



EXPERIENCIA CLÍNICA

Caracterización de pacientes fallecidos por enfermedad neumocócica invasiva en la población infantil de Bogotá, Colombia



Juan Pablo Rojas^{a,*}, Aura Lucia Leal^b, Jaime Patiño^c, Anita Montañez^d, Germán Camacho^e, Sandra Beltrán^f, Carolina Bonilla^g, Rocio Barrero^h, Cristina Mariñoⁱ, Nicolás Ramos^j y Grupo de estudio de Enfermedad Neumocócica en Colombia-Neumocolombia

^a *Infectología Pediátrica, Universidad El Bosque, Fundación Cardioinfantil IC, Bogotá, Colombia*

^b *Universidad Nacional de Colombia, Asociación Colombiana de Infectología (ACIN), Grupo para el Control de la Resistencia Bacteriana en Bogotá, Grupo Neumocolombia, Colombia*

^c *Fundación Cardioinfantil, Asociación Colombiana de Infectología ACIN-Sociedad Colombiana de Pediatría, Grupo Neumocolombia, Colombia*

^d *Asociación Colombiana de Infectología, Grupo Neumocolombia, Colombia*

^e *Hospital de la Misericordia, Universidad Nacional de Colombia. Grupo Neumocolombia, Colombia*

^f *Fundación Sanitas-Clínica Colombia, Grupo Neumocolombia, Colombia*

^g *Clínica Hospital San Rafael, Grupo Neumocolombia, Colombia*

^h *Hospital Santa Clara E.S.E y Hospital el Tunal E.S.E. Grupo Neumocolombia, Colombia*

ⁱ *Hospital Militar Central, Grupo Neumocolombia, Sociedad Colombiana de Pediatría, Colombia*

^j *Clínica El Bosque, Grupo Neumocolombia, Sociedad Colombiana de Pediatría, Colombia*

Recibido el 13 de septiembre de 2014; aceptado el 27 de julio de 2015

Disponible en Internet el 25 de noviembre de 2015

PALABRAS CLAVE

Streptococcus pneumoniae;
Infección neumocócica;
Mortalidad;
Niños;
Bogotá

Resumen

Introducción: El *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), también denominado neumococo, es una de las principales bacterias asociadas a mortalidad en menores de 2 años, con una incidencia de morbilidad variable de acuerdo a la demografía y exposición a factores protectores o de riesgo.

Objetivo: Caracterizar los pacientes fallecidos por enfermedad neumocócica invasiva (ENI) entre el 2008-2014 en la población infantil de 8 instituciones de salud en Bogotá, Colombia.

Pacientes y método: Estudio observacional descriptivo tipo serie de casos, en pacientes fallecidos por ENI, mayores de 28 días hasta los 18 años, en 8 instituciones de tercer nivel de atención en Bogotá, Colombia. Periodo del estudio del 1 de enero de 2008 al 15 de enero de 2014. Tamaño de la muestra: 239 pacientes.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: juanpa8506@hotmail.com (J.P. Rojas).

Resultados: Se revisaron 239 casos registrados de ENI, presentando una mortalidad del 7,5% (n = 18). La edad promedio de los pacientes que fallecieron fue de 43,7 meses, con un rango de edad entre 2 y 176 meses (14 años); el 66% de los casos era de sexo masculino. Se identificaron serotipos en 8 pacientes, encontrando: 6A, 6B, 10A, 14, 18C, 23B, 23F, 35B. La presentación clínica más frecuente de los casos de mortalidad fue meningitis con el 33% (6 casos), seguida por bacteriemia sin foco en el 28% (5 casos) y neumonía con el 27% (5 casos). Se presentaron situaciones clínicas combinadas como neumonía y meningitis en el 11% (2 casos). Dos de los pacientes tenían factores de riesgo para ENI claramente documentados (asplenia y enfermedad respiratoria crónica).

