

La enfermedad neumocócica y su prevención. Vacuna neumocócica conjugada heptavalente

Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría

(An Esp Pediatr 2002; 56: 79-90)

Las infecciones neumocócicas son una causa importante de morbilidad, hospitalización y mortalidad, con dos grupos de edad de mayor incidencia y gravedad, uno pediátrico, los niños menores de 5 años (sobre todo los dos primeros años de edad), y otro de adulto (personas mayores de 65 años). La vacuna neumocócica conjugada heptavalente, comercializada en España en junio de 2001, es eficaz en niños menores de 2 años de edad e induce memoria inmunitaria, a diferencia de la vacuna no conjugada 23-valente. La cobertura de los serotipos de la vacuna heptavalente en España es el 80 % de los que causan enfermedad neumocócica invasora y otitis media aguda en los niños de 2 a 59 meses de edad. La vacuna heptavalente es inmunógena, eficaz y segura. Su eficacia está demostrada en la prevención de la enfermedad invasora causada por los siete serotipos vacunales; también produce una disminución significativa de neumonía y una reducción de otitis media aguda; la vacuna tiene una indicación preferente: los niños menores de 2 años; los niños entre 2 y 5 años también se pueden beneficiar de la vacuna, pero con prioridad para los pertenecientes a grupos de riesgo. Un mejor conocimiento en nuestro medio de la epidemiología de la infección neumocócica y de la eficiencia de esta inmunización permitirá determinar la necesidad o no de incluir esta vacuna en el calendario de inmunizaciones sistemáticas.

Palabras clave:

Neumococo. Infección neumocócica. Enfermedad neumocócica. Enfermedad invasora. Vacunación. Vacunas antineumocócicas. Vacuna conjugada neumocócica heptavalente.

PNEUMOCOCCAL DISEASE AND ITS PREVENTION. THE HEPTAVALENT PNEUMOCOCCAL CONJUGATE VACCINE

Pneumococcal disease is a major cause of morbidity, hospitalization and mortality. Two age groups show a greater incidence and severity of the disease: children under the age of 5 years (mainly during the first 2 years of life) and adults aged more than 65 years. The heptavalent pneumococcal conjugate vaccine, which was commercialized in Spain in June 2001, is efficacious in children aged less than 2 years and, unlike the non-conjugate 23-valent vaccine, it induces immunological memory. In Spain the heptavalent vaccine covers 80 % of serotypes causing pneumococcal invasive disease and acute otitis media in children aged 2-59 months. The heptavalent vaccine has been shown to be immunogenic, efficacious and safe. It has proven efficacy in the prevention of invasive disease caused by the seven vaccine serotypes. In addition, it significantly decreases pneumonia and also prevent acute otitis media. The vaccine is preferably indicated in children aged less than 2 years; children aged 2-5 years may also benefit from the vaccine but those in risk groups should be prioritized. Greater knowledge of the epidemiology of pneumococcal disease and the efficiency of this vaccine in Spain will determine whether it should be included in the immunization schedule.

Key words:

Pneumococcus. Pneumococcal infection. Pneumococcal disease. Invasive disease. Vaccination. Pneumococcal vaccines. Pneumococcal 7-valent conjugate vaccine.

Correspondencia: Dr. F.A. Moraga Llop.
Doctor Roux, 103. 08017 Barcelona.
Correo electrónico: fmoraga@acmcb.es

Recibido en agosto de 2001.
Aceptado para su publicación en septiembre de 2001.

INTRODUCCIÓN

El espectro clínico de las infecciones producidas por *Streptococcus pneumoniae* o neumococo es amplio y variado. Este microorganismo causa enfermedades invasoras y no invasoras, y representa uno de los principales problemas de salud en el mundo, en particular en niños menores de 5 años, personas mayores de 65 años y pacientes de todas las edades con enfermedades cardiovasculares y respiratorias crónicas, e inmunocomprometidos¹. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), las infecciones respiratorias agudas causan anualmente 2,6 millones de muertes –la mayoría en países en vías de desarrollo– en niños menores de 5 años y el neumococo es responsable de cerca de un millón de estos fallecimientos². La letalidad de la enfermedad neumocócica invasora en los países desarrollados es del 10 al 20%, y sobrepasa el 50% en los grupos de alto riesgo². En Estados Unidos, el neumococo causa el 85% de todas las bacteriemias, el 50% de las meningitis bacterianas, el 50-60% de las neumonías adquiridas en la comunidad y el 40% de los casos de otitis media y sinusitis agudas³.

En junio de 2001 se ha comercializado en España la primera vacuna neumocócica conjugada heptavalente (VNC 7-v), disponible en Estados Unidos desde febrero de 2000. Esta vacuna contiene sacáridos de siete serotipos de *S. pneumoniae* (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F), que se corresponden con el 80-85% y el 70% de los serotipos que causan enfermedad neumocócica invasora en niños norteamericanos y europeos, respectivamente. En España, esta vacuna heptavalente cubre el 78 y el 81% de los serotipos que causan enfermedad invasora y otitis media aguda (OMA), respectivamente, en niños entre 2 meses y 5 años (83 y 85,4%, en niños menores de 24 meses)⁴.

La VNC 7-v es inmunógena y segura, y tiene una eficacia próxima al cien por cien para prevenir la enfermedad invasora causada por los serotipos incluidos en ella⁵. La eficacia frente a la neumonía demostrada por consolidación pulmonar en la radiografía es superior al 70%⁶, mientras la reducción de episodios de OMA de cualquier etiología es del 6-7%^{5,7,8}. Esta vacuna también reduce la colonización nasofaríngea por *S. pneumoniae* y, por tanto, la transmisión de cepas neumocócicas resistentes a antibióticos y la diseminación de la enfermedad. En Estados Unidos, la administración amplia de esta vacuna prevendrá cada año, potencialmente, más de 12.000 casos de meningitis y bacteriemia, 53.000 casos de neumonía, un millón de episodios de OMA y un total de 116 muertes relacionadas con la enfermedad neumocócica⁹.

En Estados Unidos, las recomendaciones del Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP) de octubre de 2000¹⁰, similares a las de la American Academy of Pediatrics¹¹, establecen la administración de la VNC 7-v a los niños entre 2 y 23 meses de edad, y desde enero de 2001 se ha incorporado al calendario de inmunizaciones

sistemáticas. El ACIP, modificando sus recomendaciones anteriores sobre el uso de la vacuna neumocócica no conjugada¹², también recomienda la administración de la VNC 7-v a los niños de edades comprendidas entre 24 y 59 meses pertenecientes a grupos con alto riesgo de padecer enfermedad neumocócica invasora. Entre éstos se incluyen los niños con drepanocitosis u otras hemoglobinopatías, asplenia anatómica o funcional y enfermedades crónicas subyacentes (cardiovasculares y pulmonares, diabetes mellitus o fístulas de líquido cefalorraquídeo); los pacientes que presenten estados de inmunodepresión, tales como leucemia, linfoma, enfermedad de Hodgkin, insuficiencia renal crónica, síndrome nefrótico, tratamientos inmunosupresores (quimioterápicos y corticoides sistémicos) y los receptores de trasplantes de órganos sólidos. También se recomienda considerar la administración de la VNC 7-v a los niños de 24 a 35 meses de edad, a los que pertenecen a determinadas comunidades nativas y a los que acuden a guardería. Además, el ACIP aconseja revacunar con la VNC 7-v a los niños de 24 a 59 meses de edad que, por alguna razón, han recibido la vacuna neumocócica no conjugada (vacunación secuencial o complementaria).

ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA

S. pneumoniae forma parte de la flora nasofaríngea normal de las personas sanas. Se ha estimado que entre el 30 y el 62% en niños menores de 2 años, el 30-35% en niños entre 6 y 11 años y el 18-19% en adultos sanos^{13,14} son portadores de neumococo en la nasofaringe. El porcentaje se incrementa de forma significativa en escuelas y orfanatos (27-58%), campamentos militares (50%) y en personas con enfermedades crónicas¹⁵. La importancia de la colonización nasofaríngea viene determinada por tres hechos: es el paso previo a la aparición de enfermedad; es la fuente de transmisión a otras personas y por último, facilita la aparición¹⁴ y la diseminación de resistencias a antibióticos¹⁶, ya que la cepa colonizadora está expuesta con frecuencia a tratamientos antibióticos repetidos (y a menudo, innecesarios) que el niño recibe como consecuencia de las infecciones respiratorias características de esta edad.

Las tres fases de la infección neumocócica son la adhesión, la colonización y la diseminación. La primera consiste en la interacción entre las moléculas específicas de adhesión presentes en la superficie externa del neumococo con los receptores proteicos de las células epiteliales de la nasofaringe. Después de la adhesión, se produce el crecimiento y la multiplicación bacteriana que provoca la colonización. La diseminación se produce a zonas contiguas, como la trompa de Eustaquio, los senos paranasales o las vías respiratorias y los pulmones (enfermedad no invasora), o bien a la sangre (enfermedad invasora). La infección se favorece cuando el sistema inmunitario es inmaduro o está deprimido, o si la bacteria

alcanza tejidos profundos a través de una herida o algún defecto anatómico.

Los polisacáridos capsulares son el factor principal responsable de la antigenicidad y la patogenicidad de *S. pneumoniae*¹⁷. La fagocitosis del neumococo por las células polimorfonucleares o macrófagos se realiza por la opsonización mediada por los anticuerpos anticapsulares específicos. Sin embargo, los antígenos polisacáridicos son poco inmunógenos en niños menores de 2 años, inducen respuestas inmunitarias T-independientes en las que no se generan células de memoria y no originan, por lo tanto, respuestas secundarias (incremento más rápido e importante de los títulos de anticuerpos, preferiblemente de la clase IgG y con mayor avidéz y capacidad opsonizante)^{18,19}. Por ello, la infección neumocócica es más frecuente y grave en los niños menores de 2 años, lo que tiene implicaciones importantes en el desarrollo de vacunas que resulten protectoras desde los primeros meses de vida.

Epidemiología

Debido a causas no bien determinadas, los serotipos que causan enfermedades neumocócicas varían con el tiempo y los países y zonas geográficas dentro de un mismo entorno, así como entre el niño y el adulto. Los serogrupos/serotipos 4, 14, 6, 19, 23, 18 y 9 son los predominantes en todo el mundo. Los más frecuentes en los niños pequeños, excepto en Asia, son el 6 y el 14; el serogrupo 19 se encuentra entre los cuatro más comunes, excepto en Latinoamérica. Los serogrupos/serotipos más prevalentes en Canadá, Estados Unidos y Europa son el 6, 14, 19 y 23. Sin embargo, en niños mayores y adultos no existe una clara predominancia de serotipos¹.

En un estudio de más 7.000 casos de enfermedad invasora por *S. pneumoniae* realizado en 1996 en Europa, América del Norte y Sudamérica, más del 80% de los casos estuvieron producidos por 12 serogrupos/serotipos: 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 14, 18, 19 y 23¹. De acuerdo con los datos recogidos en otro estudio realizado en 16 países de diferentes continentes, los 10 serogrupos/serotipos asociados más comúnmente con enfermedad invasora (en orden decreciente) fueron el 14, 6, 19, 18, 9, 23, 7, 4, 1 y 15 en los países desarrollados, y el 14, 6, 1, 5, 19, 9, 23, 18, 15 y 7 en los países en vías de desarrollo²⁰. En resumen, los 7 serotipos más frecuentes en Estados Unidos y en Europa son el 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F. Un análisis de 3.884 aislamientos de pacientes menores de 6 años en Estados Unidos demostró que el 86% de las bacteriemias y el 85% de las meningitis neumocócicas estaban producidas por estos 7 serotipos²¹. Las cepas de *S. pneumoniae* resistentes a la penicilina corresponden a 5 de estos 7 serotipos (menos el 4 y el 18C)^{4,22-25}.

En un estudio realizado por el Laboratorio de Referencia de Neumococos del Centro Nacional de Microbiología del Instituto de Salud Carlos III sobre 3.921 cepas aisladas

entre 1990 y 1999 correspondientes a niños menores de 15 años, se halló que 8 serogrupos/serotipos, el 6, 19, 14, 23, 9, 18 y 3 fueron los causantes del 80% de las infecciones neumocócicas en niños de 6 a 23 meses de edad. Los serotipos 1 y 5 fueron especialmente comunes en niños mayores de 2 años. Al analizar el origen de los aislamientos, los serogrupos/serotipos 6, 14, 19 y 23 predominaron en la sangre y en el líquido del oído medio, especialmente en niños menores de 2 años de edad. Por el contrario, los serogrupos/serotipos 1, 4, 5, 12 y 18 se asociaron con más frecuencia con enfermedad invasora y el serotipo 3 con OMA. La prevalencia del serotipo 3 fue baja en niños menores de 24 meses (5,4%), incrementándose hasta el 16,7 y el 18,7% en niños de 24 a 59 meses y de 5 a 15 años, respectivamente. El 78 y el 81% de las cepas causantes de enfermedad invasora y OMA, respectivamente, están contenidas en la VNC 7-v. La cobertura vacunal en niños de 2 a 23 meses es el 83 y el 85,4% para enfermedad invasora y OMA, respectivamente (63 y 61%, en niños de 24 a 59 meses) (fig. 1)⁴.

Existen varios factores de riesgo de enfermedad neumocócica: el primero es la edad; los niños menores de 2 años y los adultos mayores de 65 años son los grupos que presentan un riesgo más elevado¹². En un estudio realizado durante un período de 10 años en niños en Estados Unidos, la edad de mayor incidencia de neumonía, meningitis y bacteriemia neumocócica fue 14, 6, y 11,5 meses, respectivamente²⁶, mientras que la incidencia de OMA fue mayor en el segundo año de vida²⁷. Numerosos estudios han definido otros factores de riesgo de enfermedad invasora en niños, entre los que destacan la asistencia a la guardería, el hacinamiento, la presencia de tres o más episodios de OMA en los 6 meses anteriores, la existencia de enfermedades subyacentes, el tratamiento antibiótico previo, la pertenencia a ciertas poblaciones y comunidades nativas, como los de Alaska, los indios nativos de Estados Unidos y los afroamericanos^{3,12}. Como ejemplo, la exposición al tabaco es un factor de riesgo en los nativos de Alaska²⁸. El riesgo también es alto en las personas con un sistema inmunitario alterado, con independencia de la edad, como ocurre en los pacientes trasplantados de órganos sólidos o médula ósea, en los individuos que reciben corticosteroides sistémicos, en los enfermos que padecen insuficiencia renal crónica o síndrome nefrótico y en las personas que tienen asplenia anatómica o funcional (enfermedad de células falciformes o drepanocitosis)^{12,29}. La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana es un factor de riesgo de infección neumocócica y de enfermedad invasora³. El riesgo es también elevado en los cuidadores de guarderías³⁰.

