones neumocócicas afectan a las edades extremas de la vida aunque con repercusiones muy diferentes. En los 2 primeros años de vida, la tasa de infecciones neumocócicas es mayor que en cualquier otra edad, pero la mortalidad asociada es relativamente baja. En las personas mayores de 65 años, la letalidad de la bacteriemia es del 10-20%, pero puede alcanzar hasta el 30-40%^{2,3}.

La colonización nasofaríngea desempeña un papel central en la epidemiología de las infecciones neumocócicas. A

partir de los primeros meses de vida, la nasofaringe del lactante se coloniza por neumococo, de forma que hasta un 30-80% de los niños menores de 4 años lo alberga en sus vías respiratorias altas⁴⁻¹⁰. La colonización nasofaríngea es el único reservorio conocido de la bacteria, representa el primer paso de la enfermedad —no hay invasión sin colonización previa— y facilita la selección de resistencias bacterianas por la presión selectiva de los antibióticos¹¹⁻¹³; además, el contacto con otra flora comensal facilita la transferencia de genes de resistencia. Ésta es la razón por la que las resistencias bacterianas son más frecuentes en las cepas procedentes de los niños que en las de los adultos. En el caso del neumococo, el 80% de las resistencias se debe a los llamados serotipos pediátricos 6B, 6A, 9V, 14, 19A, 19F y 23F^{8,10,14-17}, que, con frecuencia, son colonizadores de las vías respiratorias altas. La casi uniforme susceptibilidad a antibióticos de los serotipos 1 y 5, que casi nunca se encuentran en la nasofaringe^{10,17} a pesar de que causan una enfermedad invasiva grave, avala la importancia del estado de portador en la selección de las resistencias bacterianas¹⁷.

El estado de portador nasofaríngeo representa, además, la conexión entre la enfermedad neumocócica del niño y de los adultos, y se ha demostrado la transmisión intrafamiliar⁵. Los adultos que conviven con niños están colonizados por neumococo con más frecuencia que los que no tienen niños en su domicilio^{5,18}. Otro hecho interesante es que la colonización por los llamados serotipos pediátricos aumenta progresivamente a partir de los 65 años de edad¹⁹. No se sabe si este fenómeno se debe a una mayor transmisión desde el niño al anciano por una convivencia más estrecha o a un debilitamiento progresivo de la inmunidad con la edad. La importancia de los niños como reservorio del neumococo queda reflejada en el hecho de que la convivencia con un niño que asiste a la guardería es un factor de riesgo de enfermedad neumocócica invasiva (ENI) en adultos²⁰.

La resistencia a la infección por bacterias que contienen una cápsula de polisacáridos (neumococo, *Haemophilus influenzae* tipo b [Hib], meningococo y otras) depende del desarrollo de anticuerpos específicos antipolisacáridos que favorecen la opsonofagocitosis de la bacteria. La mayor incidencia de las infecciones neumocócicas en los lactantes menores de 2 años está en relación con su inmadurez fisiológica para responder a los antígenos polisacáridos. Es probable que en el anciano una pérdida progresiva de la inmunidad desempeñe el mismo papel.

Las nuevas vacunas neumocócicas conjugadas

Las vacunas antineumocócicas de polisacáridos puros inducen respuestas de anticuerpos específicos de tipo y capacidad bactericida en el suero de los niños mayores y adultos jóvenes. Desafortunadamente, son poco inmunógenas y dan lugar a respuestas poco duraderas por debajo de los 2 años de edad^{21,22} —la época de la vida con más incidencia de enfermedad neumocócica— y no generan memoria inmunológica. Además, no afectan a la colonización nasofaríngea⁹. Los polisacáridos son antígenos reconocidos por el sistema inmunitario a través de las inmunoglobulinas de superficie de los linfocitos B, sin que medie

ninguna intervención de la célula T (antígenos T-independientes). El linfocito B estimulado desarrolla una respuesta primaria, que se caracteriza por una producción lenta de anticuerpos de escasa avidéz y afinidad por el antígeno. Tras el encuentro del linfocito B con el antígeno, no queda ningún recuerdo o vestigio en el sistema inmunitario, y ante un nuevo contacto con el mismo antígeno se producirá, en el mejor de los casos, una respuesta similar a la inicial, aunque es frecuente un fenómeno de hiporrespuesta a medida que se repiten las dosis de vacunas de polisacáridos.

La unión del polisacárido a una proteína transportadora convierte a aquel en un antígeno T-dependiente²³, de forma que en su reconocimiento interviene la célula T, que, a su vez, activa a la célula B. El encuentro entre ambas células es un hecho crucial, ya que conduce a la formación de células B de memoria. Ante un ulterior encuentro con el mismo polisacárido, las células de memoria desarrollan una respuesta secundaria, caracterizada por un aumento rápido de los anticuerpos, que alcanzan concentraciones mucho más altas y con mayor afinidad y avidéz por el antígeno que tras la respuesta primaria. Otra propiedad no menos importante de las vacunas conjugadas es que inducen inmunidad en las mucosas y modifican el estado de portador.

Una de las lecciones aprendidas con las vacunas conjugadas frente a Hib es que su gran efectividad depende, en una parte importante, de su capacidad para disminuir la colonización nasofaríngea²⁴⁻²⁹.

La conjugación con proteínas de los polisacáridos capsulares de los neumococos que con más frecuencia producen una enfermedad invasiva dio lugar a las nuevas vacunas neumocócicas conjugadas (VNC)^{30,31}. Estas vacunas disminuyen entre un 25 y un 50% la tasa de colonización nasofaríngea por los serotipos vacunales^{4,8,32-39}. Sin embargo, los serotipos vacunales ocupan el nicho ecológico así creado, de forma que la colonización final no varía^{4,8,24,32-38}. Además, la colonización nasofaríngea por serotipos vacunales no sólo disminuye en los niños vacunados, sino también en los adultos¹⁸ y niños⁴⁰ no vacunados.

