

ENFERMEDAD INVASORA POR *STREPTOCOCCUS* *PNEUMONIAE*

Abril 2006

IMPLICACIÓN DE LA VACUNACIÓN
CON LA VACUNA CONJUGADA
HEPTAVALENTE



Edita y distribuye:

© MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO

Centro de Publicaciones

NIPO: 680-18-106-8

*Grupo de trabajo de la Ponencia de Registro y
Programa de Vacunas:*

Isabel Pachón del Amo

Subdirección General de Promoción de la Salud y
Epidemiología. MSC

Maria Victoria Martínez Aragón

Centro Nacional de Epidemiología. ISCIII

Asunción Fenoll Comes

Centro Nacional de Microbiología. ISCIII

Francisco Salmerón García

Susana López Hernández

Agencia Española del Medicamento. MSC

Amós García Rojas

Comunidad Autónoma de Canarias

José Antonio Navarro Alonso

Región de Murcia

Aurelio Barricarte Gurrea

Comunidad Foral de Navarra

Diseño gráfico y maquetación

M^ª Rosario Bris Coello

Subdirección General de Promoción de la Salud y Epidemiología. MSC

El documento ha sido revisado por los miembros de la Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones de las Comunidades Autónomas:

Fermín García Rodríguez (ANDALUCÍA).

Manuel Mendez Díaz (ARAGÓN).

Ismael Huerta González (ASTURIAS).

Maria Teresa Barge Franco. (ISLAS BALEARES).

Amós José García Rojas (CANARIAS).

Álvaro González de Aledo Linos (CANTABRIA).

M^ª Jesús Rodríguez Recio (CASTILLA y LEÓN).

Arturo Caballero Carmona (CASTILLA-LA MANCHA).

José Luis Taberner Zaragoza (CATALUÑA).

José Antonio Lluch Rodrigo (C. VALENCIANA).

Eulalio Ruiz Muñoz (EXTREMADURA).

José Antonio Taboada Rodríguez (GALICIA).

Dolores Barranco Ordóñez (MADRID).

José Antonio Navarro Alonso (MURCIA).

Pedro José Bernal González (MURCIA).

Aurelio Barricarte Gurrea (NAVARRA).

José María Arteagoitia Axpe (PAIS VASCO).

Milagros Perucha González (LA RIOJA).

José Ruiz Olivares (MELILLA)

La Comisión de Salud Pública, ratificó el documento en su reunión del 3 de mayo de 2006, acordándose su amplia difusión a colectivos profesionales.

ÍNDICE

1	ANTECEDENTES	5
2	EXPERIENCIA EN ESTADOS UNIDOS	6
3	EXPERIENCIA EN ESPAÑA	7
4	CONCLUSIONES.	11

1 ANTECEDENTES

La infección por *Streptococcus pneumoniae*, Sp, produce un amplio rango de patologías desde enfermedades comunes del tracto respiratorio superior hasta formas graves de enfermedad invasora (EIN) como neumonía, meningitis o septicemia. Se han identificado 40 serogrupos de Sp que incluyen 90 serotipos diferentes, muchos de ellos con capacidad potencial para producir enfermedad invasora, si bien se estima que el 62% de enfermedad invasora está producida por los 10 serotipos más frecuentes (1).

Hay un riesgo más alto de desarrollar una infección neumocócica o de presentar formas graves si existen procesos crónicos o enfermedades de base que alteran la capacidad inmunológica del huésped.

La vacuna conjugada heptavalente (PVC-7) se aprobó en el año 2000 en Estados Unidos por la Food & Drugs Administration (FDA), indicada para la enfermedad neumocócica invasora en menores de 5 años. Esta vacuna, fabricada en Estados Unidos, incluye casi el 90% de los serotipos que circulan en Estados Unidos y Canadá.

En el año 2001 la Agencia Europea del Medicamento (EMA) autorizó dicha vacuna en Europa con indicación para niños menores de 2 años y en 2004 se amplió hasta los 5 años. La vacuna incluye los serotipos 18C, 4, 6B, 9V, 14, 19F, y 23F (2). Inicialmente se esperaba que algunos serotipos no incluidos en la vacuna pudieran tener inmunidad cruzada, especialmente el 6A y 19A, lo cual aumentaría a nueve el número de serotipos cubiertos por la vacuna.

En Europa la vacuna cubre menor número de serotipos prevalentes comparado con Estados Unidos, en torno al 75% y en Asia un 43,1%. Estudios respecto de la cobertura teórica de la vacuna en España, en el periodo de 1990 a 1996, describían que un 68,2% de los serogrupos/serotipos circulantes, en niños de 0 a 4 años, estarían cubiertos por la vacuna PCV-7 en nuestro país (3-5).

En España, la Comisión de Salud Pública, en su reunión de 21 de junio de 2001, recomendó la vacuna para inmunización activa contra las enfermedades invasoras (bacteriemia, sepsis, meningitis y neumonía bacteriémica) en niños entre 2 meses y 5 años que presentan enfermedades crónicas, en niños inmunocomprometidos con mayor riesgo de padecer enfermedad neumocócica o sus complicaciones y en niños con infección por VIH sintomáticos o asintomáticos.