Conclusiones: La mortalidad por ENI es especialmente alta en los menores de 2 años y en pacientes de sexo masculino, especialmente cuando presenta foco meníngeo (44%). La serotipificación no fue posible en todos los pacientes fallecidos, ya que no se envió la cepa aislada al Instituto Nacional de Salud. Se requiere una vigilancia continua y sistemática para evaluar el impacto de la vacunación y las posibles modificaciones en el patrón de presentación de la enfermedad.

© 2015 Sociedad Chilena de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Streptococcus pneumoniae;
Pneumococcal Infection;
Mortality;
Children;
Bogotá

Characterization of patients who died of invasive pneumococcal disease in the child population of Bogotá, Colombia

Abstract

Introduction: *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), also known as pneumococcus, is one of the main bacteria associated with mortality in children under 2 years of age, with a morbidity and mortality incidence that varies according to demographics and exposure to risk, or protective factors.

Objective: To describe the child mortality due to invasive pneumococcal disease (IPD) between 2008 -2014 (6 years), in 8 Medical Centres in Bogotá, Colombia.

Patients and method: Descriptive observational case series of patients who died of IPD, aged 28 days to 18 years, in 8 tertiary care institutions in Bogotá, Colombia. The study period was from 1 January 2008 to 15 January 2014. Sample size: 239 patients.

Results: A total of 239 registered cases of IPD were reviewed, showing a mortality of 8% (n 18). The mean age of patients that died was 43.7 months, with an age range from 2 to 176 months (14 years), with 66% of the cases being male. Serotypes were identified in 8 patients, finding: 6A, 6B, 10A, 14, 18C, 23B, 23F, and 35B. The most common clinical presentation of the cases was meningitis with mortality of 33% (6 cases), followed by bacteraemia without focus in 28% (5 cases), and pneumonia with 27% (5 cases). Combined clinical situations were presented, such as pneumonia and meningitis in 11% (2 cases). Two of the patients had clearly documented risk factors for IPD (asplenia and chronic respiratory disease).

Conclusions: IPD mortality is particularly high in children under 2 years in male patients, especially when presented with a meningeal focus (44%). Serotyping was not possible in all patients who died, since no strain isolated was sent to the National Institute of Health. Continuous and systematic vigilance is required to evaluate the impact of vaccination and possible changes in the pattern of presentation of disease.

© 2015 Sociedad Chilena de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), también denominado neumococo, es una de las principales bacterias asociadas a mortalidad en menores de 2 años, con una incidencia de morbimortalidad variable de acuerdo a la demografía y exposición a factores protectores o de riesgo. La enfermedad neumocócica invasora (ENI) se refiere a infecciones severas como neumonía, bacteriemia o

meningitis causadas por *S. pneumoniae*¹. La ENI es la responsable de gran parte de la morbilidad prevenible en menores de 5 años en la mayor parte de los reportes a nivel mundial².

Se estima que cada año mueren en el mundo 1,6 millones de personas por infección neumocócica; de ellas entre 700.000 y 1.000.000 corresponderían a niños menores de 5 años, la gran mayoría en países en vías de desarrollo³. La incidencia de ENI en niños pequeños (< 5 años) en EE. UU. y en Europa es de 8 a 75 casos anuales por 100.000 niños

de esa edad, mientras que en países en desarrollo se eleva hasta 100-500 casos anuales por 100.000 niños³.

Los factores que aumentan el riesgo de ENI incluyen condiciones médicas crónicas, como por ejemplo las inmunodeficiencias congénitas o adquiridas (de tipo humoral, infección por virus de la inmunodeficiencia humana, bazo ausente o deficiente, alteración en la respuesta inmune innata), implantes cocleares, fístulas de líquido cefalorraquídeo, síndrome nefrótico, neumopatías crónicas, entre otros⁴.

Las elevadas cifras de morbimortalidad asociadas a ENI a nivel global han hecho que se considere la infección neumocócica como un problema de salud pública de intervención prioritaria. En las políticas de la Organización Mundial de la Salud las metas del desarrollo del milenio han comprometido a los países en la adopción de medidas que conduzcan al control de este tipo de enfermedades^{5,6}.