Dada la relación de la epidemiología de la enfermedad neumocócica con la colonización nasofaríngea, se pensó que la acción de las VNC en la flora respiratoria podría dar lugar a un efecto protector en las personas no inmunizadas (inmunidad de grupo o de rebaño). En cualquier caso, también estaba claro que, a diferencia de lo que había sucedido con las vacunas conjugadas frente a Hib, las VNC no eliminarían la enfermedad invasiva por neumococo. El tipo b es prácticamente el único de los *H. influenzae* con capacidad para producir enfermedad invasiva en niños sanos, mientras que hay más de 90 serotipos de neumococo que pueden producir enfermedad, aunque 10 serogrupos —entre los que se cuentan como más frecuentes los serogrupos 1, 6, 14, 19 y 23— causen la mayoría de los casos de enfermedad invasiva pediátrica^{17,41,42}. El 14 es el serotipo pediátrico más común y causa el 20-25% de todas las ENI pediátricas en el mundo; le siguen en frecuencia los serogrupos 6 y 19 que causan, cada uno de ellos, el 10-20% de ENI⁴².

Otro efecto sugerido por los estudios de colonización de los niños vacunados es que se produciría una disminución de las tasas de resistencia a antibióticos, toda vez que la vacunación elimina de la nasofaringe las cepas que ostentan las mayores tasas de resistencias.

En el año 2000, se autorizó en Estados Unidos la vacuna neumocócica conjugada heptavalente (VNC7V), que contiene los 7 serotipos (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F) y causan alrededor del 85% de las ENI en ese país. La introducción de la vacuna venía avalada por uno de los estudios más importantes que se han hecho en el campo de la vacunología, realizado por el grupo Kaiser Permanente. Casi 38.000 lactantes fueron vacunados, a los 2, 4 y 6 meses más un recuerdo al segundo año de vida, la mitad de ellos con la nueva vacuna y la otra mitad con la vacuna conjugada frente a meningococo C. El primer análisis mostró una excelente eficacia frente a la enfermedad invasiva causada por los serotipos contenidos en la vacuna: el 97,4% (rango, 82,7-99,9) en el análisis por protocolo y el 93,9% (rango, 79,6-98,5) en el análisis por intención de tratar⁴³. La eficacia fue desigual para los distintos serotipos: más baja para los serotipos 19F (84,6%) y 6B (85,7%)⁴³. La vacuna también mostró una eficacia moderada frente a la otitis media aguda (OMA) y la neumonía.

Posteriormente, los estudios de seguimiento han confirmado la alta efectividad de 1 o 2 dosis de la VCN7V, frente a la enfermedad invasiva por serotipos vacunales: el 96% en los niños sanos y el 81% en los niños con enfermedades subyacentes⁴⁴. Un estudio del grupo Kaiser, realizado en el norte de California, demostró una efectividad del 100% frente a la enfermedad invasiva por serotipos vacunales y del 91% para cualquier serotipo en niños menores de 2 años, a pesar de que sólo el 24% de estos niños estaba completamente vacunado⁴⁵. En las personas mayores de 5 años —y, por tanto, no vacunadas— se produjo una disminución del 25% de ENI a los 2 años de la introducción de la VNC7V.

La repercusión global de la VNC7V en la ENI ha sido sorprendente. Los estudios de seguimiento de los Centers for Disease Control (CDC) demostraron, a los 2 años de su introducción, un descenso del 70-80% de la ENI en los niños menores de 2 años de edad. La enfermedad disminuyó, también, en las personas no vacunadas. Particularmente llamativa fue la reducción en los mayores de 65 años que osciló entre un 18 y un 39%^{46,47}. En un estudio multicéntrico realizado en 8 hospitales de Estados Unidos, se constató una disminución del 77% en las hospitalizaciones por enfermedad invasiva por serotipos vacunales en niños menores de 2 años, entre 2000 y 2002⁴⁸.

A los 3,5 años de la introducción de la vacuna, y con coberturas vacunales que estaban lejos de ser óptimas (sólo un 68% de los niños entre 19 y 35 meses había recibido 3 dosis de la vacuna), se constató una disminución del 75% de ENI para cualquier serotipo y del 94% para los serotipos vacunales en los menores de 5 años (población diana de la vacuna). En las personas no vacunadas, también se apreció una disminución significativa de la incidencia de enfermedad invasiva (el 62% para los serotipos contenidos en la vacuna y el 29% para cualquier serotipo)⁴⁹. En el año 1999, se registraron 66.100 casos de ENI, mientras que en 2004 fueron 36.600. Las muertes por ENI en los mismos periodos fueron 7.200 y 4.700, respectivamente⁵⁰. La disminución de la ENI ha afectado a todas las formas de esta enfermedad: meningitis, neumonía y bacteriemia⁵¹.

En varias provincias de Canadá, después de 2 años de vacunación sistemática, también se han producido unas reducciones superiores al 90% en la ENI por serotipos vacunales y del 85% por cualquier serotipo en niños de 6-23

meses^{52,53}. La reducción en las personas mayores de esta edad ha sido también significativa⁵². En Australia, la introducción de la vacuna en 2001 también se ha seguido de una disminución significativa de ENI⁵⁴.

De forma paralela a la disminución de los casos de enfermedad invasiva por serotipos vacunales, se ha producido un discreto incremento en la enfermedad por serotipos no vacunales⁵⁰, aunque el efecto neto de la vacuna ha sido una reducción muy significativa del número total de casos de Estados Unidos⁵⁰. La gran efectividad viene condicionada de forma notable por el efecto protector de la vacuna en personas no vacunadas (inmunidad de grupo o de rebaño)^{46,47}. Un estudio reciente, realizado por los departamentos de salud de Estados Unidos, ha demostrado una reducción de la enfermedad invasiva en personas mayores de 50 años del 28% para todos los serotipos y del 55% para los serotipos vacunales entre los periodos 1998-1999 y 2002-2003. La reducción fue mayor en las personas de más edad y no se debió a una mejor cobertura con vacunas de 23 polisacáridos (VP23), ya que no se observó una disminución de los 16 serotipos no compartidos con la VNC-7V⁵⁵. Otros estudios han demostrado también la importancia de la inmunidad de grupo tanto en ancianos^{56,57} como en lactantes menores de 3 meses⁵⁸.

El efecto indirecto de la VNC7V también se ha apreciado en Canadá. En la región de Calgary, la incidencia de ENI en adultos de 65 o más años de edad disminuyó un 62,7% cuando se comparó el período 1998-2001 con el año 2004. Durante este mismo período no se constató ningún cambio en la incidencia de los 16 serotipos contenidos en la vacuna antineumocócica de polisacáridos puros 23-valente⁵⁹.