Para estudiar el impacto que la introducción de la vacuna PCV-7 podría tener en la población infantil española, en el año 2003 se realizó un estudio prospectivo en quince Comunidades Autónomas coordinado por el Instituto de Salud Carlos III y el Ministerio de Sanidad y Consumo (6). El estudio detectó variabilidad en la incidencia entre diferentes comunidades. La incidencia de EIN más alta se encontró en menores de 1 año, 29,1 por 100.000 habitantes y en menores de 2 años, 30,4 por 100.000 habitantes, sobre todo en meningitis y sepsis. Estas formas clínicas presentan peor evolución, mayor número de secuelas y mayor mortalidad. La incidencia detectada en dicho estudio de meningitis neumocócica, indicador más fiable para realizar comparaciones, fue de 9,60 por 100.000 habitantes en menores de 2 años y de 12,02 en menores de 1 año.

El estudio puso de manifiesto una disminución en el aislamiento de serotipos/serogrupos cubiertos por la vacuna, del 68,2% antes de la autorización de la vacuna PCV-7 al 54% de los serotipos tres años después de la comercialización de la vacuna, lo que podría ser reflejo del efecto de la vacunación infantil

realizada al margen de las recomendaciones oficiales y que se estima era menor del 50% en niños menores de 2 años con 3 o más dosis.

Además se observó un incremento en el porcentaje de aislamientos del serotipo 19 A con respecto a años previos y en menor medida del 6 A, lo que podría apuntar a un reemplazo de los serotipos circulantes.

Llama la atención en este estudio que el 83,9% de los niños pertenecientes a grupos de riesgo no habían recibido la vacuna.

Tras el citado estudio, presentado en la Comisión de Salud Pública celebrada el 8 de julio de 2004 a propuesta de la Ponencia de Programas y Registro de Vacunas, se acuerda mantener la recomendación de vacunar a niños incluidos en grupos de riesgo con la finalidad de mejorar su cobertura, y mejorar la vigilancia y evolución de la enfermedad invasora y de los serotipos implicados.

2 EXPERIENCIA EN ESTADOS UNIDOS

Estados Unidos es el país que primero introdujo la vacuna en el mundo, en Octubre 2000, y es por tanto el que más experiencia acumula del uso de la vacuna. En 2004 las coberturas alcanzaban el 73% con 3 o más dosis en menores de dos años. Sus investigadores han publicado varios informes respecto del impacto de la vacunación de los que consideramos importante destacar los siguientes hallazgos (7-27):

- Descenso importante en la incidencia de enfermedad invasora a expensas de los 7 serotipos incluidos en la vacuna. Este descenso se observa en niños pequeños tanto vacunados como no vacunados y en adultos, siendo más acusado en los primeros. El descenso en adultos se produce a expensas de bacteriemias y neumonías bacteriémicas, no de meningitis. En no vacunados desciende la enfermedad invasora por el desarrollo de inmunidad comunitaria al disminuir globalmente el estado de portador de serotipos vacunales. La enfermedad por serotipo 14 es la que ha experimentado un mayor descenso.
 - Aumento de la incidencia de enfermedad invasora por serotipos no vacunales, no significativo en los estudios iniciales postcomercialización y significativo en la mayoría de los estudios publicados desde 2004 (10,11,15,16,20,23,25). La magnitud de esta enfermedad por reemplazo es, hasta la fecha y en menores de 5 años y mayores de 40 años, inferior al descenso global de la enfermedad, aunque se recomienda monitorizar este fenómeno en poblaciones especialmente vulnerables (ancianos y adultos inmunodeprimidos VIH) (13).
 - El incremento de la enfermedad por reemplazo, debida a serotipos no vacunales, se produce en niños vacunados y no vacunados y en adultos. Han aumentado significativamente los serogrupos 3, 15, 19A, 22F, 33F y 35 en menores de 5 y en mayores de 65 años. El serotipo 19A es actualmente el responsable del 9% de los casos de enfermedad invasora en todas las edades.
 - El aumento significativo de la tasa de incidencia por el serotipo 19A en niños menores de 5 años y en adultos mayores de 50 años, tras 3-4 años de la introducción de la vacuna, podría indicar que la enfermedad por reemplazo es un fenómeno gradual pero que está en proceso ascendente. Este hecho demuestra la ausencia de inmunidad cruzada entre los serotipos 19A y 19F.
-

- Aumento en población infantil de los casos de enfermedad invasora debidos a empiema pleural paraneumónico, de curso clínico generalmente grave, debidos especialmente a los serotipos 1, 3 y 19A (16,22).
- Disminución importante de la incidencia de enfermedad invasora antibiótico-resistente tras la introducción de la vacuna PCV-7 (26) y aumento significativo de resistencia a la penicilina y de multirresistencia antibiótica en los aislamientos por el serotipo 19A (15,27).