Manifestaciones clínicas

El neumococo puede infectar zonas anatómicas habitualmente estériles (enfermedad invasora) o las mucosas (enfermedad no invasora). Las formas invasoras más fre-

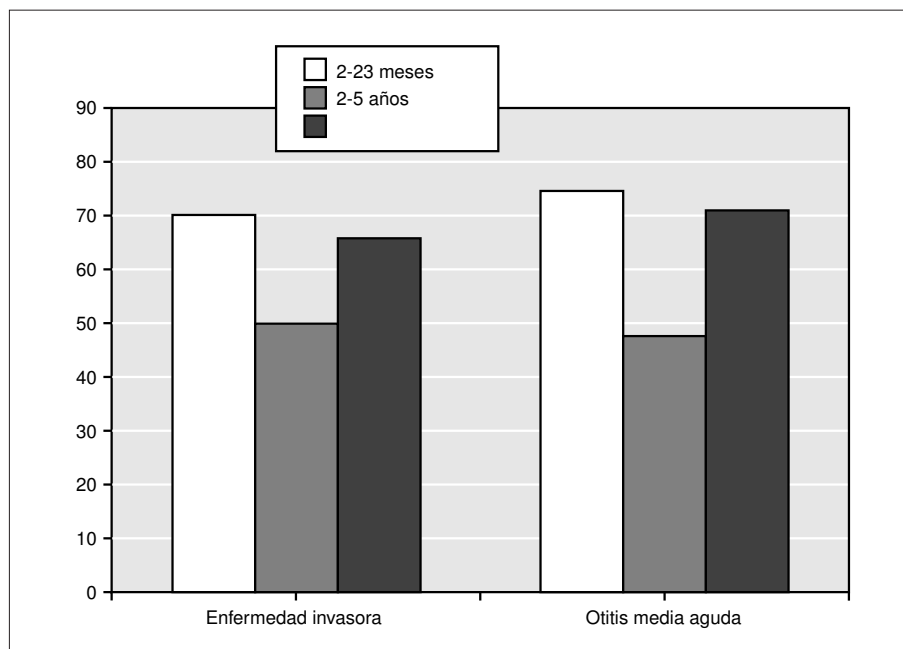


Figura 1. Cobertura de la vacuna neumocócica conjugada heptavalente en España para los serotipos causantes de enfermedad invasora y otitis media aguda.

cuentes y graves son la bacteriemia, la septicemia, la meningitis y la neumonía bacteriémica; otras manifestaciones menos comunes son la celulitis, la artritis, la osteomielitis, la peritonitis, la endocarditis y la pericarditis. Las formas no invasoras incluyen la neumonía no bacteriémica, la OMA, la sinusitis, la mastoiditis, la bronquitis (en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica), la vulvovaginitis y la conjuntivitis.

La enfermedad neumocócica ocasiona aproximadamente cada año en Estados Unidos 3.000 casos de meningitis, 50.000 de bacteriemia, 500.000 de neumonía y 7 millones de OMA^{10,12,31}. En España, la enfermedad neumocócica causó en niños menores de 14 años en 1997, según los diagnósticos de alta hospitalaria obtenidos de la base mínima de datos dependiente del Ministerio de Sanidad y Consumo (CMBD), 45 casos de meningitis, 47 de septicemia neumocócica y 2.138 de neumonía.

Como las manifestaciones clínicas de las formas invasoras varían desde episodios transitorios de bacteriemia oculta hasta formas localizadas de meningitis o neumonía bacteriémica, y en la mayor parte de los casos el diagnóstico etiológico se realiza por el hemocultivo, las variaciones en la práctica de éste son decisivas en la determinación de la incidencia de la enfermedad neumocócica invasora³². En Estados Unidos, la realización habitual de un hemocultivo en niños con fiebre elevada y leucocitosis³³ explica que la incidencia de la enfermedad invasora sea tres o cuatro veces superior a la comunicada en Europa y en otros países, como Australia, Nueva Zelanda y Chile, donde la práctica no es tan sistemática³⁴.

En un estudio realizado en la Comunidad Autónoma Valenciana en 1997, la incidencia de enfermedad neumocócica invasora fue 26,5, 13,7 y 4,4 casos por 100.000

niños menores de 1, 5 y 15 años, respectivamente; la bacteriemia y la sepsis representaron el 47% de los casos, la meningitis el 27% y la neumonía bacteriémica el 20%³⁵. En otro estudio realizado en Cataluña entre 1997 y 1999 se recogieron de forma retrospectiva 166 casos de enfermedad neumocócica invasora en niños menores de 2 años que correspondieron a una tasa de incidencia anual de 61,3 casos por 100.000 habitantes; la neumonía bacteriémica y la bacteriemia sin foco fueron las formas clínicas más frecuentes, con una incidencia de 29,5 y 21,0 por 100.000 habitantes, respectivamente, y hubo 19 casos de meningitis que correspondieron al 11,5% de los aislamientos y a una incidencia de 7,0 por 100.000 habitantes³⁶. En Guipúzcoa se ha encontrado en otro estudio retrospectivo (1979-2000) una tasa de incidencia de meningitis en niños menores de 24 meses similar a la de Cataluña (9,1 por 100.000 habitantes)³⁷.

Aunque la bacteriemia oculta se resuelve de manera espontánea sin complicaciones en la mayor parte de los casos, pueden aparecer meningitis o bacteriemia prolongada en un 6-10% de los pacientes³⁸. Otras formas invasoras tienen un pronóstico grave; las neumonías bacteriémicas (que son el 20-30% de las neumonías neumocócicas) tienen una letalidad doble que las no bacteriémicas³⁹. La meningitis es la forma clínica que tiene una letalidad mayor y unas secuelas más importantes. En España, el neumococo es el agente responsable de aproximadamente el 24% de las meningitis bacterianas en el niño, exceptuando el período neonatal, y ocupa el segundo lugar después del meningococo⁴⁰. En una serie de 28 casos de meningitis, la letalidad fue el 14% y presentaron secuelas importantes al alta el 47% de los pacientes⁴¹. En estudios realizados sobre meningitis por

Haemophilus influenzae tipo b, *Neisseria meningitidis* y *S. pneumoniae* se ha observado que el neumococo es el agente etiológico que se encuentra con más frecuencia en niños menores de 1 año y que tiene una mayor letalidad, entre el 22,2 y el 37,5%^{42,43}.

S. pneumoniae es el microorganismo más frecuente de neumonía bacteriana adquirida en la comunidad en niños y adultos en todo el mundo. La incidencia real de neumonía neumocócica es difícil de determinar, ya que las pruebas diagnósticas sistemáticas no son suficientemente específicas y sensibles³². El diagnóstico etiológico se consigue sólo en la mitad de los pacientes a pesar de utilizar una amplia cantidad de técnicas diagnósticas, según datos de estudios realizados en Estados Unidos y en Europa; entre el 40 y el 53% de las neumonías son de etiología bacteriana y el neumococo es el microorganismo más frecuente (27-37%)⁴⁴⁻⁴⁶. Algunas técnicas diagnósticas no se emplean de forma sistemática en nuestro medio, por lo que el diagnóstico etiológico, basado normalmente en el hemocultivo, se consigue sólo en el 5% de los casos⁴⁷. Sin embargo, estudios más recientes, empleando nuevas técnicas serológicas han demostrado que el neumococo es el agente causal más frecuente representando el 35% de las neumonías del niño⁴⁸.

La OMA es la infección neumocócica más frecuente en el niño y posee unos costes médicos elevados⁷. El 60% de los niños presentan al menos, durante el primer año de vida, un episodio de OMA y a los 5 años el porcentaje se eleva al 90%. A los 5 años, 2 de cada 3 niños ya han tenido tres o más episodios y uno de cada tres, seis o más^{27,49}. En Estados Unidos, la OMA causa más de 20 millones de visitas médicas por año⁷ y entre el 30 y el 50% de las de etiología bacteriana se deben al neumococo¹². En un estudio realizado en España, el 35% de los cultivos del líquido del oído medio de niños afectados de OMA fueron positivos a neumococo⁵⁰. Se estima que la incidencia anual de nuevos episodios de otitis en niños menores de 14 años en España es del 12% y se incrementa al 20% en los de edad inferior a 5 años⁵¹.