La importancia global de la inmunidad de grupo puede ser superior al efecto directo de la vacuna. En Estados Unidos, hasta 2003, se estimó que la VCN7V había evitado 9.140 casos de enfermedad invasiva en personas vacunadas y 20.459 casos en personas no vacunadas⁴⁹.

No cabe duda de que el efecto de la VNC7V en la colonización nasofaríngea es uno de los factores que influyen en la inmunidad de grupo, como lo demuestra el hecho de que los adultos portadores de serotipos contenidos en la vacuna disminuyan al vacunar a los niños¹⁸. Un dato importante es que la inmunidad de grupo se produce aunque los niños no estén completamente vacunados. Un estudio reciente calculó una reducción de ENI por los serotipos vacunales en personas mayores de 5 años del 38, 62 y 77% cuando los niños habían recibido una media de una, 2 y 3 dosis, respectivamente⁶⁰.

Además de su efectividad frente a la enfermedad invasiva, la VCN-7V también ha sido efectiva frente a la enfermedad no invasiva, como la OMA y la neumonía, aunque la dificultad del diagnóstico etiológico de estas enfermedades haga más difícil la valoración.

Cuando se utiliza la timpanocentesis para determinar la etiología de la OMA, la VNC7V protege un 6% frente a cualquier forma de esta enfermedad, un 34% frente a la OMA producida por cualquier neumococo y un 57% frente a la producida por cepas de neumococos contenidas en la vacuna⁶¹. Sin embargo, también se produce un 51% de aumento de las formas producidas por serotipos no vacunales, aunque el número de casos globales evitados por la vacuna es muy superior⁶¹.

En general, los diferentes estudios han demostrado que la VNC-7V previene el 6-9% de cualquier forma de otitis

media y un 20% de las otitis más graves que precisan tubos de timpanostomía^{62,63}. Un hecho llamativo es que el efecto protector de la VNC-7V frente a la OMA producida por el serotipo 19F, uno de los más frecuentes de los que produce OMA, es menor que frente a otros serotipos^{61,62,64}.

La eficacia de la VCN7V en la prevención de la neumonía demostrada radiológicamente, en niños menores de 2 años de edad, es alrededor del 20-25%, y no resulta eficaz por encima de esta edad^{65,66}. En un estudio llevado a cabo en Soweto, la vacuna conjugada monovalente, que incluye los serotipos 1 y 5 además de los de la VNC7V, redujo un 25% la neumonía con condensación alveolar y un 31% las neumonías asociadas a virus respiratorios⁶⁷. Esta misma vacuna produjo una reducción del 37% de neumonía radiológicamente comprobada en niños en Gambia⁶⁸.

A pesar de la menor eficacia de la VNC7V frente a las formas no invasivas que frente a las invasivas de enfermedad neumocócica, debido a la alta incidencia de aquellas, la repercusión sanitaria es importante ya que da lugar a una notable disminución de las visitas médicas ambulatorias y a los servicios de urgencias por neumonía y OMA⁶⁹. El análisis de una base de datos que comprende el 20% de todos los ingresos hospitalarios en Estados Unidos, ha demostrado una reducción del 39% de los ingresos por neumonía de cualquier causa en niños menores de 2 años, comparando el período prevacunal (1997-1999) y posvacunal (2001-2004). Esto supuso 41.000 admisiones menos de las esperadas por neumonía en 2004³. La reducción de las admisiones por neumonía neumocócica en niños menores de 2 años, de 2-4 años, y en adultos de 18-39 años fue del 65, 73 y 30%, respectivamente. En las personas de 40 o más años se produjo una reducción, pero no fue significativa³.

Repercusión de la VCN7V en las resistencias bacterianas

La introducción de la VCN7V ha tenido una gran repercusión en las resistencias a antibióticos^{45,47,50}. En Estados Unidos, las tasas de enfermedad producida por cepas no susceptibles a la penicilina, cefalosporinas y macrólidos han disminuido entre un 35 y un 70%, con coberturas vacunales del 50-70%. La incidencia de enfermedad invasiva producida por cepas no susceptibles a penicilina se ha reducido un 57%. En los niños menores de 2 años, la disminución fue del 81%, mientras que en las personas mayores de 65 años fue del 49%. En total, en este período el número de casos de enfermedad invasiva producida por cepas no susceptibles disminuyó desde 25.000 a 12.300, debido a un descenso de los serotipos vacunales en todas las edades⁶⁰. También se ha constatado una disminución de la enfermedad por cepas resistentes a macrólidos del 69% entre 1999 y 2002⁴⁷. Aunque la reducción fue mayor en los niños menores de 2 años de edad (82%), también se produjo en personas de otras edades, incluidas las mayores de 65 años. La disminución se debió al descenso de la enfermedad por serotipos vacunales y no por otros serotipos, lo que demuestra que no se debe al uso de la vacuna de polisacáridos puros. El descenso de resistencias ocurrió pese al incremento en el uso de macrólidos⁴⁷.

La disminución de resistencias bacterianas se explica por varios mecanismos¹⁴. Primero, como se ha dicho ante-

riormente, los serotipos incluidos en la vacuna son los responsables de la mayor parte de las enfermedades neumocócicas producidas por cepas resistentes^{8,14-17}. Por otra parte, el efecto de la vacuna en la colonización nasofaríngea^{8,32-35,39} disminuye la oportunidad de presión selectiva de los antibióticos. Algunos estudios han demostrado una reducción de la colonización nasofaríngea por cepas resistentes a antibióticos no sólo en los niños que reciben la vacuna^{8,18,34,70}, sino en las personas que conviven con ellos^{18,40}. Además, si la vacuna reduce la transmisión de los serotipos vacunales desde los niños vacunados a otras personas, se previene un gran número de infecciones por serotipos resistentes. Por último, al reducir las infecciones, la vacuna disminuye el uso de antibióticos y, por ende, su presión selectiva.

Los datos obtenidos de Estados Unidos no pueden, sin embargo, extrapolarse a otros países. Hay una gran variación en los porcentajes de enfermedad invasiva causados por los serotipos vacunales de unos países a otros: en Estados Unidos y Canadá del 80-90%, en Europa y África del 70-75%, en Latinoamérica del 65% y en Asia alrededor del 50%^{10,17,41}.