3 EXPERIENCIA EN ESPAÑA

Con el fin de evaluar la implicación de la vacunación en España, se ha revisado la información de diferentes Comunidades Autónomas, fundamentalmente a partir de datos de incidencia de meningitis neumocócica, que en algunas Comunidades está incluida en el Sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria o a partir de datos del Sistema de Información Microbiológica. En algunas Comunidades se ha analizado la información de altas hospitalarias obtenida a partir del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD), con las desventajas inherentes a esta fuente de información, en especial, la limitación de variables de interés tales como la confirmación del diagnóstico microbiológico y la caracterización de los serotipos responsables. La Comunidad Foral de Navarra ha realizado un estudio prospectivo exhaustivo de detección de enfermedad invasora en menores de 5 años, definiendo como caso de enfermedad neumocócica invasora, todo paciente ingresado o atendido en urgencias hospitalarias, con diagnóstico microbiológico de *S pneumoniae* en sangre, líquido pleural, líquido cefalorraquídeo (LCR) o en otros lugares normalmente estériles. Se ha realizado entre las temporadas epidémicas de 2000-2001 a 2004-2005, han participado todos los laboratorios de microbiología de la Comunidad y se ha realizado identificación del serotipo responsable en el Laboratorio Nacional de Referencia de Neumococo.

Es importante resaltar que la interpretación de los hallazgos está dificultada por falta de datos fiables sobre la cobertura de vacunación infantil que se está alcanzando por la recomendación que se realiza por algunos profesionales sanitarios, mediante financiación privada y al margen de las recomendaciones oficiales, y que se estima que es inferior al 50% en niños menores de 2 años con tres o más dosis.

Aunque existen diferencias entre Comunidades, a continuación se señalan los siguientes puntos relevantes de la información obtenida (28-30):

- No se evidencia cambio en la carga global de enfermedad invasora, a excepción de la información de la Comunidad de Madrid a partir del CMBD que detecta una disminución progresiva de la incidencia de enfermedad invasora iniciada en el año 1999 y a expensas fundamentalmente de un descenso de la neumonía neumocócica, si bien sería necesario un análisis de otros factores que pueden estar condicionando este hecho (Gráfico 1).
- En Navarra, Comunidad que ha realizado un seguimiento de la enfermedad invasora durante cinco temporadas con la misma metodología, la incidencia de EIN en menores de 2 años, ha aumentado de 99,49 casos por 100.000 habitantes en la temporada prevacunacional 2000-2001 a 122,32 casos por 100.000 habitantes en la temporada 2004-2005, después de cuatro temporadas con incremento progresivo de la cobertura de vacunación que va desde una cobertura estimada, a partir de dosis administradas, del 45,2% en el año 2003 al 64,8% en el año 2005 para la primera dosis. Las temporadas intermedias registran tasas mayores (Gráfico 2).

- El aumento de la cobertura vacunal antes citado, se ha visto acompañado de un incremento progresivo de la frecuencia de enfermedad neumocócica invasora en niños previamente vacunados, fundamentalmente causada por serotipos no incluidos en la formulación de la vacuna. Así, la mitad de los casos incidentes en Navarra en la temporada 2004-2005 en niños menores de dos años, se ha originado en niños previamente vacunados. Esta proporción, en la temporada vacunal 2001-2002, era del 7%, del 11,8% en la 2002-2003 y del 25% en la 2003-2004.
 - Aumento de meningitis neumocócica, hecho preocupante que se ha detectado de forma repetida en diferentes Comunidades Autónomas, al comparar los últimos años con el periodo anterior a la introducción de la vacuna. Este aumento se detecta muy especialmente en menores de 1 año y con menor intensidad en los menores de 5 años y es recogido a través de diversas fuentes de información y por diferentes Comunidades (Andalucía, Madrid), valorando como hipótesis bien la mejora del registro o diagnóstico de los casos o un efecto de reemplazo de serotipos vacunales (Gráfico 3). En la Comunidad de Galicia, sin embargo, se ha observado una disminución de la incidencia de meningitis neumocócica en menores de 5 años, pasando de 6,81 (por 100.000 habitantes) en la temporada 1998-2000 a 3,1 (por 100.000 habitantes) en la última temporada 2004-2005. De forma paralela, en esa Comunidad, se ha producido un aumento en la incidencia de enfermedad invasora, en el mismo grupo de edad y para las mismas temporadas, de 22,4 a 33,6 (por 100.000 habitantes).
 - Disminución en el porcentaje de aislamientos de serotipos incluidos en la vacuna, especialmente en niños vacunados, con un aumento en el porcentaje de aislamientos de serotipos no vacunales, lo que puede indicar un fenómeno de reemplazo por efecto de la vacunación infantil propiciada por algunos profesionales sanitarios.
 - El serotipo 19A pasa a reemplazar a los serotipos vacunales, siendo en estos momentos el más prevalente. Según datos del Laboratorio Nacional de Referencia de Neumococo el serotipo 19A suponía, en menores de 2 años, el 5,4% de los aislamientos en el periodo de 1997-2000 y el 22,5% durante el año 2005, el 24,4% en la Comunidad de Madrid (año 2003) y el 19% en la Comunidad de Navarra.
 - El aumento de los serotipos 19A y 6A sigue la tendencia encontrada en otros países apuntando la falta de inmunidad cruzada con serotipos incluidos en la vacuna.
 - El marcado incremento de serotipos no vacunales en enfermedad invasora, especialmente algunos de alta virulencia, como el serotipo 1, puede estar relacionado con el aumento de formas de neumonía complicada o con la mayor incidencia de formas graves, como empiema, tal como registran estudios preliminares en la Comunidad de Andalucía.
 - Todos los estudios coinciden en detectar un importante porcentaje de casos de EIN en niños en los que la vacunación estaría indicada al presentar antecedentes de enfermedad crónica, lo que indica el poco seguimiento de la recomendación a grupos de riesgo.
 - Incremento en la incidencia y gravedad del empiema pleural en los últimos años que puede estar causado por un aumento en la circulación de serotipos no vacunales y con mayor virulencia, como los descritos recientemente en nuestro país (31-32).
-