Antibioticoterapia en las infecciones neumocócicas: las resistencias de *S. pneumoniae*

La penicilina y otros antibióticos betalactámicos han constituido el tratamiento de elección de la infección neumocócica. Aunque la antibioticoterapia ha reducido en el niño la letalidad por neumonía en el 50% y la global por enfermedad neumocócica en el 25%, el incremento de cepas resistentes a los antibióticos dificulta cada vez más el tratamiento de estas infecciones³. En las últimas décadas se ha observado un aumento del porcentaje de neumococos resistentes a la penicilina con incremento en el grado de resistencia⁵²⁻⁵⁴, con frecuencia asociada a otros antibióticos^{10,12,54}. Las cepas con alta resistencia a la penicilina son más resistentes a otros antibióticos, en particular a la eritromicina y a otros macrólidos, trimeto-

prim-sulfametoxazol y cefalosporinas de tercera generación (cepas multirresistentes)^{12,55}.

S. pneumoniae se considera sensible a la penicilina cuando la concentración inhibitoria mínima (CIM) es igual o inferior a 0,06 µg/ml. Las cepas con una CIM de 0,12 a 1,0 µg/ml se clasifican como de resistencia intermedia y las que tienen una CIM igual o superior 2,0 µg/ml son de alta resistencia. Por ello, el tratamiento con penicilina en dosis habituales se asocia a veces a fracaso terapéutico^{3,56-58}. La resistencia a la penicilina parece estar relacionada con la edad, siendo más elevada en niños de menores de 4 años, con la presencia de enfermedades subyacentes y con el uso previo de antibióticos betalactámicos³. El abuso y el uso inapropiado de antibióticos han favorecido el incremento de la prevalencia de las resistencias⁵⁹.

Los serogrupos/serotipos 6, 9, 14, 19 y 23 son los que más se relacionan con resistencia alta a la penicilina y el 19 y el 23 están asociados además con resistencia a varios antibióticos. Un estudio realizado en Estados Unidos en la década de 1980 demostró un incremento gradual en la resistencia de *S. pneumoniae* a la penicilina, que llegó hasta el 17% en algunas zonas; los serotipos 6B, 9V, 14, 19A, 19F y 23F fueron los que tenían más resistencias intermedias o altas. Más del 5% de los neumococos que colonizaron la nasofaringe presentaban resistencia intermedia o alta a la penicilina⁶⁰. En 1998 la resistencia a la penicilina en Estados Unidos alcanzó un porcentaje del 25% de los aislamientos en niños con enfermedad invasora, mientras que el número de cepas multirresistentes fue del 14%⁵⁴.

España es uno de los países con mayor porcentaje de resistencias. El 61% de los aislamientos en niños son resistentes a la penicilina, cifra que se mantiene estable desde 1990. Por el contrario, la resistencia a la eritromicina se ha incrementado en estos últimos años desde el 23% en 1990 al 49% en 1999. Los niños entre 6 meses y 2 años son los que presentan mayor número de cepas resistentes: el 70% a la penicilina y el 40% a la eritromicina. Las cifras disminuyen al 45 y el 27%, respectivamente, para los niños entre 5 y 14 años. Entre el 20 y el 25% de las cepas resistentes a la penicilina son de alta resistencia y más frecuentes en niños menores de 6 meses, lo cual tiene gran importancia terapéutica. Según el origen de los aislamientos, los porcentajes de resistencia a la penicilina y la eritromicina son el 50 y el 32% en sangre, el 57 y el 27%, en líquido cefalorraquídeo, y el 65 y el 41%, en oído medio, respectivamente. Los serogrupos/serotipos que con más frecuencia se asocian a resistencia son el 6, 14, 19 y el 23, que están incluidos en la VNC 7-v⁴. Resultados similares se han observado en otro estudio realizado en niños con infecciones del tracto respiratorio superior: el 50% de las cepas fueron resistentes a penicilina y el 62% a la cefuroxima; los serotipos 6 y 19 se asociaron con mayores porcentajes de resistencias⁶¹. En niños por-

tadores sanos de neumococo de 6 años de edad, el 64% de las cepas eran resistentes a la penicilina y el 22% de éstas lo fueron también a la cefotaxima; más del 40% de cepas eran resistentes al trimetoprim-sulfametoxazol, la tetraciclina y la eritromicina⁶².

El porcentaje elevado de resistencias dificulta el tratamiento de la infecciones neumocócicas, en especial en las localizaciones donde las concentraciones de antibióticos que se alcanzan son inferiores a las plasmáticas, como en la meningitis y la OMA^{10,55,56,63}. Los pacientes infectados por neumococos resistentes necesitan a veces ser tratados con antimicrobianos diferentes a la penicilina, lo cual ocasiona un aumento de los costes médicos^{57,64-66}.

Las cefalosporinas parenterales de tercera generación, con o sin vancomicina, constituyen la alternativa al tratamiento con penicilina de la meningitis neumocócica⁶⁷. En los pacientes con neumonía por neumococos resistentes, la penicilina en dosis altas es todavía un tratamiento eficaz⁶⁸. El tratamiento de elección de la OMA, cuyas complicaciones, como mastoiditis o meningitis, pueden aumentar a causa de tratamientos inadecuados^{69,70}, es la amoxicilina oral, si bien con dosis doble de la habitual (80-100 mg/kg/día), para alcanzar concentraciones suficientes en el oído medio. En un estudio realizado en España se ha observado que en los pacientes con otitis neumocócica que no se curan con un tratamiento antibiótico adecuado, las cepas de neumococo tienen unas resistencias superiores a las de los neumococos de los pacientes con otitis no tratadas: 90% a la penicilina, 62% a la eritromicina y 81% al trimetoprim-sulfametoxazol frente al 38, el 35 y 64%, respectivamente⁷¹. En este estudio, el 42% de los fracasos terapéuticos ocurrieron en pacientes con otitis por neumococos resistentes a la penicilina, lo que origina un importante incremento en la morbilidad y en los costes directos de estos pacientes.

El aumento creciente del número de cepas resistentes a la penicilina o de cepas multiresistentes tiene implicaciones no sólo en el tratamiento de los pacientes con enfermedades neumocócicas, sino también en la propagación de las resistencias entre los portadores sanos. En un estudio llevado a cabo en España en niños de 6 años de edad se observó que el 64% de las cepas aisladas eran resistentes a la penicilina, más del 40% al trimetoprim-sulfametoxazol y la tetraciclina, y el 22% a las cefalosporinas. En conjunto, el 77% de las cepas fueron resistentes al menos a un antibiótico y el 56% multiresistentes. Las resistencias de las cepas de los serogrupos 19 y 23 fueron las más frecuentes⁶².

En resumen, los cambios en el patrón de resistencias de *S. pneumoniae* en muchos países significan que agentes antimicrobianos que son útiles actualmente para el tratamiento de enfermedades neumocócicas pueden ser ineficaces en el futuro. El objetivo prioritario de la antibióticoterapia es, además del tratamiento efectivo de la infección, reducir la emergencia y aumentar las cepas re-

sistentes. La diseminación de clones resistentes en la población, principalmente entre portadores nasofaríngeos, hace que la elección de tratamientos individuales que consigan la erradicación bacteriológica tenga importantes implicaciones no sólo para el individuo, sino también para la sociedad.

PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA

Vacuna neumocócica no conjugada 23-valente

La prevención de la enfermedad neumocócica se basa en la inmunización activa. Actualmente se encuentran disponible en España, desde 1999, dos preparados de una vacuna neumocócica no conjugada 23-valente. Esta vacuna contiene sacáridos de 23 serotipos de *S. pneumoniae* y es eficaz frente al 85-90% de los casos de enfermedad invasora en niños mayores de 2 años y en adultos. El problema principal es que induce una respuesta inmunógena T-independiente, por lo que la protección es poco duradera, no induce memoria inmunitaria y es ineficaz en niños menores de 24 meses^{18,19,72}, período de la vida en el que la tasa de incidencia de la enfermedad neumocócica invasora es más elevada. Esta vacuna no es eficaz en la prevención de la enfermedad no invasora (neumonía no bacteriémica, OMA) ni en la reducción del estado de portador nasofaríngeo^{73,74}. Las indicaciones de esta vacuna son las personas inmunocompetentes mayores de 65 años y las de edad comprendida entre 2 y 64 años pertenecientes a grupos de riesgo, como por ejemplo en las situaciones de asplenia funcional o anatómica, cuadros de inmunosupresión, tratamientos con corticosteroides u otros inmunosupresores, enfermedades crónicas, alcoholismo, convivencia en residencias, etc.^{10,12,75,76}. La revacunación está aconsejada en determinadas situaciones^{10,12}.