En España, el análisis de serogrupos y serotipos de casi 4.000 cepas obtenidas entre 1990 y 1999 demostró que el 78% de las cepas aisladas en sangre y el 81% de los aislados óticos estaban representados en la VCN7V⁷¹. Los datos sobre la incidencia de la ENI antes de la introducción de la VCN-7V son parciales y heterogéneos, lo que probablemente refleja la distinta metodología de los estudios más que unas verdaderas diferencias interregionales⁷². Por otra parte, la VCN7V se ha introducido en España de una forma progresiva, con coberturas diferentes entre comunidades autónomas, lo que dificulta el conocimiento de la repercusión de esta vacuna en la ENI en nuestro país.

La menor representación de los serotipos vacunales en la ENI en Europa podría conducir a una menor efectividad de la VNC7V con respecto a Estados Unidos, máxime teniendo en cuenta que los serotipos 1 y 5, no incluidos en la VNC7V, representan una proporción de ENI en niños 4-5 veces mayor en los países de la Unión Europea que en Estados Unidos, Canadá o Australia⁴². Un estudio realizado en el País Vasco y Navarra ha encontrado, en los 2 años siguientes a la introducción de la VCN7V, y con coberturas vacunales estimadas del 28-45%, unas reducciones de la ENI del 64% en niños menores de 12 meses, del 40% en niños menores de 24 meses y del 37% en niños menores de 60 meses⁷³. Sin embargo, en otro estudio realizado en Navarra, la incidencia global de ENI en niños menores de 5 años, comparando las temporadas 2000-2002 y 2004-2005, sólo disminuyó un 12%, ya que aunque la ENI causada por serotipos vacunales decreció un 69%, la ENI por serotipos no contenidos en la vacuna aumentó un 36%⁷⁴. Los mismos autores han estimado la efectividad global de la VCN7V frente a la ENI en un 31% (*odds ratio* [OR] = 0,69; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,37-1,27). Aunque la efectividad frente a los serotipos vacunales fue del 88% (OR = 0,12; IC del 95%, 0,02-0,91) el efecto quedó disminuido por el incremento de ENI por los serotipos no vacunales. Un dato llamativo del estudio es que los niños vacunados tuvieron un riesgo más alto de enfermedad invasiva debida a los serogrupos no vacunales (OR = 6,16; IC del 95%, 1,63-23,3)⁷⁵. Aunque los datos del presente estudio suponen una llamada de atención sobre una

posible pérdida de efectividad de la VCN7V debido al incremento de los serogrupos no vacunales en niños totalmente inmunizados, deben valorarse con precaución. Los amplios márgenes de los IC en las estimaciones sugieren que se necesitaría un número mayor de casos para obtener conclusiones más precisas. Otro estudio realizado en un distrito de Barcelona en niños menores de 5 años, en el que se comparan los períodos prevacunales y posvacunales, ha encontrado una disminución muy leve de la ENI, debido a que el incremento de los serotipos no vacunales, fundamentalmente 1 y 6A, aminora el efecto sobre los vacunales⁷⁶. Ninguno de los estudios realizados en nuestro país ha tenido en cuenta los efectos indirectos de la vacunación, lo que podría haber conducido a una infraestimación significativa de la efectividad vacunal.

El futuro de la enfermedad neumocócica en la era de las vacunas conjugadas

El incremento del número de casos de enfermedad invasiva por serotipos no vacunales^{48,77,78} se apreció al poco tiempo de la introducción de la VNC7V en Estados Unidos, aunque fue muy inferior al número de casos evitados con la vacuna. Este mismo aumento se ha observado en nuestro país^{74,76}. También en la OMA se ha constatado el mismo aumento^{61,64}.

Uno de los serotipos que está emergiendo con más fuerza tras la introducción de la vacuna es el 19A^{50,74,78-84}, tanto en enfermedad invasiva^{50,74,78,82,84} como en la OMA⁶⁴. En algunas áreas, el serotipo 19A causa el 30-40% de la ENI^{74,82,83}. La VNC7V no tiene efecto sobre la colonización nasofaríngea por este serotipo^{8,39}, por lo que la eliminación de otras cepas vacunales de la nasofaringe le confiere una ventaja selectiva que puede contribuir a su expansión. La emergencia de este serotipo es un proceso gradual y se ha hecho más evidente a los 3-4 años de la introducción de la VNC7V⁸¹⁻⁸³. Algunos clones de las cepas 19A son multirresistentes y se ha especulado con que podrían ser responsables de que en determinadas zonas de Estados Unidos la vacunación con la VNC7V no se haya acompañado de una disminución de las resistencias bacterianas^{82,83}. La expansión del serotipo 19A parece deberse a 3 mecanismos: la expansión de clones preexistentes, la aparición de nuevos clones y los cambios capsulares en algunos de ellos⁸⁵.

También se ha producido un aumento de los casos de enfermedad por el serogrupo 6A⁸⁰ y los serotipos 15 y 33⁸⁶. El aumento de estos serotipos demuestra que la inmunidad cruzada con los serogrupos 6B y 19F de la vacuna es poco relevante. Un estudio reciente ha demostrado un pequeño aumento, aunque significativo, de las resistencias bacterianas en aislados respiratorios pero no en las cepas productoras de ENI. El significado de este hecho no está claro, pero si aumenta podría aminorar, en el futuro, el efecto que la VCN7V ha tenido hasta ahora en la disminución de las resistencias bacterianas⁸⁷. El cambio de serotipos puede dar lugar a que aumenten algunas formas de ENI. Se ha postulado que el aumento del serotipo 1 podría tener como consecuencia un aumento de los empiezas y de las neumonías graves, toda vez que se asocia a este tipo de enfermedad^{17,88-90}. Hay estudios que muestran que el número de empiezas pleurales ha incrementado desde la introducción de la vacuna conjugada heptavalen-

te^{77,79,89,91}. De hecho, esta forma de enfermedad representa, en la actualidad, el 30% de la enfermedad invasiva en niños en algunos lugares de Estados Unidos⁷⁹. Más de un 80% de los empiezas está causado por serotipos no vacunales, y el más común es el tipo 1⁸⁸⁻⁹², que acontece en más de un tercio de ellos. Le siguen en frecuencia los serotipos 3 (20%) y 19A (14%)⁷⁹. En Francia, los serotipos 1 y 19A causan el 50% de todos los empiezas de los niños menores de 16 años y el 80% de los menores de 5 años⁹².