A partir de la información obtenida de los aislamientos realizados en el Laboratorio de Referencia de Neumococos, del Centro Nacional de Microbiología, y con el objetivo de paliar la limitación que supone esta fuente de información en cuanto a representatividad, al tratarse de aislamientos realizados en envío voluntario de muestras por los laboratorios de microbiología, se ha analizado más especialmente el conjunto de aislamientos procedentes de 9 hospitales que han mantenido su notificación de forma constante a lo largo de los años y se han considerado dos periodos de comparación, el anterior a la autorización de la vacuna 1997-2000 y el posterior de 2002-2005, dejando fuera el año 2001 al ser un año de tránsito y para igualar en número de años ambos periodos de comparación (28). Se destacan los siguientes aspectos relevantes y coincidentes con los comentados anteriormente (Gráfico 4):

- No se evidencian cambios en la carga de enfermedad invasora global, manteniéndose constante los aislamientos en los últimos años.
- Se observa un reemplazo de serotipos en todos los grupos de edad con un descenso en la mayoría de los serotipos incluidos en la vacuna y un incremento de los serotipos no incluidos en la vacuna. En todos los grupos de edad el porcentaje de incremento de los serotipos no vacunales es mayor que el porcentaje de disminución de los serotipos vacunales.
- Si consideramos los aislamientos realizados en menores de 14 años se observa:
 - Un incremento del 15% en el número de aislamientos, de 413 en el periodo 1997-2000 a 475 en el periodo de 2002 a 2005.
 - Un cambio en el patrón de serotipos predominantes: en el periodo 1997-2000 el 60,3% de los casos fueron debidos a serotipos vacunales mientras que en el periodo 2002-2005 supuso un 36%.
 - Los casos por serotipos vacunales, considerados en su conjunto, disminuyeron un 31% entre ambos periodos mientras que los casos por otros serotipos aumentaron un 85%.
 - Los serotipos no incluidos en la vacuna que mayor incremento han experimentado por orden de importancia, tanto por su contribución al aumento como por su contribución al número de casos en el segundo periodo, son el 1, 6A, 19A, 5, 24, 7 y 3. Estos serotipos acumulaban el 23% de los casos en el primer periodo de tiempo y el 51% en el segundo periodo.
 - Los serotipos 6A y 19A son los responsables del 18,1% de los aislamientos en el periodo 2002-2005 mientras que en el periodo 1997-2000 producían el 6,7% de los mismos, en menores de 14 años.
- Si consideramos los aislamientos realizados en menores de 2 años se observa:
 - Un incremento del 18% en el número de aislamientos, de 242 en el periodo 1997-2000 a 281 en el periodo de 2002 a 2005.
 - Un reemplazo de serotipos predominantes: en el periodo 1997-2000 el 65% de los aislamientos fueron debidos a serotipos vacunales mientras que en el periodo 2002-2005 supusieron un 41%.
 - El número de aislamientos de serotipos vacunales, considerados en su conjunto, disminuyeron un 26% entre ambos periodos mientras que los de otros serotipos aumentaron un 93%.

- Los serotipos no incluidos en la vacuna que mayor incremento han experimentado por orden de importancia, tanto por su contribución al aumento como por su contribución al número de casos en el segundo periodo, son el 6A, 19A, 1, 24,38, 5,7,3,33 y 9N. Estos serotipos acumulaban el 18% de los casos en el primer periodo de tiempo y el 50% en el segundo periodo.
- Los serotipos 6A y 19A son los responsables del 21,7% de los aislamientos en el periodo 2002-2005 mientras que en el periodo 1997-2000 producían el 9,1% de los mismos, en menores de 2 años.

Un aspecto importante a considerar en el caso de que la vacuna PCV-7 (Prevenar®) se incluyera en el calendario de vacunaciones es que no se dispone de datos concluyentes sobre la administración concomitante de dicha vacuna con las distintas vacunas comerciales meningocócicas conjugadas del grupo C (MenC), según se recoge en la última revisión del texto de la ficha técnica de octubre de 2005.