Vacuna neumocócica conjugada heptavalente

Composición

La VNC 7-v es una suspensión estéril para inyección que contiene 7 sacáridos capsulares de serotipos de *S. pneumoniae*, conjugados con 20 µg de la proteína transportadora CRM₁₉₇, una mutante no tóxica de la toxina diftérica. Cada dosis de 0,5 ml contiene 2 µg de cada uno de los polisacáridos de los serotipos 4, 9V, 14, 19F y 23F; 4 µg del polisacárido del 6B; y 2 µg del oligosacárido del 18C; además contiene 0,5 mg de fosfato de aluminio como adyuvante, y cloruro sódico y agua para inyección.

Inmunogenicidad

La unión polisacárido capsular y proteína transportadora de la VNC 7-v transforma la respuesta inmunitaria frente al antígeno vacunal de T-independiente, propia de una vacuna no conjugada, en una respuesta T-dependiente. Ésta desencadena la producción de una concentración

adecuada de anticuerpos específicos protectores por parte de los linfocitos B en niños a partir de los 2 meses de edad^{18,19,72,77}.

La VNC 7-v induce la producción de anticuerpos específicos protectores frente a los polisacáridos capsulares de los 7 serotipos incluidos en la vacuna en el 90-100% de los niños que han recibido 3 dosis. La concentración mínima de anticuerpos asociada con protección se ha extrapolado de datos obtenidos a partir de la vacuna conjugada frente a *H. influenzae* tipo b; se consideran protectores los títulos iguales o superiores a 0,15 µg/ml frente a cada uno de los serotipos incluidos en la vacuna. Esta cifra se ha correlacionado con el grado de protección frente a enfermedad neumocócica invasora de los estudios realizados con la vacuna.

Los estudios de inmunogenicidad han demostrado que es una vacuna muy inmunógena cuando la primovacuna se hace a los 2, 4 y 6 meses^{5,78} y cuando se utiliza el esquema acelerado a los 2, 3 y 4 meses^{79,80}. En un estudio⁷⁸, el 92-100% de los niños alcanzó una concentración de anticuerpos para todos los serotipos incluidos en la vacuna tras la tercera dosis igual o superior a 0,15 µg/ml y entre el 51 y el 90%, igual o superior a 1,0 µg/ml. En otro estudio⁵ más del 97% de los niños tuvo tras la tercera dosis una concentración de anticuerpos igual o superior a 0,15 µg/ml y entre el 82 y el 97%, igual o superior a 0,5 µg/ml. Aunque las concentraciones de anticuerpos disminuyeron a partir de los 7 meses de edad hasta antes de la dosis de recuerdo a los 12-15 meses, en ambos estudios se observó una intensa respuesta tras la administración de la misma lo que demuestra que la VNC 7-v induce memoria inmunitaria^{5,78}. Resultados similares se han obtenido en los estudios realizados en niños sanos en Inglaterra⁷⁹ y Francia⁸⁰, con una pauta de primovacuna acelerada. En niños con drepanocitosis la VNC 7-v es inmunógena e induce también memoria inmunitaria⁸¹; asimismo, en adultos con infección por el VIH la vacuna heptavalente es más inmunógena que la vacuna no conjugada 23-valente⁸².

Eficacia

La eficacia de la VNC 7-v en la prevención de la enfermedad neumocócica invasora, neumonía y OMA se ha analizado en varios estudios. El más importante se realizó en 28 centros en California del Norte dependientes de la Fundación Kaiser Permanente⁵. Este ensayo clínico incluyó 37.868 niños sanos de 2 meses de edad; a la mitad se le administraron 4 dosis de la VNC 7-v y a la otra mitad, el grupo control, una vacuna meningocócica C conjugada con CRM₁₉₇, a los 2, 4 y 6 meses de edad, con una dosis de recuerdo a los 12-15 meses. Al finalizar el seguimiento, en abril de 1999, se diagnosticaron 40 casos de enfermedad invasora causados por serotipos incluidos en la vacuna, de los cuales 39 se presentaron en el grupo control. La eficacia para los serotipos incluidos en la vacuna fue

TABLA 1. Eficacia de la vacuna neumocócica conjugada heptavalente en la prevención de la enfermedad neumocócica invasora y la efectividad frente a neumonía

	Porcentaje de reducción (IC 95%)
Enfermedad neumocócica invasora	
Serotipos incluidos en la vacuna (por protocolo)	97,4 (82,7-99,9)
Serotipos incluidos en la vacuna (intención de tratar)	93,9 (79,6-98,5)
Cualquier serotipo	89,1 (73,3-95,8)
Neumonía	
Diagnóstico clínico (intención de tratar)	11,4 (1,3-20,5)
Diagnóstico clínico y alteración radiográfica (intención de tratar)	33,0 (7,3-51,5)
Diagnóstico clínico y consolidación pulmonar (intención de tratar)	73,1 (38,0-88,3)

del 97,4% (intervalo de confianza al 95% [IC 95%], 82,7-99,9) y en el análisis por intención de tratar, del 93,9% (IC 95%, 79,6-98,5). Al analizar todos los serotipos responsables de enfermedad invasora, la eficacia fue del 89,1% (IC 95%, 73,3-95,8) (tabla 1).

En este ensayo también se evaluó la efectividad en la prevención de la neumonía y la OMA. En el análisis por intención de tratar, la vacuna redujo en un 11,4% (IC 95%, 1,3-20,5) el número de neumonías diagnosticadas clínicamente; este porcentaje se incrementó al 33,0% (IC 95%, 7,3-51,5) al considerar los casos con alteración en la radiografía de tórax y alcanzó el 73,1% (IC 95%, 38,0-88,3) cuando el patrón radiográfico era de consolidación, que sugiere una neumonía neumocócica⁶.

En relación con la OMA, la vacuna disminuyó en el 7% (IC 95%, 4,1-9,7) los episodios de otitis media de cualquier etiología, porcentaje que se incrementó entre el 9,3 y el 22,8% en la otitis media recurrente, según el menor o mayor número de episodios. La vacuna redujo el número de niños entre 6 y 12 meses de edad que realizaron visitas médicas en una, dos, tres y cinco o más ocasiones en el 2, 6, 15 y 18%, respectivamente, mientras que en niños mayores de 12 meses, disminuyeron en el 7, 8, 15 y 43%, respectivamente. También se asoció a una reducción del 20,1% (IC 95%, 1,5-35,2) en el número de tubos de timpanostomía colocados⁵.