El impacto que ha tenido la vacunación masiva en la mortalidad por neumococo se ha evidenciado en diferentes estudios, uno de ellos realizado en Inglaterra, que demostró en los niños menores de 5 años durante los años 2009-10 que la vacuna conjugada antineumocócica 10 valente o PCV10 disminuyó en un 39% los casos de meningitis y en un 19% las muertes por neumococo, mientras que los porcentajes respectivos para la vacuna conjugada antineumocócica 13 valente o PCV13 fueron 65% y 67%. Los serotipos no incluidos en las vacunas PCV causaron la mayor pérdida de años de calidad de vida, los cuales fueron el 22F y 33F en niños de 5 años y el serotipo 31 en las personas mayores. Otros 2 estudios realizados en Estados Unidos reportan la reducción de 62,5% y 57,1% para todos los tipos de presentación de ENI con la vacunación antineumocócica^{7,8}. De igual forma se ha demostrado coste-efectividad de ambas vacunas⁹.

El objetivo de este estudio fue caracterizar los pacientes fallecidos por ENI entre el 2008-2014 en la población infantil de 8 instituciones de salud en Bogotá, Colombia.

Pacientes y método

Estudio observacional descriptivo tipo serie de casos, de 18 pacientes fallecidos por ENI, mayores de 28 días hasta los 18 años de edad, pertenecientes a 8 instituciones hospitalarias localizadas en Bogotá, Colombia, durante el periodo de enero de 2008 a enero de 2014.

Este estudio corresponde a un subanálisis de una cohorte de pacientes con ENI (n = 239) conformada desde 2008 a 2014 por el grupo de estudio de Enfermedad Neumocócica en Colombia-Neumocolombia, de la Asociación Colombiana de Infectología. Este grupo pertenece una red de hospitales de tercer nivel de atención en salud de Bogotá, Colombia.

El estudio fue realizado en un periodo transicional (2008-2014), donde la implementación de la vacuna antineumocócica decavalente (PCV 10) en Colombia se realizó a partir del 1 de noviembre de 2010. Para el año 2014 todos los niños menores de 5 años en Bogotá, Colombia, han recibido la vacuna contra el neumococo.

Para la caracterización se consideraron las variables: presencia de ENI y su distribución por sexo, edad, presentación clínica, factores de riesgo, mortalidad y serotipo y el estado de inmunización.

Consideraciones éticas

Se trata de una investigación sin riesgo, en donde se emplearon técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos, no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participaron en el estudio. Los pacientes fueron identificables únicamente por el investigador principal, de acuerdo al consecutivo de la historia clínica. Declaramos que no tenemos ningún conflicto de intereses en el desarrollo del estudio.

Resultados

Durante los 6 años del estudio se incluyeron 239 pacientes con diagnóstico de ENI; de estos el 43,1% (103 casos) eran menores de 2 años, el 33,9% (n = 81) tenía entre 24 y 59 meses y el 23% (n = 55) fue mayor de 5 años. El diagnóstico más común fue neumonía en 159 casos (66,5%). De los 239 pacientes 18 fallecieron, lo que representa una mortalidad de 7,5%. Las características demográficas y clínicas de los casos de mortalidad se exponen en la [tabla 1](#).

La edad de los pacientes que fallecieron varió entre 2 y 176 meses (14 años), con un promedio de 43,7 meses; el 66% (n = 12) de los casos era de sexo masculino. Las incidencias más altas de ENI fueron registradas en los varones y en los menores de 5 años.

Dos de los casos tenían antecedentes de alguna enfermedad o trastorno que podría ser considerado un factor de riesgo para ENI. Se encontró en un paciente de 14 años el antecedente de esplenectomía o asplenia, mientras el otro paciente de 11 meses tenía antecedente de enfermedad respiratoria crónica.

Entre las presentaciones clínicas de mortalidad las formas más frecuentes fueron: meningitis (6 casos [33%]), seguido por bacteriemia sin foco (5 casos [28%]) y neumonía (5 casos [28%]). Se presentaron adicionalmente situaciones clínicas combinadas como neumonía y meningitis en 2 casos (11%).