La experiencia que aparece en dicha ficha técnica de Prevenar® sobre la administración concomitante de las dos vacunas, procede de ensayos realizados con una vacuna experimental de nueve serotipos de neumococo combinada con una vacuna de antígeno meningocócico C y cada antígeno conjugado con proteína diftérica CRM197. En los ensayos clínicos realizados con la combinación de ambas vacunas, y tras la primovacunación completa, las titulaciones de anticuerpos bactericidas de MenC fueron inferiores en los receptores de esta combinación comparadas con los que recibían la vacuna MenC sola, aunque casi todos los individuos alcanzaron titulación de al menos 1:8. No obstante, tras la primovacunación completa, a los 12 meses, las titulaciones de anticuerpos bactericidas de MenC mostraron una tendencia a disminuir en los niños que recibieron dicha administración concomitante, con respecto a los que recibieron la vacuna de MenC sola (2).

Además, hay que tener en cuenta que hay una evidencia creciente de interacciones entre vacunas conjugadas cuando se administran de manera combinada o concomitante en programas de vacunación infantil (menores de 1 año), tanto si las proteínas transportadoras de las vacunas son iguales o diferentes. Estas interacciones se han observado en el Laboratorio de Salud Pública del Reino Unido (NVEC, en sus siglas en inglés) cuando se administra la vacuna PCV-7 combinada o en administración concomitante con vacuna conjugada frente a meningococo C y de manera concomitante con vacuna DTP/Hib o DTPa/Hib (33).

Por último, desde un punto de vista de salud pública, la introducción de ésta o cualquier otra vacuna en el calendario de vacunación infantil tiene que tener presente entre otros aspectos, la carga de enfermedad grave prevenible y los posibles cambios en la epidemiología de la enfermedad, derivados de su uso masivo (34).

4 CONCLUSIONES

La recopilación de los datos obtenidos de las Comunidades Autónomas y del Laboratorio de Referencia Nacional de Neumococo, aun teniendo en cuenta las limitaciones relacionadas con las diferentes fuentes de información utilizadas y la dificultad de obtener estimaciones precisas de cobertura vacunal, proporciona datos suficientes para conocer la tendencia de la enfermedad invasora en nuestro país y entre los hallazgos más relevantes podemos señalar:

- El descenso en la incidencia de la enfermedad registrada en otros países, de forma especial en Estados Unidos, no se observa en España a pesar de la utilización de la vacuna PCV-7, probablemente debido a la diferente distribución de serotipos circulantes previa a la autorización de la vacuna lo que obliga a tener un buen sistema de monitorización de la carga de enfermedad.
 - En la Comunidad de Madrid se observa una disminución progresiva de la incidencia de enfermedad invasora desde el año 1999, a partir de información del CMBD.
 - En Navarra no ha disminuido la incidencia de enfermedad neumocócica invasora en las cinco últimas temporadas a pesar del incremento progresivo de la cobertura vacunal. La mitad de los casos incidentes en Navarra en la temporada 2004-2005 en niños menores de dos años fue en niños previamente vacunados. En estos niños vacunados, se ha observado un incremento progresivo de la frecuencia de enfermedad neumocócica invasora fundamentalmente causada por serotipos no incluidos en la vacuna.
 - La cobertura de vacunación infantil a nivel nacional debe ser inferior al 50% en menores de 2 años, con al menos tres dosis, según estimaciones realizadas por diversas comunidades, en ocasiones a partir de información procedente de la compañía farmacéutica.
 - La meningitis neumocócica ha aumentado en los últimos años, según los diversos estudios realizados en algunas Comunidades.
 - Disminuye el aislamiento de serotipos incluidos en la vacuna y simultáneamente aumenta el aislamiento de serotipos no vacunales.
 - Los serotipos no vacunales aislados, tanto como causa de EIN como en el estado de portador asintomático, han aumentado desde la autorización de la vacuna PCV-7, aportando evidencias de que se está produciendo un reemplazo de determinados serotipos, fundamentalmente por el 19A, 6A y 1.
 - Incremento en la incidencia y gravedad del empiema pleural en los últimos años que puede estar causado por un aumento en la circulación de serotipos más virulentos de *S pneumoniae* que requiere una vigilancia continuada.
 - Necesidad de reforzar la vacunación en los niños que pertenecen a alguno de los grupos de riesgo incluidos en las recomendaciones de la vacuna PCV-7.
 - Necesidad, para seguir valorando las tendencias observadas, de realizar una vigilancia continua de la enfermedad neumocócica y de los serotipos responsables de la misma.
-

- Desde un punto de vista de salud pública, la introducción de ésta vacuna o de cualquier otra vacuna en el calendario de vacunación infantil tiene que tener presente entre otros aspectos, la carga de enfermedad grave prevenible y los posibles cambios en la epidemiología de la enfermedad derivados de su uso masivo.

Por todo lo expuesto no se recomienda la incorporación de la vacuna PCV-7 en el calendario de vacunación infantil. Se recomienda mantener y reforzar la vacunación en los niños que pertenecen a alguno de los grupos de riesgo en los que dicha vacuna está recomendada y se recomienda seguir valorando las tendencias observadas en la enfermedad invasora neumocócica mediante una vigilancia continua de dicha enfermedad y de los serotipos responsables de la misma.