La eficacia en la OMA se ha analizado también en otro ensayo clínico realizado en Finlandia, en el que se incluyeron a 1.666 niños sanos de 2 meses de edad^{7,8}. Los niños recibieron de forma aleatorizada cuatro dosis de VNC 7-v o una vacuna frente al virus de la hepatitis B. Las vacunas se administraron a los 2, 4 y 6 meses de edad, con una dosis adicional de recuerdo a los 12-15 meses. Se realizó una miringotomía con aspiración de líquido del

TABLA 2. Efectividad de la vacuna neumocócica conjugada heptavalente en la prevención de la otitis media aguda

Otitis media aguda	Porcentaje de reducción (IC 95%)
De cualquier etiología	6 (-4,16)
Por cualquier serotipo	34 (21-45)
Por serotipos incluidos en la vacuna	57 (44-67)
Por serotipos con reactividad cruzada con los incluidos en la vacuna	51 (27-67)

oído medio para confirmación microbiológica a todos los niños que presentaron un episodio de OMA. De manera similar al estudio americano⁵, la vacuna disminuyó en el 6% (IC 95%, -4,16) los episodios de otitis con independencia de la etiología. La eficacia ascendió al 34% (IC 95%, 21-45) para los casos con confirmación microbiológica y el 57% (IC 95%, 44-67) para los causados por serotipos incluidos en la vacuna. El número de episodios de OMA atribuidos a serotipos que presentan reactividad cruzada con los incluidos en la vacuna disminuyó en el 51% (IC 95%, 27-67) mientras que los casos producidos por el resto de los serotipos aumentaron en el 33% (IC 95%, -1,80) (tabla 2).

Varios estudios han demostrado que las vacunas neumocócicas conjugadas disminuyen la colonización nasofaríngea por cepas neumocócicas en general⁸³⁻⁸⁵ y por cepas resistentes a la penicilina y a otros antibióticos⁸⁶. En España, el 85% de las cepas resistentes a la penicilina están incluidas en la VNC 7-v⁴, por lo que es de esperar que la introducción amplia de la vacuna reduzca la transmisión de neumococos y el número de cepas resistentes. La experiencia con las vacunas conjugadas de *H. influenzae* tipo b demuestra que la inmunidad de grupo que inducen es una de las causas de su gran efectividad, lo que está relacionado con la capacidad para disminuir la colonización nasofaríngea⁸⁷. Aunque la situación de ambas vacunas no es superponible, ya que existen numerosas cepas patógenas de neumococo, mientras que la gran mayoría de infecciones invasoras por *H. influenzae* están producidas por el tipo b, es lógico esperar que la VNC 7-v tenga un gran impacto en las infecciones producidas por los serotipos vacunales. En algunos casos se ha observado la sustitución en la nasofaringe de cepas vacunales por cepas no incluidas en la vacuna, pero la significación clínica de este hecho no está establecida⁷⁴, pero en el ensayo clínico del Kaiser no se ha constatado un incremento de enfermedad invasora por las cepas no vacunales⁵.

Indicaciones

Las recomendaciones sobre el uso de la VNC 7-v son las siguientes^{10,11}:

1. Niños menores de 24 meses de edad. Todos los lactantes a partir de los 2 meses y los niños en el segundo año de la vida se han de vacunar, ya que en este período de la infancia la tasa de incidencia de las infecciones neumocócicas es muy elevada y la vacuna es eficaz en la prevención de la enfermedad invasora y también de un porcentaje de casos de neumonía y OMA. Esta vacuna se ha incorporado al calendario de inmunizaciones sistemáticas, en Estados Unidos, en enero de 2001. En España la VNC 7-v está registrada según su ficha técnica para niños entre 2 y 23 meses de edad. Su utilización está limitada, según la Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, a niños de 2 a 23 meses de edad con enfermedades de base consideradas de riesgo de enfermedad neumocócica invasora (grupos de riesgo).

2. Niños de 24 a 59 meses de edad que tienen un riesgo elevado de padecer una enfermedad neumocócica invasora por pertenecer a alguno de los grupos siguientes: a) niños afectados de drepanocitosis, otras hemoglobinopatías, asplenia anatómica o funcional, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y algunas enfermedades crónicas (cardíacas, pulmonares, excepto el asma, diabetes mellitus, fistulas de líquido cefalorraquídeo); b) niños en situaciones que cursan con alteraciones de la inmunidad como enfermedades malignas (leucemias y tumores sólidos), insuficiencia renal crónica y síndrome nefrótico, tratamientos inmunosupresores (quimioterapia y tratamientos prolongados con corticosteroides sistémicos), y c) niños que han recibido un trasplante de un órgano sólido. Los niños trasplantados de médula ósea se han de inmunizar con la vacuna no conjugada, con 2 dosis a los 12 y 24 meses del mismo, hasta que no estén disponibles los resultados de estudios con la vacuna conjugada heptavalente.

3. Niños que también pueden beneficiarse de la vacunación: pacientes de 24 a 59 meses de edad con las siguientes prioridades por presentar un riesgo moderado de enfermedad neumocócica invasora, incluyendo infecciones por neumococos resistentes a los antibióticos: a) edad: 24 a 35 meses de edad; b) asistencia a la guardería; c) condiciones sociales desfavorables; d) otitis media recurrente, y e) determinados grupos étnicos (nativos de Alaska y descendientes de indios y afroamericanos).

4. Niños mayores de 5 años de edad y adultos que tienen un riesgo elevado de padecer una enfermedad neumocócica invasora.

Los datos de eficacia de la vacuna heptavalente en este grupo de población son limitados, pero su administración no está contraindicada, aunque no se recomienda por el momento la sustitución de la vacuna no conjugada por la conjugada.

5. Niños previamente inmunizados con la vacuna no conjugada 23-valente.

Los niños de 24 a 59 meses de edad que se vacunaron con la 23-valente por pertenecer a un grupo de riesgo elevado de padecer una enfermedad neumocócica invasora se pueden beneficiar de la inmunización con la heptavalente. El uso secuencial de ambas vacunas proporciona una protección adicional.

Posología

La pauta de inmunización desde el lactante hasta los 9 años, límite de edad en que está autorizada la vacuna según la ficha técnica en Estados Unidos, es la siguiente¹⁰ (tabla 3):

1. Vacunación sistemática en el lactante: 4 dosis, a los 2, 4, 6 y 12-15 meses de edad; la vacuna se puede administrar a partir de las 6 semanas de edad. El intervalo entre las primeras 3 dosis se recomienda que sea entre 4 y 8 semanas, y la cuarta dosis hay que administrarla al menos 8 semanas después de la tercera. Los recién nacidos pretérmino deben recibir la primera dosis a la edad cronológica, con independencia de su edad gestacional. La pauta 3, 5, 7 y 12-15 meses puede ser una alternativa en los calendarios de vacunaciones sistemáticas para que no coincidan tres pinchazos a los 2, 4 y 6 meses ([DTP-Hib] u otra vacuna combinada penta o hexavalente y meningocócica C conjugada) (véase "Interacciones").

2. Lactantes entre 2 y 6 meses de edad no vacunados previamente: aplicar la misma pauta que en el lactante que inicia la primovacuna a los 2 meses.

3. Lactantes de 7 a 11 meses de edad no vacunados previamente: administrar tres dosis; las dos primeras separadas por un intervalo mínimo de 4 semanas y la tercera después del año de edad y separada 8 semanas al menos de la segunda dosis.

4. Niños de 12 a 23 meses de edad: pauta de 2 dosis separadas por un intervalo mínimo de 2 meses.

5. Niños de 24 a 59 meses de edad: 1 dosis.

6. Pacientes mayores de 24 meses pertenecientes a grupos de riesgo elevado 2 dosis separadas por un intervalo mínimo 2 meses.

Seguridad

La seguridad de la VNC 7-v es similar a la observada para otras vacunas pediátricas. Las reacciones adversas más comunes son las locales en el lugar de la inyección, tales como eritema, tumefacción y dolor o aumento de la sensibilidad^{78-81,88}. Raramente pueden aparecer otras reacciones adversas como síndrome febril, hipotonía muscular, infecciones de vías respiratorias superiores, llanto anormal, convulsiones, tos, exantema o urticaria. Al comparar la reactogenicidad con la de las vacunas triple bacteriana de pared entera (DTPe) y la conjugada frente a *H. influenzae* tipo b, la VNC 7-v se asocia de forma significativa con un menor porcentaje de reacciones locales en el lugar de la inyección, y no se observa

TABLA 3. Posología de la vacuna neumocócica conjugada heptavalente

Edad (meses)	Primovacuna	Dosis de recuerdo
2-6	3 dosis, 2 meses separadas entre sí*	1 dosis a los 12-15 meses**
7-11	2 dosis, 2 meses separadas entre sí*	1 dosis a los 12-15 meses**
12-23	2 dosis, 2 meses separadas entre sí***	-
24-59		
Niños sanos	1 dosis	-
Niños de riesgo elevado	2 dosis, 2 meses separadas entre sí	-

*El intervalo mínimo entre dosis será 4 semanas.