Tabla 1 Características demográficas y clínicas de los casos de mortalidad, entre el 2008-2014 en la población infantil de Bogotá, Colombia

	N.º de casos	%
<i>Edad</i>		
< 2 años	9	50
2-5 años	5	28
> 5 años	4	22
<i>Mortalidad</i>	18	100
<i>Género</i>		
Masculino	12	66
Femenino	6	34
<i>Presentación clínica</i>		
Meningitis	6	33
Bacteriemia	5	28
Neumonía	5	27
Neumonía y meningitis	2	11

Con respecto al estado de inmunización de los 18 pacientes fallecidos el 11% (2 casos) documenta haber recibido por lo menos una dosis de vacunación antineumocócica, siendo importante aclarar las dificultades presentadas por no tener registro de inmunizaciones en la historia clínica. El 22% (4 casos) murieron antes de la implementación de la vacuna de forma masiva en Bogotá, en el año 2008.

De los 9 niños fallecidos menores de 2 años solo uno estaba vacunado, los serotipos aislados fueron: 6A, 6B, 14 y 3B, de los otros 5 pacientes se desconoce el serotipo. La presentación clínica en este grupo poblacional fue: neumonía 11% (2 casos), bacteriemia 17% (3 casos), meningitis 17% (3 casos), situaciones clínicas combinadas como neumonía y meningitis 5,5% (un caso).

De los 5 niños fallecidos entre 2 y 5 años, ninguno estaba vacunado, los serotipos aislados fueron 18C y 23F; de los otros 3 pacientes se desconoce el serotipo. La presentación clínica fue: neumonía 11% (2 casos), bacteriemia 5,5% (un caso) y meningitis 11% (2 casos).

De los 4 niños mayores de 5 años fallecidos solo uno estaba vacunado; el único serotipo aislado fue el 10, y de los otros 4 pacientes se desconoce el serotipo. La presentación clínica fue: neumonía 5,5% (un caso), bacteriemia 5,5% (un caso), meningitis 5,5% (un caso) y situaciones clínicas combinadas como neumonía y meningitis 5,5% (un caso).

En el análisis global de los 239 pacientes con diagnóstico de ENI se encontró que la mortalidad por neumonía se presentó en el 3% (5 casos) de todos los pacientes con esta enfermedad (159 casos). La edad de los que fallecieron osciló entre 2 y 109 meses (9 años), con un promedio de 42 meses (3,5 años). Un paciente tenía 2 dosis de vacuna antineumocócica. Se identificaron 2 serotipos causantes de mortalidad por neumonía, el 14 y el 23B; de los otros 3 pacientes se desconoce el serotipo.

De los 239 pacientes se presentó mortalidad por meningitis en el 24% (seis casos) de todos los pacientes con esta enfermedad (25 casos). La edad observada entre los fallecidos estuvo entre 6 y 109 meses (9 años), con un promedio de 42,8 meses (3,5 años); ninguno de los pacientes tenía vacuna antineumocócica. En este grupo se identificaron 2 serotipos en el líquido cefalorraquídeo (LCR), el 18C y el 35B, de los otros 4 pacientes se desconoce el serotipo. Además se encontró que la mortalidad por bacteriemia y otras infecciones invasoras fuera de meningitis y neumonía se presentó en el 9,4% (5 casos) de todos los pacientes con estas enfermedades (53 casos), afectando a pacientes con edades entre los 4 y 176 meses (14,6 años), con un promedio de 44,8 meses (3,7 años). Un paciente tenía antecedente de vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos por historia de asplenia: 3 serotipos en casos diferentes fueron identificados el 6A, 6B y el 10A; de los otros 2 pacientes se desconoce el serotipo. Respecto a la mortalidad por enfermedades combinadas, como neumonía y meningitis, se presentó en los 2 casos identificados de todos los pacientes con esta enfermedad. Uno de los casos tenía 11 meses y el otro tenía 9 años; ninguno de los 2 pacientes tenía vacuna antineumocócica y no se logró identificar ningún serotipo.