BIBLIOGRAFÍA

1. Musher D.M. *Streptococcus pneumoniae*. In: Mandell G., Bennett J., Dolin R., editors. *Enfermedades Infecciosas. Principios y práctica*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 2002: 2582-2604.
 2. Ficha Técnica de Prevenar.
<http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/prevenar/prevenar.htm>
 3. Hausdorff W, Bryant J, Paradiso P, Siber G. Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease: implications for conjugate vaccine formulation and use, part I. *Clin Infect Dis* 2000; 30(1):100-121.
 4. Hausdorff W, Feikin D, Klugman K. Epidemiological differences among pneumococcal serotypes. *Lancet* 2005;5:83-93.
 5. 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(12):3447-3454.
 6. Enfermedad invasora por *Streptococcus pneumoniae*. Estudio de la incidencia de la enfermedad en menores de 5 años, 2004. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo.
 7. Whitney C, Farley M, Hadler J, Harrison L, Bennett N, 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.
 8. Kaplan S, Mason E, Jr., Wald E, Schutze G, Bradley J, Tan T 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.
 9. 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.
 10. Schutze G, Tucker N, Mason O. Impact of the conjugate pneumococcal vaccine in Arkansas. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:1125-1129
 11. Flannery B, Schrag S, Bennet M, Lynfield R, Harrison L, Reingold A et al. Impact of childhood vaccination on racial disparities in invasive *Streptococcus pneumoniae* infections. *JAMA* 2004;291:2197-2203
 12. Whitney CG. Impact of conjugate pneumococcal vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:729-730.
 13. 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: 894-897
 14. 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.
 15. Pai R, Moore MR, Piliashvili T, Gertz R, Whitney C, 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.
 16. 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: 21-29.
 17. Hicks L, Flannery B, Beall B, Pai R, Jackson D, Lexau C et al. Replacement pneumococcal disease: increase in non-vaccine type disease in the era of widespread pneumococcal conjugate vaccination. 43rd Annual Meeting of IDSA (Infectious Diseases Society of America), October 6-9, 2005. San Francisco. Abstract 66
-

18. Huang SS, Paltt 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: e408-e413
19. Toltzis P, Jacobs MR. The epidemiology of childhood pneumococcal disease in the United States in the era of conjugate vaccine use. *Infect Dis Clin North Am* 2005;19:629-645
20. Lexau CA, Lynfield R, Danila R, 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;294:2043-2051.
21. Long S. Capsules, clones, and curious events: Pneumococcus under fire from polysaccharide conjugate vaccine. Editorial commentary. *Clin Infect Dis* 2005;41:30-34
22. Byington CL, Korgenski K, Daly J, Ampofo K, Pavia A, Mason E. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal parapneumonic empyema. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:250-254.
23. 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
24. Flannery B, Heffernan R, Harrison L, Ray S, Reingold A, Hadler J et al. Changes in invasive disease among HIV-infected adults living in the era of childhood pneumococcal vaccination. *Ann Intern Med* 2006;144:1-9
25. 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
26. Talbot T, Poehling K, Hartert T, Arbogast P, Halasa N, Mitchel E et al. Reduction in high rates of antibiotic non-susceptible invasive pneumococcal disease in Tennessee after introduction of the pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Infect Dis* 2004;39:641-648.
27. Kyat M, Lynfield R, Schaffner W, Craig A, 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.
28. Informes de Comunidades Autónomas de la Red de Vigilancia Epidemiológica y del Laboratorio Nacional de Referencia de Neumococo (Centro Nacional de Microbiología) sobre enfermedad neumocócica invasora y evolución de serotipos (Documentos de trabajo).
29. Enfermedad invasiva por *Streptococcus pneumoniae* en menores de 5 años. Comunidad de Madrid, 2003. Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid. Vol. 10. nº 5. Mayo, 2004.
30. Gutiérrez, A. Enfermedad invasiva por *streptococcus pneumoniae* en la Comunidad de Madrid, 1998-2003. Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid. Vol.11, nº 7, julio, 2005.
31. Obando I, Sanchez D, Mateos I, Torenteras S, León J. Incremento en la incidencia de los derrames pleurales paraneumónicos. *An Pediatr (Barc)* 2006;64:173-4.
32. Deiros L, Baquero-Artigao F, García-Miguel M, Hernández N, Peña P, del Castillo F. Derrame pleural paraneumónico. *An Pediatr (Barc)* 2006;64:40-45
33. Proposal changes to the routine childhood immunisation schedule. Joint Committee on Vaccination and Immunisation. UK, 2006.
<http://www.advisorybodies.doh.gov.uk/JCVI/index.htm>
34. Ministerio de Sanidad y Consumo, 2004. Criterios para fundamentar la modificación de los programas de vacunas.
<http://www.msc.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/vacunasProfesionales.htm>

Gráfico 1: Comunidad de Madrid. Enfermedad invasora por neumococo CMBD 1998-2003. Incidencia anual