**Las dosis de recuerdo se darán al menos 8 semanas tras la primovacuna.

***El intervalo mínimo entre dosis será 8 semanas.

un incremento en el número de reacciones adversas al aumentar las dosis de la vacuna⁷⁸⁻⁸¹. La administración simultánea con la vacuna triple bacteriana acelular (DTPa) se asocia con un mayor porcentaje de reacciones adversas (enrojecimiento y dolor en el lugar de la inyección y fiebre), si bien estas diferencias sólo son significativas para las reacciones locales de carácter moderado y no para las graves. Todas las reacciones adversas observadas en el estudio americano fueron autolimitadas y se resolvieron espontáneamente⁵.

Interacciones

La VNC 7-v puede administrarse de manera simultánea con las vacunas incluidas en el calendario de inmunizaciones sistemáticas. En los ensayos clínicos comentados^{5,7} se ha administrado simultáneamente con otras vacunas, la DTPe, DTPa, vacuna tipo Salk (VPI), vacuna tipo Sabin (VPO), triple vírica (SRP) y las vacunas frente al virus de la hepatitis B y la conjugada frente a *H. influenzae* tipo b, sin observarse interacciones destacables. La administración simultánea con las vacunas DTPa y la conjugada frente a *H. influenzae* tipo b se asocia con una reducción en la concentración de anticuerpos frente a *H. influenzae* tipo b, la toxina diftérica y ciertos antígenos de la tos ferina, si bien las concentraciones alcanzadas son siempre superiores a las consideradas como protectoras. Las pautas de administración de forma separada y simultánea de estas vacunas no modifican significativamente la concentración de anticuerpos frente a los serotipos neumocócicos incluidos en la misma⁸⁸. Aunque la administración combinada con la vacuna conjugada frente a *H. influenzae* tipo b produce un descenso medio en los títulos de anticuerpos específicos frente a 5 serotipos incluidos en la vacuna, la marcada respuesta anamnésica observada tras la administración de un *booster* con una vacuna neumocócica polisacáridica no conjugada polivalente indica el establecimiento de memoria inmunitaria⁷⁹. Están pendientes de publicación los resultados de los estudios sobre la

administración simultánea de esta vacuna neumocócica conjugada con la meningocócica C conjugada.

CONCLUSIONES

La VCN 7-v comercializada en España en junio de 2001 es la primera vacuna neumocócica conjugada eficaz para la prevención de enfermedades neumocócicas en niños entre los 2 meses y los 2 años de edad. La vacuna es inmunógena y segura, y presenta una eficacia próxima al 100% en la prevención de la enfermedad invasora por los serotipos incluidos en la vacuna. La vacuna es también eficaz en la prevención de la neumonía neumocócica y reduce de manera sensible el número de episodios de OMA recurrente y el de timpanostomías asociadas. Asimismo, reduce el estado de portador nasofaríngeo. La utilización de la vacuna podrá reducir la propagación de la enfermedad debido a la inmunidad de grupo y, probablemente, tendrá un impacto importante en la disminución de la transmisión de cepas resistentes.

Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría

Coordinador: J. de Arístegui Fernández

Vocales: J.M. Corretger Rauet, F. García Martín,

T. Hernández-Sampelayo, F.A. Moraga Llop,

C. Rodrigo Gonzalo de Liria y J. Ruiz Contreras

Asesores: F. Calbo Torrecillas, G. Fontán Casariego

y J. Muñoz Saitua

BIBLIOGRAFÍA

- Hausdorff WP, Bryant J, Paradiso PR, Siber GR. Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease: Implications for conjugate vaccine formulation and use, Part I. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 100-121.
- Pneumococcal vaccines. WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 1999; 74: 177-184.
- Eskola J, Klein JO, Klugman KP, McIntyre P. Strategies for controlling pneumococcal disease: Selected proceedings of the First International Pediatric Infectious Disease Conference. Monterey, CA, September 21-22, 1995: 19-24.
- Fenoll A, Jado I, Vicioso D, Berrón S, Yuste JE, Casal J. *Streptococcus pneumoniae* in children in Spain: 1990-1999. *Acta Paediatr* 2000; 89: 44-50.
- Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR et al and The Northern California Kaiser Permanent Vaccine Study Center Group. Efficacy, safety and immunogenicity of a Heptavalent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 187-195.
- Black S, Shinefield H, Ray P, Lewis EM, Fireman B, the Kaiser Permanent Vaccine Study Efficacy Trial et al. Efficacy of Heptavalent Conjugate Pneumococcal Vaccine (Wyeth Lederle) in 37,000 Infants and Children: Impact on Pneumonia, Otitis Media, and an Update on Invasive Disease-Results of The Northern California Kaiser Permanent Efficacy Trial. Abstracts. 39th Annual ICAAC. San Francisco, California, Paper 1398, 1999.
- Eskola J, Kilpi T, Palmu A, Jokinen J, Haapakoski J, Herva E et al, for The Finnish Otitis Media Study Group. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* 2001; 344: 403-409.
- Kilpi T, Palmu A, Leinonen M, Eskola J, Finom SG. Efficacy of a seven-valent pneumococcal conjugate vaccine (PncOMP) against serotype-specific acute otitis media (AOM) caused by *Streptococcus pneumoniae* (Pnc). 40th Interscience Conference on antimicrobial Agents and Chemotherapy. Abst. 689. Sept. 17-20, 2000, Toronto, Canada.
- Lieu TA, Ray GT, Black SB, Butler JC, Klein JO, Breiman RF et al. Projected cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination of healthy infants and young children. *JAMA* 2000; 283: 1460-1468.
- Centers for Disease Control and Prevention. Preventing pneumococcal disease among infants and young children: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2000; 49 (No. RR-9): 1-35.
- American Academy of Pediatrics. Policy statement: Recommendations for the prevention of pneumococcal infections, including the use of pneumococcal conjugate vaccine (Prevnar), pneumococcal polysaccharide vaccine, and antibiotic prophylaxis. *Pediatrics* 2000; 106: 362-366.
- Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of pneumococcal disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1997; 46 (No. RR-8): 1-24.
- Baraibar Castelló R. Estado de portador nasofaríngeo de *Streptococcus pneumoniae*. En: Moraga Llop FA, ed. La enfermedad neumocócica en el niño. Barcelona: Prous Science, 2001; 31-53.
- Dagan R, Melamed R, Muallem M, Piglansky L, Yagupsky P. Nasopharyngeal Colonization in Southern Israel With antibiotic-resistant pneumococci during the first 2 years of life: Relation to serotypes likely to be included in pneumococcal conjugated vaccines. *J Infect Dis* 1996; 174: 1352-1355.
- Boersma WG, Löwenberg A, Holloway Y, Kuttscrütter H, Snijder JAM, Koëter GH. The role of antigen detection on pneumococcal carriers: A comparison between cultures and capsular antigen detection in upper respiratory tract secretions. *Scand J Infect Dis* 1993; 25: 51-56.
- Barnes DM, Whittier S, Gilligan PH, Soares S, Tomasz A, Henderson FW. Transmission of multidrug-resistant serotype 23 F *Streptococcus pneumoniae* in group day care: Evidence suggesting capsular transformation of the resistant strain in vivo. *J Infect Dis* 1995; 171: 890-896.
- Kabat EA. The nature of an antigenic determinant. *J Immunol* 1966; 97: 1-11.
- Stein KE. Thymus-independent and thymus-dependent responses to polysaccharide antigens. *J Infect Dis* 1992; 165: S49-S52.
- Delves PJ, Roitt IM. The immune system. *N Engl J Med* 2000; 343: 108-117.
- Sniadack DH, Schwartz B, Lipman H, Bogaerts J, Butler JC, Dagan R et al. Potential interventions for the prevention of childhood pneumonia: Geographic and temporal differences in serotype and serogroup distribution of sterile site pneumococcal isolates from children implications for vaccine strategies. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 503-510.
- Butler JC, Breiman RF, Lipman HB, Hofmann J, Facklam RR. Serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* infections among preschool children in the United States, 1978-1994: implications for development of a conjugate vaccine. *J Infect Dis* 1995; 171: 885-889.
- Dagan R, Yagupsky P, Goldbart A, Wasas A, Klugman K. Increasing prevalence of penicillin-resistant pneumococcal infections in children in southern Israel: implications for future immunization policies. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 782-786.
- Nava JM, Bella F, Garau J, Lite J, Morera MA, Martí C et al. Predictive factors for invasive disease due to penicillin-resistant