Sin embargo, la relación entre el aumento de los empiezas pleurales y la introducción de la VNC7V puede ser más coyuntural que causal. En algunos países se había constatado un aumento los empiezas mucho antes del uso de esta vacuna^{90,93-95}. Por tanto, el aumento del serotipo 1 podría ser el reflejo de una tendencia secular, aunque no pueda descartarse una influencia de la VNC7V. Los serotipos 1 y 5 raramente colonizan la nasofaringe^{17,42}, por lo que su aumento no puede explicarse por el fenómeno del reemplazamiento. En otro estudio, el incremento de los empiezas pleurales fue debido fundamentalmente a los tipos 3 y 19A, aunque los causados por el tipo 1 también aumentaron el 55%⁷⁹.

La capacidad invasiva de los distintos serotipos varía. Comparado con el serotipo 14, el más frecuente de la infancia⁴², los serotipos 1, 5 y 7 tienen una capacidad invasiva 60 veces mayor, mientras que en los serotipos 3 y 6A es menor⁹⁶. Un hecho interesante es que hay una relación inversa entre la capacidad invasiva y la capacidad colonizadora nasofaríngea. No hay una colonización nasofaríngea por el serotipo 1, que es el más invasivo, y otras cepas, como la 7F y la 14, con capacidad invasiva alta están presentes en la nasofaringe durante cortos períodos. Por el contrario, cepas con menos capacidad invasiva, como 6B, 19F y 23 F, raramente persisten en la nasofaringe durante largos períodos⁹⁶. Todo ello hace que sea difícil predecir cómo pueden modificar la epidemiología de las infecciones neumocócicas los cambios en la colonización nasofaríngea inducidos por la VNC7V. En los primeros 3 años después de la introducción de la VNC7V en Alaska, se produjo una disminución del 67% de ENI en niños nativos menores de 2 años de edad. Sin embargo, desde 2004, la ENI por serotipos no vacunales ha aumentado un 140% en la misma población, a pesar de que la VCN7V mantuvo una efectividad superior al 90% frente a serotipos vacunales. Casi un 30% de la ENI en estos niños estuvo producida por el 19A⁸⁴. Sin embargo, estos mismos cambios no se produjeron en los niños de Alaska no nativos⁸⁴, por lo que no es posible determinar si son aplicables a otras poblaciones deferentes que reciban la vacuna.

Otro fenómeno que puede influir en la epidemiología de las infecciones neumocócicas es el cambio de cápsula de algunos cepas (*capsular switching*). El neumococo, durante la colonización, tiene la capacidad de adquirir, desde otras cepas, un casete de ADN que puede codificar una cápsula de serotipo diferente. Mediante este mecanismo de transformación, algunas de las cepas nasofaríngeas de reemplazo con escasa capacidad invasiva podrían adquirir virulencia y aminorar el efecto protector de la vacuna⁹⁷.

Es posible que las futuras vacunas neumocócicas conjugadas puedan no sólo aumentar la cobertura de la VNC7V sino controlar algunos de los cambios asociados a ésta. La inclusión de los serotipos 1 y 5, denominados «serotipos de los países en vías de desarrollo»^{17,42} puede prevenir un

gran número de enfermedades invasivas, especialmente los empiemas y las neumonías bacteriémicas, no sólo en los países más pobres sino también en los europeos. Estos serotipos comprenden el 20% de ENI, entre 2 y 5 años, en Europa, pero sólo el 10% en Estados Unidos⁴². La incidencia del serotipo 1 como causa de una enfermedad invasiva, sobre todo la neumonía grave, aumenta a partir de los 2 años, por lo que es muy posible que su inclusión en las nuevas vacunas tenga una repercusión muy notable en esta forma de enfermedad en los niños mayores¹⁷. Es muy probable que la inclusión de los serotipos 1 y 5 sea la razón por la que la vacuna monovalente mostró una eficacia del 37% frente a la neumonía confirmada radiológicamente en niños de Gambia⁶⁸, muy superior a la de la VNC 7V. Además, La inclusión de los serotipos 1, 5, 3 y 7F puede disminuir de manera muy apreciable la enfermedad neumocócica en neonatos, toda vez que entre todos ellos producen el 25% de la ENI en este grupo de edad¹⁷. La frecuencia de estos serotipos por debajo de los 6 meses de edad en algunos países europeos puede disminuir hasta un 40-50%, la cobertura de serotipos de la VCN7V^{17,98,99}. La inclusión del 19A en las nuevas vacunas podría controlar la ENI grave y las resistencias a antibióticos asociados a este serotipo.

Los serotipos neumocócicos no sólo varían geográficamente, sino con el tiempo¹⁰⁰. La presión selectiva de los antibióticos, una población mayor de pacientes inmunodeprimidos y las circunstancias socioeconómicas se han invocado como los factores responsables de los cambios. No es posible predecir cómo van a evolucionar estos factores y de qué modo pueden afectar a la epidemiología de la enfermedad neumocócica en la era de las nuevas vacunas conjugadas. De ahí la importancia primordial del seguimiento activo.

Sin embargo, el mayor reto de las vacunas neumocócicas conjugadas es su implantación en los países subdesarrollados¹⁰¹, donde la neumonía causa el 19% de todas las muertes en niños menores de 5 años¹⁰², lo que supone 2 millones de muertes anuales. Se producen aproximadamente 150 millones de episodios de neumonía cada año en los países subdesarrollados, esto es, el 95% de todas las neumonías en el mundo. Entre 10 y 20 millones de niños son hospitalizados por neumonía¹⁰³. Un estudio reciente ha demostrado que el neumococo es la causa más frecuente de la bacteriemia en niños hospitalizados en un hospital de Kenia. La letalidad de esta infección es del 28%, y un 50% de las muertes se produce en las primeras 24 h del ingreso. Ciertos factores, como la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y la desnutrición, pueden desempeñar un papel importante en la adquisición y la gravedad de esta infección¹⁰⁴. El control de la enfermedad neumocócica en los países subdesarrollados necesita la colaboración de los gobiernos, las compañías farmacéuticas, las entidades altruistas privadas y las organizaciones no gubernamentales. La elevada eficacia en niños de Gambia de la vacuna monovalente, que redujo un 37% las neumonías, un 15% las hospitalizaciones y un 16% las muertes⁶⁸, demuestra el papel primordial de las vacunas neumocócicas conjugadas en el control de las infecciones neumocócicas en los países más pobres. La OMS, recientemente, ha considerado una prioridad la introducción de la VNC7V en estos países¹.