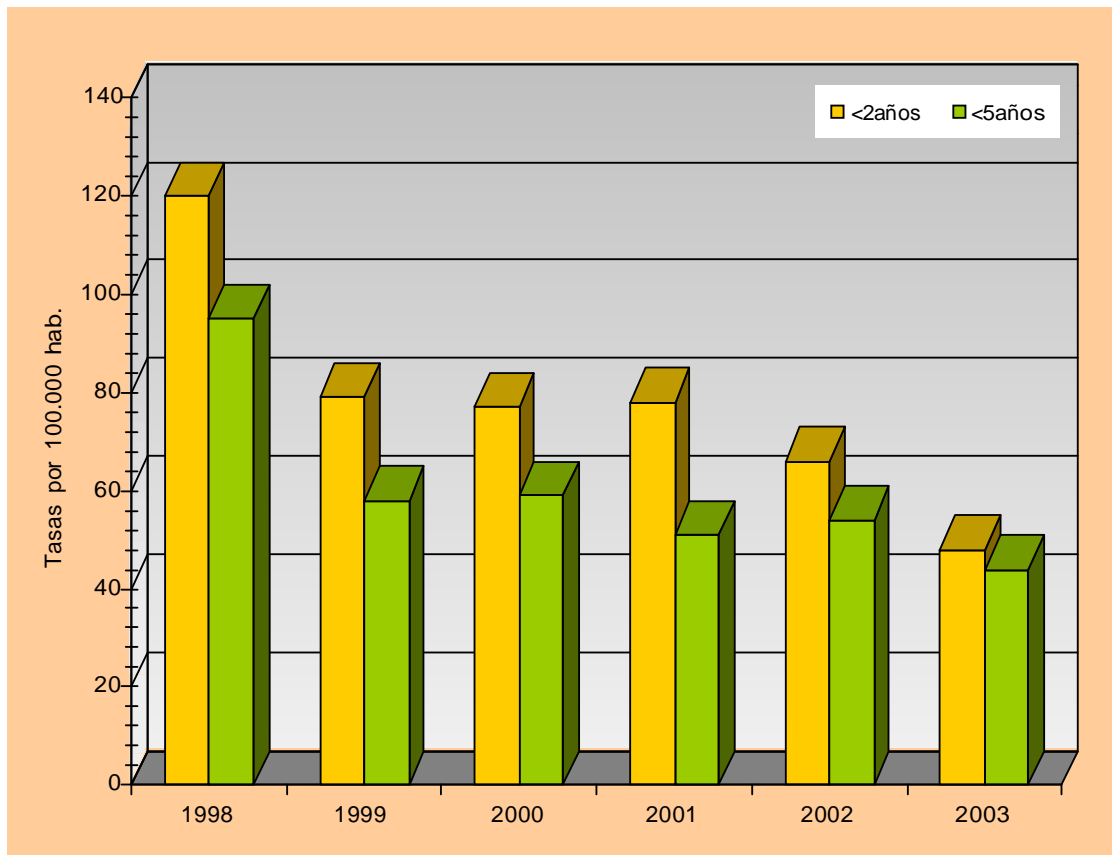


Gráfico 2. Comunidad de Navarra Epidemiología Descriptiva de la Enfermedad Neumocócica Invasiva. Temporadas 2000-2001 a 2004-2005