El promedio de días de hospitalización en los casos donde se presentó mortalidad fue de 13 días, con un promedio de 3 días en la unidad de cuidados intensivos pediátricos. Si contamos todos los casos en los que hubo diagnóstico de meningitis, ya sea como único diagnóstico o presente

en combinación, la mortalidad por dicha causa alcanza el 44%.

Discusión

El *S. pneumoniae* es considerado como un agente etiológico que causa gran morbimortalidad en niños y adultos en el mundo. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud este microorganismo ocasiona la muerte de 1,6 millones de personas al año, y de estos el 0,7 a un millón son niños menores de 5 años¹⁰.

La frecuencia de mortalidad en nuestro estudio fue mayor en los varones (66%), y en los grupos de edad más jóvenes (78% en <5 años, 50% en <2 años) se ha encontrado resultados similares reportados en otras publicaciones^{1,11,12}.

Los factores de riesgo en mortalidad dependen tanto del microorganismo (serotipo, capacidad invasora) como del huésped (edad, presencia de factores de riesgo). Aunque difieren en ciertos aspectos, los estudios de mortalidad con respecto al serotipo coinciden en la alta mortalidad con el serotipo 3 y en la asociación entre los serotipos de menor potencial invasivo, con mayor gravedad y mortalidad¹³⁻¹⁹. En nuestro estudio no se encontró un patrón de relación entre serotipo y su relación con mortalidad. Se encontró mayor mortalidad en los pacientes menores de 2 años.

Es claro que la mortalidad puede ser prevenida con la vacunación⁷⁻⁹. En nuestro estudio solo 2 pacientes de los 18 fallecidos tenían el antecedente de haber recibido alguna de las vacunas.

La meningitis fue la manifestación más grave de la ENI con la más alta mortalidad (44%) al sumar los pacientes que tenían como diagnóstico único o en combinación evidenciada en nuestro estudio; otros estudios demuestran un 20% de mortalidad. La edad de presentación principalmente en menores de 5 años es similar a los estudios reportados²⁰.

Algunos estudios reportan la relación entre la mortalidad ocasionada por meningitis y el serotipo 14¹³; en nuestro estudio no se encontró un patrón de relación entre serotipo y su relación con mortalidad de meningitis por neumococo.

Cabe resaltar que se requieren esfuerzos para incrementar y mantener altas tasas de la cobertura de vacunación antineumocócica en la población infantil de Colombia, con el fin de disminuir la mortalidad por esta causa. Además, se debe mantener y fortalecer el esfuerzo de los grupos de investigación acerca del neumococo, como es el caso del Grupo de estudio de Enfermedad Neumocócica en Colombia-Neumocolombia.

Un limitante de este estudio radicó en la dificultad de obtener los datos referentes a las inmunizaciones, así como los limitados datos de serotipificación, los cuales no se lograron en todos los pacientes fallecidos. Se requiere la monitorización y la vigilancia continua para evaluar el impacto de la vacunación y las posibles modificaciones en el patrón de presentación de la enfermedad.

Financiación

Este trabajo fue financiado a través de una beca independiente de la Asociación Colombiana de Infectología (ACIN), capítulo central, y los laboratorios Pfizer Colombia SAS.

Conflicto de intereses

Este trabajo cumple con los requisitos sobre consentimiento/asentimiento informado, comité de ética, financiación, estudios animales y sobre la ausencia de conflicto de intereses según corresponda.

Agradecimientos

Agradecemos al Instituto Nacional de Salud el suministro de la información de los aislamientos serotipificados.

Agradecemos al grupo de microbiología del Instituto Nacional de Salud (INS) de Colombia, por el suministro de la información de los aislamientos serotipificados. Además, al Grupo Para el Control de la Resistencia Antimicrobiana en Bogotá (GREBO) por la asesoría científica permanente.

Anexo 1.