Bibliografía

1. World Health Organization. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization-WHO position paper. Weekly Epidemiological Record. 2007;82:93-104.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR. 1997;46:1-24.
3. 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.
4. Vives M, García ME, Saenz P, Mora MA, Mata L, Sabharwal H, et al. Nasopharyngeal colonization in Costa Rican children during the first year of life. Pediatr Infect Dis J. 1997;16:852-58.
5. Leino T, Auranen K, Jokinen J, Leinonen M, Tervonen P, Tacala AK. Pneumococcal carriage in children during their first two years: importance role of family exposure. Pediatr Infect Dis J. 2001;20:1022-7.
6. Ghaffar F, Barton T, Lozano J, Muniz LS, Hicks P, Gan V, et al. Effect of the 7-Valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal colonization by *Streptococcus pneumoniae* in the first 2 years of life. Clin Infect Dis. 2004;39:930-8.
7. 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;88:211-4.
8. Dagan R, Givon-Lavi N, Zamir O, Fraser D. Effect of a nonavalent conjugate vaccine on carriage of antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in day-care centers. Pediatr Infect Dis J. 2003;22:532-9.
9. Veenhoven RH, Bogaert D, Schilder AGM, Rijkers GT, Uitervaal CSPM, Kiezihrink HH, et al. Nasopharyngeal pneumococcal carriage after combined pneumococcal conjugate and polysaccharide. Clin Infect Dis. 2004;39:911-9.
10. Laval CB, De Andrade ALSS, Pimenta FC, De Andrade JG, De Oliveira RM, Silva SA, et al. Serotypes of carriage and invasive isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Brazilian children in the era of pneumococcal vaccines. Clin Microbiol Infect. 2006;12:50-55.
11. Guillemot D, Carbon C, Balkau B, Geslin P, Lecoeur H, Vauzelle-Kervodan F, et al. Low dosage and long treatment duration of beta-lactam: risk factors for carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. JAMA. 1998;279:365-70.
12. Nyquist AC, Gonzales R, Steiner JF, Sande MA. Antibiotic prescribing for children with colds, upper respiratory tract infections and bronchitis. JAMA. 1998;279:875-7.
13. Mainous AG III, Hueston WJ, Love MM. Antibiotics for colds in children: who are the high prescribers? Arch Pediatr Adolesc Med. 1998;152:349-52.
14. Whitney CG. Can vaccines control resistance? The example of pneumococcal conjugate vaccine. Infect Dis Clin Pract. 2006;14:24S-30S.
15. Lin WJ, Lo WT, Chou CY, Chen YY, Tsai SY, Chu ML, et al. Antimicrobial resistance patterns and serotype distribution of invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates from children in Taiwan from 1999 to 2004. Diagn Microbiol Infect Dis. 2006;56:189-96.
16. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Lexau C, Reingold A, et al. Increasing prevalence of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States. N Engl J Med. 2000;343:1917-24.
17. Hausdorff WP, Feikin DR, Klugman KP. Epidemiological differences among pneumococcal serotypes. Lancet. 2005;5:83-93.
18. Hammit LL, Bruden DL, Butler JC, Baggett HC, Hurlburt DA, Reasonover A, et al. Indirect effect of conjugate vaccine on adult carriage of *Streptococcus pneumoniae*: and explanation of trends in invasive pneumococcal disease. J Infect Dis. 2006;193:1487-94.
19. Feikin DR, Klugman KP, Facklan RR, Zell ER, Schuchat A. Increased prevalence of pediatric pneumococcal serotypes in elderly adults. Clin Infect Dis. 2005;41:481-7.
20. 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;342:681-89.
21. Koskela M, Leinonen M, Häivä VM, Timonen M, Mäkelä PH. First and second dose antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in infants. Pediatr Infect Dis J. 1986;5:45-50.
22. Leinonen M, Säkkinen A, Kalliokoski R, Luotonen J, Timonen M, Mäkelä PH. Antibody response to 14-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in preschool age children. Pediatr Infect Dis. 1986;5:39-44.
23. Stein KE. Thymus-independent and thymus-dependent responses to polysaccharide antigens. J Infect Dis. 1992;165:49S-52S.
24. Murphy TV, Pastor P, Medley F, Osterholm MT, Granoff DM. Decreased *Haemophilus* colonization in children vaccinated with *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine. J Pediatr. 1993;122:517-23.
25. Mohle-Boetani JC, Ajello G, Breneman E, et al. Carriage of *Haemophilus influenzae* type b in children after widespread vaccination with conjugate