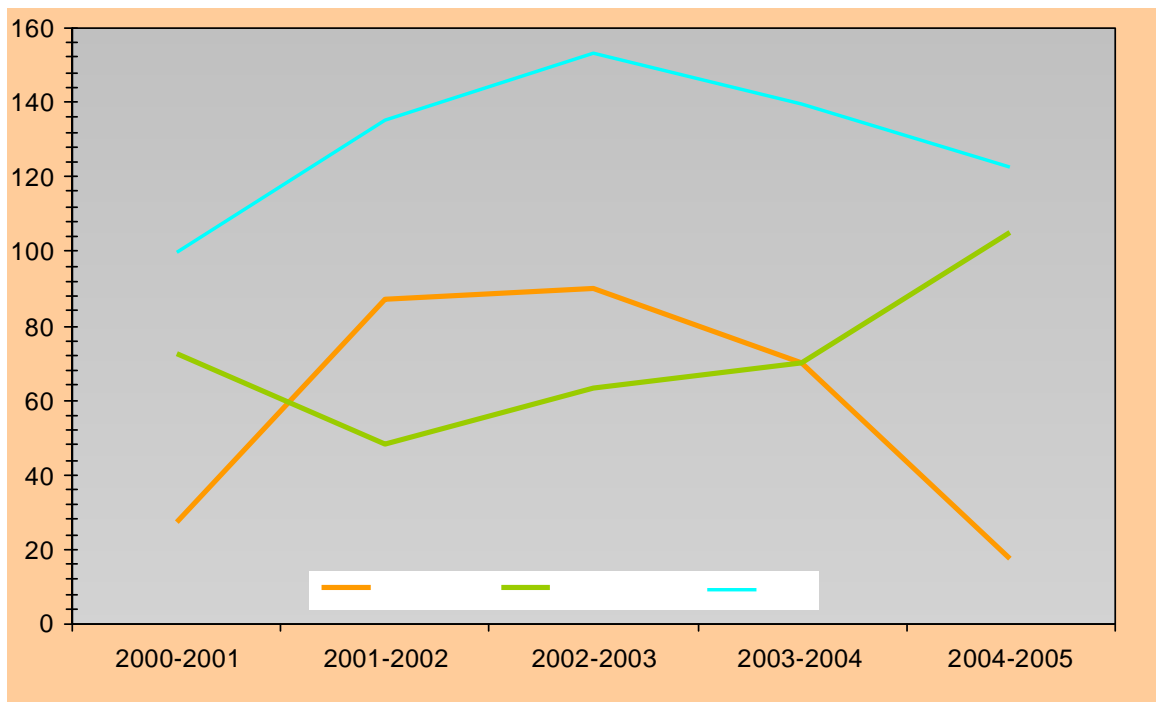


Gráfico 3. Incidencia de meningitis neumocócica por grupo de edad

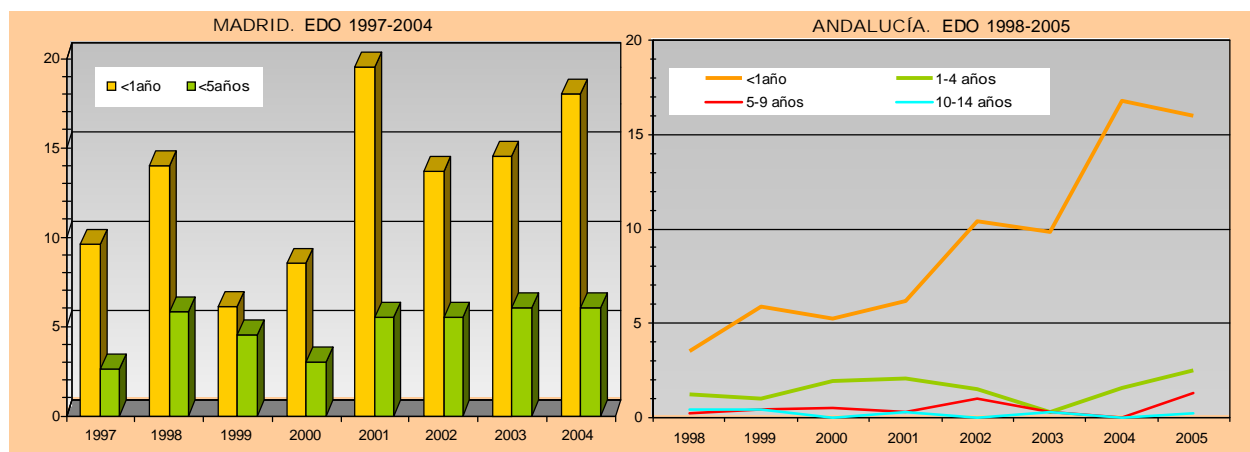
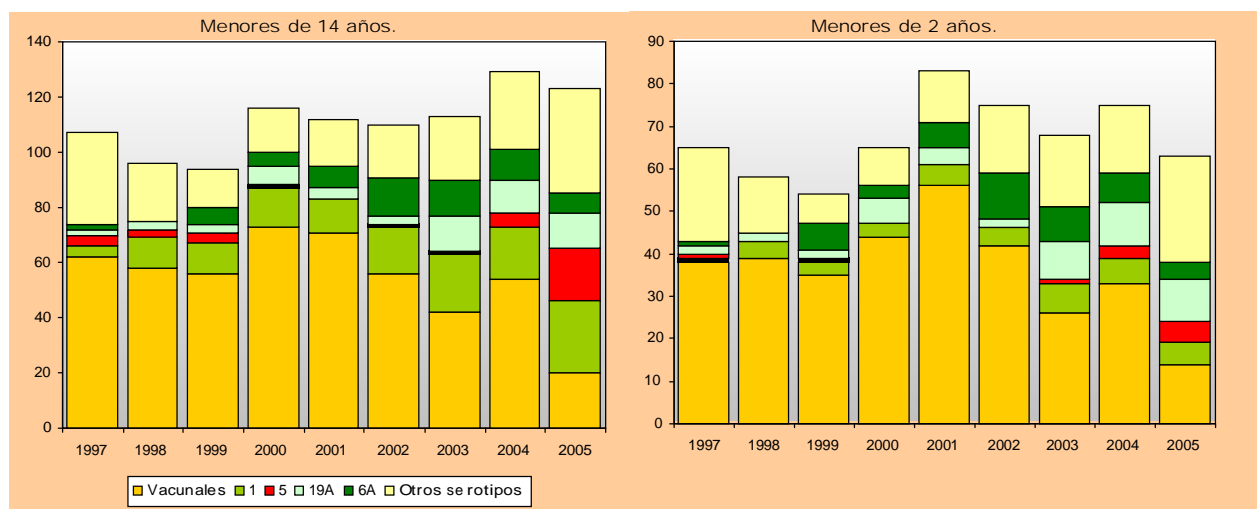


Gráfico 4. Enfermedad invasora por grupo de edad y serotipos



Fuente: Laboratorio nacional de referencia de neumococo. ISCIII