Yuly Andrea Olarte

Bacterióloga

Hospital de la Misericordia

Gloría Rey

Bacterióloga

Fundación Cardioinfantil

Claudia Clavijo

Bacterióloga

Clínica San Rafael

Sandra Hernández

Bacterióloga

Hospital Santa Clara

Ángela Pescador

Bacterióloga

Hospital Militar Central

Claudia Sierra

Bacterióloga

Clínica Colombia

Amparo Vásquez

Bacterióloga

Clínica El Bosque

Yufar López

Residente de Pediatría

Universidad Nacional de Colombia

Hospital de La Misericordia

Karen Jiménez

Residente de Pediatría

Clínica El Bosque

Gina Forero

Residente de Pediatría

Clínica El Bosque

Referencias

- Rodríguez MAG, González AV, Gavín MAO, et al. Invasive pneumococcal disease: Association between serotype, clinical presentation and lethality. *Vaccine*. 2011;29:5740–6.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vaccine preventable deaths and the Global Immunization Vision and Strategy, 2006-2015. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2006;55:512-5.
- Bogaert D, de Groot R, Hermans PW. *Streptococcus pneumoniae* colonization: The key to pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis*. 2004;4:144–54.
- Tina Q. Pediatric invasive pneumococcal disease in the United States in the era of pneumococcal conjugate vaccines. *Clin Microbiol Rev*. 2012;25:409–19.
- World Health Organization. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec*. 2007;82:93-104.
- De Carvalho Gomes H, Muscat M, Monnet DL, Giesecke J, Lopalco PL. Use of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) in Europe, 2001-2007. *Euro Surveill*. 2009;14:1915–9.
- Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, et al. Active bacterial core surveillance/emerging infectious program. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis*. 2010;201:32–41.
- Pulido M, Sorvillo F. Declining invasive pneumococcal disease mortality in the United States, 1990-2005. *Vaccine*. 2010;28:889–92.
- Pippo T, Beletu MS, Virgilio F, et al. Cost effectiveness analysis of the 10 and 13 valent pneumococcal conjugate in Argentina. *Vaccine*. 2011;29:4963–72.
- Procedimientos para el diagnóstico de neumonías y meningitis bacterianas y la caracterización de cepas de *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*, SIREVA II 2012 [citado 30 Mar 2014]. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=3609&Itemid=3953&lang=es.
- Hausdorff WP, Feikin DR, Klugman KP. Epidemiological differences among pneumococcal serotypes. *Lancet Infect Dis*. 2005;5:83–93.
- Trotter CL, Waight P, Andrews NJ, et al. Epidemiology of invasive pneumococcal disease in the pre-conjugate vaccine era: England and Wales 1996-2006. *J Infect*. 2010;60:200–8.
- Weinberger DM, Harboe ZB, Sanders EAM, et al. Association of serotype with risk of death due a pneumococcal pneumoniae: A meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2010;51:692–9.
- Sjöström K, Spindler C, Ortqvist A, et al. Clonal and capsular types decide whether pneumococci will act as a primary or opportunistic pathogen. *Clin Infect Dis*. 2006;42:451–9.
- Worm SW, Lundgren B, Konradsen HB, Benfield T. Serotype-specific mortality from invasive *Streptococcus pneumoniae* disease revisited. *BMC Infect Dis*. 2004;4:21.
- Harboe ZB, Thomsen RW, Riis A, et al. Pneumococcal serotypes and mortality following invasive pneumococcal disease: A population-based cohort study. *PLoS Med*. 2009;6:e1000081.
- Jansen AG, Rodenburg GD, Van der Ende A, et al. Invasive pneumococcal disease among adults: Associations among serotypes, disease characteristics, and outcome. *Clin Infect Dis*. 2009;49:e23–9.
- Pletz MW, Welte T, Klugman KP. The paradox in pneumococcal serotypes: Highly invasive does not mean highly lethal. *Eur Respir J*. 2010;36:712–3.
- Henriques B, Kalin M, Ortqvist A, et al. Molecular epidemiology of *Streptococcus pneumoniae* causing invasive disease in 5 countries. *J Infect Dis*. 2000;182:833–9.
- Protocolo de vigilancia y control de meningitis bacterianas. Bogotá-Colombia: Instituto Nacional de Salud; 2007.