- Haemophilus influenzae* type b vaccines. *Pediatr Infect Dis J*. 1993;12:589-93.
26. Barbour ML, Maynon-White RT, Coles C, Crook WM, Moxon R. The impact of conjugate vaccine on carriage of *Haemophilus influenzae* type b. *J Infect Dis*. 1995;171:93-8.
 27. O'Brien KL, Dagan R. The potential indirect effect of conjugate pneumococcal vaccines. *Vaccine*. 2003;21:1815-25.
 28. Zhang Q, Finn A. Mucosal immunology of vaccines against pathogenic nasopharyngeal bacteria. *J Clin Pathol*. 2004;57:1015-21.
 29. Kelly DF, Moxon ER, Pollard AJ. *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines. *Immunology*. 2004;113:163-74.
 30. Eskola J, Anttila M. Pneumococcal conjugate vaccines. *Pediatr Infect Dis J*. 1999;18:543-51.
 31. Obaro SK, Huo Z, Banya WAS, Henderson DC, Monteil MA, Leach M, et al. A glycoprotein pneumococcal conjugate vaccine primes for antibody responses to a pneumococcal polysaccharide vaccine in Gambian children. *Pediatr Infect Dis J*. 1997;16:1135-40.
 32. Obaro SK, Adegbola RA, Banya WAS, et al. Carriage of pneumococci after pneumococcal vaccination. *Lancet*. 1996;348:271-2.
 33. Klugman KP. Efficacy of pneumococcal conjugate vaccines and their effect on carriage and antimicrobial resistance. *Lancet Infect Dis*. 2001;1:85-91.
 34. Dagan R, Melamed R, Muallem M, Piglansky L, Greenberg D, Abramson, et al. Reduction of nasopharyngeal carriage of pneumococci during the second year of life by a heptavalent conjugate pneumococcal vaccine. *J Infect Dis*. 1996;174:1271-8.
 35. Dagan R, Muallem M, Melamed R, Leroy O, Yagupsky P. Reduction of nasopharyngeal carriage in early infancy after immunization with tetravalent pneumococcal vaccines conjugated to either tetanus toxoid or diphtheria toxoid. *Pediatr Infect Dis J*. 1997;16:1060-4.
 36. Pelton SI, Loughlin AM, Marchant CD. Seven valent pneumococcal conjugate vaccine immunization in two Boston communities. Changes in serotypes and antimicrobial susceptibility among *Streptococcus pneumoniae* isolates. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:1015-22.
 37. Huang SS, Platt R, Rifas-Shiman SL, Pelton SI, Goldmann D, Filkestein JA. Post-PCV7 changes in colonizing pneumococcal serotypes in 16 Massachusetts Communities, 2001 and 2004. *Pediatrics* 2005;116:408e-13e. Disponible en: www.pediatrics.org/cgi/doi/10.1542/peds.2004-338
 38. 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.
 39. Cohen R, Levy C, De La Rocque F, Gelbert N, Wollner A, Fritzell B, et al. Impact of pneumococcal conjugate vaccine and of reduction of antibiotic use on nasopharyngeal carriage of nonsusceptible pneumococci in children with acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:1001-7.
 40. Givon-Lavi N, Fraser D, Dagan R. Vaccination of day-care center attendees reduces carriage of *Streptococcus pneumoniae* among their younger siblings. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22:524-31.
 41. Hausdorff WP, Bryant J, Paradiso PR, Siber GR. Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease: implications for conjugate vaccine formulation and use (I). *Clin Infect Dis*. 2000;30:100-21.
 42. Hausdorff WP. The roles of pneumococcal serotypes 1 and 5 in pediatric invasive disease. *Vaccine*. 2007;25:2406-12.
 43. 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;19:187-95.
 44. Whitney CG, Pilishvili T, Farley MM, Schaffner W, Craig AS, Lynfield R, et al. Effectiveness of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease: a matched case-control study. *Lancet*. 2006;368:1495-502.
 45. 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;23:485-9.
 46. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennet NM, Lynfield R, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med*. 2003;348:1737-46.
 47. Stephens DS, Zughaier SM, Whitney CG, Baughman WS, Barker L, Gay K, et al. Incidence of macrolide resistance in *Streptococcus pneumoniae* after introduction of the pneumococcal conjugate vaccine: population-based assessment. *Lancet*. 2005;365:855-63.
 48. Kaplan SL, Mason EQJ, Wald ER, 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;113:443-9.
 49. 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*. 2005;54:893-7.
 50. Kyaw MH, Lynfield R, Schaffner W, Craig AS, Hadler J, Reingold A, et al. Active Bacterial Core Surveillance of the Emerging Infections Program Network. Effect of the introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med*. 2006;354:1455-63.
 51. Albrich WC, Baugman W, Schmotzer B, Farley MM. Changing characteristics of invasive pneumococcal disease in a metropolitan Atlanta, Georgia, after introduction of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Infect Dis*. 2007;44:1569-76.
 52. Kellner JD, Church DL, MacDonald J, Tirrell GJ, Scheifele D. Progress in prevention of pneumococcal infection. *Can Med Assoc J*. 2005;173:1149-51.
 53. Bjornson G, Scheifele DW, Bettinger J, Patrick DM, Gustafson L, Daly P, et al. Effectiveness of pneumococcal conjugate vaccines in Greater Vancouver, Canada: 2004-2005. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:540-2.
 54. Giele C, Moore H, Bayley K, Harrison C, Murphy D, Rooney K, et al. Has the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine had an impact on invasive pneumococcal disease in Western Australia? *Vaccine*. 2007;25:2379-84.
 55. Lexau CA, Lynfield R, Danila L, Pilishvili T, Facklam R, Farley M, et al. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA*. 2005;294:2043-51.
 56. McBean AM, Park YT, Caldwell D, Yu X. Declining invasive pneumococcal disease in the US elderly. *Vaccine*. 2005;23:5641-5.
 57. Metlay JP, Fishman NO, Joffe M, Edelstein PH. Impact of pediatric vaccination with pneumococcal conjugate vaccine on the risk of bacteremic pneumococcal pneumonia in adults. *Vaccine*. 2006;24:468-75.
 58. Poehling KA, Talbot TR, Griffin MR, Craig AS, Whitney CG, Zell E. Invasive pneumococcal disease among infants before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA*. 2006;295:1668-74.
 59. Kellner JD, Church DL, MacDonald J, Tyrrell GJ, Scheifele D. Progress in the prevention of pneumococcal infection. *CMAJ*. 2005;173:1149-51.
 60. Haber M, Barskey A, Baughman W, Barker L, Whitney CG, Shaw KM, et al. Herd immunity and pneumococcal conjugate vaccine: a quantitative model. *Vaccine*. En prensa 2007.
 61. Eskola J, Kilpi T, Palmu A, Jokinen J, Haapakoski J, Herva E, et al. Efficacy of pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med*. 2001;344:403-9.
 62. Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR, et al, and The Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:187-95.
 63. Straetemans M, Sanders EAM, Veenhoven RH, Schilder AGM, Damoiseaux RAMJ, Zielhuis GA. Vacunas antineumocólicas para la prevención de la otitis media (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> (traducida de The Cochrane Library, Issue 2. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd.; 2007).
 64. McEllistrem MC, Adams JM, Patel K, Mendelsohn AB, Kaplan SL, Bradley JS, et al. Acute otitis media due to penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* before and after the introduction of the pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Infect Dis*. 2005;40:1738-44.
 65. Black SB, Shinefield HR, Lin G 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;21:810-5.
 66. Hansen J, Black S, Shinefield H, Cherian T, Benson J, Fireman B, et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than 5 years of age for prevention pneumonia. Updated analysis using World Health Organization Standardized Interpretation of Chest Radiographs. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:779-81.
 67. Madhi SA, Klugman KP and The vaccine Trialist Group. A role for *Streptococcus pneumoniae* in virus-associated pneumonia. *Nature Med*. 2004;10:811-3.
 68. Cutts FT, Zaman SMA, 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: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;365:1139-46.
 69. Poehling KA, Lafleur BJ, Szilagyi PG, Edwards KM, Mitchel Ed, Barth R, et al. Population-based impact of pneumococcal conjugate vaccine in young children. *Pediatrics*. 2004;114:755-61.
 70. Mbelle N, Huebner RE, Wasas AD, Kimura A, Chang I, Klugman KP. Immunogenicity and impact on nasopharyngeal carriage of a nonavalent pneumococcal conjugate vaccine. *J Infect Dis*. 1999;180:1171-76.
 71. Fenoll A, Jado I, Vicioso D, Berrón S, Yuste JE, Casal J. *Streptococcus pneumoniae* in children in Spain. *Acta Paediatr*. 2000;89:44S-50S.

72. 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.
73. 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;26:303-10.
74. Barricarte A, Gil-Setas A, Torroba L, Castilla J, Petit A, Polo I, et al. 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.
75. Barricarte A, Castilla J, Gil-Setas A, Torroba L, Navarro-Alonso A, Irisarri F, et al. Effectiveness of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine: a population-based case-control study. *Clin Infect Dis*. 2007;44:1436-41.
76. Calbo E, Diaz A, Cañadel 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;12:867-72.
77. 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 nonvaccine serogroups. *Clin Infect Dis*. 2005;41:21-9.
78. Hsu K, Pelton S, Karumuri S, Hesev-Grove D, Klein J, and Massachusetts Department of Public Health Epidemiologists. Population-Based surveillance for childhood invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24:17-23.
79. Byington CL, Korgenski K, Daly J, Ampofo K, Pavia A, Mason EO. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal parapneumonic empyema. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:250-4.
80. Steenhoff AP, Shah SS, Ratner AJ, Patil SM, McGowan KL. Emergence of vaccine-related pneumococcal serotypes as a cause of bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2006;42:907-14.
81. Pai R, Moore MR, Pilishvili T, Gertz RE, Whitney CG, Beall B, et al. Post-vaccine genetic structure of *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A from children in the United States. *J Infect Dis*. 2005;192:1988-95.
82. 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;26:461-7.
83. Pelton SI, Huot H, Finkelstein JA, Bishop CJ, Hsu KK, Kellenberg J, 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.
84. Singleton RJ, Hennessy TW, Bulkow LR, Hammit 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.
85. Klugman KP, McGee L. Resurgence of the multiresistant pneumococcus in the United States: a commentary. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:473-4.
86. González BE, Hulten KG, Lamberth L, Kaplan SL, Mason EO, and the Pediatric Multicenter Pneumococcal 7-valent conjugate vaccine. *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.
87. Farrell DJ, Klugman KP, Pichichero M. Increased antimicrobial resistance among nonvaccine serotypes of *Streptococcus pneumoniae* in the pediatric population after the introduction of 7-valent pneumococcal vaccine in the United States. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:123-8.
88. Eltringham G, Kearns A, Freeman R, Clark J, Spencer D, Eatstham K, et al. Culture-negative childhood empyema is usually due to penicillin-sensitive *Streptococcus pneumoniae* capsular serotype 1. *J Clin Microbiol*. 2003;41:521-2.
89. 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*. 2006;13:347-9.
90. Eastham KM, Freeman R, Kearns AM, Eltringham G, Clark J, Leeming J, et al. Clinical features, aetiology and outcome of empyema in children in the north east of England. *Thorax*. 2004;59:522-5.
91. Fletcher M, Leeming J, Cartwright K, Pinn A, on behalf of the South West of England Invasive Community Acquired Infection Study Group. Childhood empyema: limited potential impact of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:559-60.
92. Bekri H, Cohen R, Varon E, Madhi F, Gire R, Guillot F, et al. *Streptococcus pneumoniae* serotypes involved in children with pleural empyemas in France. *Arch Pediatr*. 2007;14 239-43.
93. Buckingham SC, King MD, Miller ML. Incidence and etiologies of complicated parapneumonic effusions in children, 1966 to 2001. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22:499-504.
94. Spencer DA, Iqbal SM, Hasan A, Hamilton L. Empyema thoracis is still increasing in UK children. *BMJ*. 2006;332:1333.
95. Byington CL, Spencer LY, Johnson TA, Pavia AT, Allen D, Mason EO, et al. An epidemiological investigation of a sustained high rate of pediatric parapneumonic empyema: risk factors and microbiological considerations. *Clin Infect Dis*. 2002;34:434-5.
96. Brueggemann AB, Peto TEA, Crook DW, Butler JC, Kristinsson KG, Spratt BG. Temporal and geographic stability of the serogroup-specific invasive disease potential of *Streptococcus pneumoniae* in children. *J Infect Dis*. 2004;190:1203-11.
97. Long SS. Cpasules, clones, and curious events: pneumococcus under fire from polysaccharide conjugate vaccine. *Clin Infect Dis*. 2005;41:30-4.
98. Miller E, Waight P, Efstraiou 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;89:11S-16S.
99. Von Kries R, Hermann M, Hachmeister A, Siedler A, Schmitt H, Al-Lahhan A, et al. Prediction of the potential benefit of different pneumococcal conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in German children. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21:1017-23.
100. Feikin RD, Klugman KP. Historical changes in pneumococcal serogroup distribution: implications for the era of pneumococcal conjugate vaccines. *Clin Infect Dis*. 2002;35:547-55.
101. Levine OS, O'Brien KL, Knoll M, Adegbola RA, Black S, Cherian T, et al. Pneumococcal vaccination in developing countries. *Lancet*. 2006;367:1880-82.
102. Rudan I, El Arifeen S, Black RE, Campbell H. Childhood pneumonia and diarrhoea: setting our priorities right. *Lancet Infect Dis*. 2007;7:56-61.
103. Wardlaw T, Salama P, Johansson EW, Mason E. Pneumonia the leader killer in children. *Lancet*. 2006;368:1048-50.
104. Berkley JA, Lowe BS, Mwangi I, Williams T, Bauni E, Mwarumba S, et al. Bacteremia among children admitted to a rural hospital in Kenya. *N Engl J Med*. 2005;352:39-47.