- Streptococcus pneumoniae*: A population-based study. Clin Infect Dis 1994; 19: 884-890.
24. Fenoll A, Martin-Bourgon C, Muñoz R, Vicioso D, Casal J. Serotype distribution and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolates causing systemic infections in Spain, 1979-1989. Rev Infect Dis 1991; 13: 56-60.
 25. Fenoll A, Jado I, Vicioso D, Pérez A, Casal J. Evolution of *Streptococcus pneumoniae* serotypes and antibiotic resistance in Spain: Update (1990 to 1996). J Clin Microbiol 1998; 36: 3447-3454.
 26. Jacobs NM, Lerdachornsuk S, Metzger WI. Pneumococcal bacteremia in infants and children: A ten-year experience at the Cook County Hospital with special reference to the pneumococcal serotypes isolated. Pediatrics 1979; 64: 296-300.
 27. Teele DW, Klein JO, Rosner B, and the Greater Boston Otitis Media Group. Epidemiology of otitis media during the first seven years of life in children in greater Boston: A prospective cohort study. J Infect Dis 1989; 160: 83-94.
 28. Ahman H, Kayhty H, Tamminen P, Vuorela A, Malinoski F, Eskola J. Pentavalent pneumococcal oligosaccharide conjugate vaccine PncCRM is well tolerated and able to induce an antibody response in infants. Pediatr Infect Dis J 1996; 15: 134-139.
 29. Bisno AL, Freeman JC. The syndrome of asplenia, pneumococcal sepsis, and disseminated intravascular coagulation. Ann Intern Med 1970; 72: 389-393.
 30. Takala AK, Jero J, Kela E, Rönneberg P-R, Koskeniemi E, Eskola J. Risk factors for primary invasive pneumococcal disease among children in Finland. JAMA 1995; 273: 859-864.
 31. Centers for Disease Control and Prevention. Pneumococcal polysaccharide vaccine usage. United States. MMWR 1984; 33: 273-281.
 32. Fedson D, Musher D, Eskola J. Pneumococcal vaccine. En: Plotkin S, Orenstein W, eds. Vaccines. Philadelphia: WB Saunders 1999; 553-607.
 33. Baraff LJ, Bass JW, Fleisher GR, Klein JO, McCracken GH, Powell KR et al. Practice guideline for the management of infants and children 0 to 36 months of age with fever without source. Pediatrics 1993; 92: 1-12.
 34. Hausdorff WP, Siber GR, Bryant J, Paradiso P. Geographic differences in reported invasive pneumococcal disease rates and serotype prevalence for young children: Less than meets the eye? Lancet 2001 (aceptado para publicación).
 35. Diez Domingo J, Morant A, Pereiro I, Gimeno C, Brines J, Gonzalez A. Childhood invasive pneumococcal disease in Valencia, Spain. Population-based surveillance system. Abstract book of the 17th annual meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, 1999; 92.
 36. Dominguez A, Ciruela P, Martinez A, Carmona G, Torner N, Cardenosa N et al. Epidemiology of invasive pneumococcal disease in infants in Catalonia (Spain). Abstract book of 19th annual meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, 2001; 109.
 37. Iglesias L, García-Arenzana JM, Valiente A, Gomariz M, Pérez Trallero E. Meningitis neumocócica en la población pediátrica de Gipuzkoa. Enferm Infect Microbiol Clin 2001; 19 (Supl 1): 11.
 38. Bratton L, Teele DW, Klein JO. Outcome of unsuspected pneumococemia in children not initially admitted to the hospital. J Pediatr 1977; 90: 703-706.
 39. Mufson MA. *Streptococcus pneumoniae*. En: Mandell J, Douglas R Jr, Bennet J, eds. Principles and Practices of Infectious Diseases, 3.^a ed. New York: Churchill Livingstone, 1990; 2: 1539-1550.
 40. Asensi F, Otero MC, Pérez-Tamarit D, Ridaura S, San Miguel MJ, Torres D et al. Pneumococcal meningitis. Experience of the Children's Hospital La Fe of Valencia, Spain, 1992-2000. Abstract book of 18th annual meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, 2000; 57.
 41. Mencia Bartolomé S, Casado Flores J, Martín Barba C, González-Vicente M, Ruiz López MJ. Meningitis neumocócica en la infancia. Revisión de 28 casos. An Esp Pediatr 2000; 53: 94-99.
 42. Morant A, Diez J, Gimeno C, De la Muela N, Pereiro I, Brines J. Epidemiology of *Haemophilus influenzae* type b, *Neisseria meningitidis*, and *Streptococcus pneumoniae* in children in the Valencia community, Spain. Acute diseases study group [in Spanish]. Rev Neurol 1998; 26: 34-37.
 43. Casado Flores J, García Teresa MA, Pilar Orive J, Teja JL, Rodríguez Núñez R, Quiroga E et al. Estudio prospectivo multicéntrico de la meningitis bacteriana grave pediátrica. An Esp Pediatr 1997; 47: 466-472.
 44. Wubbel L, Muniz L, Ahmed A, Trujillo M, Carubelli C, Mc Coig C et al. Etiology and treatment of community-acquired pneumonia in ambulatory children. Pediatr Infect Dis J 1999; 18: 98-104.
 45. Heiskanen-Kosma T, Korppi M, Jokinen C, Kurki S, Heiskanen L, Juvonen H et al. Etiology of childhood pneumonia: Serologic results of a prospective, population-based study. Pediatr Infect Dis J 1998; 17: 986-991.
 46. Harris JA, Kolokathis A, Campbell M, Cassell GH, Hamerschlag MR. Safety and efficacy of azithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia in children. Pediatr Infect Dis J 1998; 17: 865-871.
 47. Pérez G, Navarro M. Manejo de las neumonías de la comunidad. An Esp Pediatr 1999; 123: 17-24.
 48. Juven T, Mertsola J, Waris M, Leinonen M, Meurman O, Roivainen M et al. Etiology of community-acquired pneumonia in 254 hospitalized children. Pediatr Infect Dis J 2000; 19: 293-298.
 49. Teele DW, Klein JO, Rosner B. Epidemiology of otitis media in children. Ann Oto Rhinol Laryngol 1980; 89 (3 part 2): 5-6.
 50. Del Castillo FM, Baselga BL, Baquero FA, García Miguel MJ. Estudio prospectivo de 122 aislamientos de otitis media aguda en niños. Acta Pediatr Esp 1999; 57: 465-469.
 51. Riquelme MP, Gásquez CIA, Mena EM, Mugurza DH. Otitis media aguda en una consulta pediátrica. An Esp Pediatr 1996; 44: 433-436.
 52. Klugman KP. Pneumococcal resistance to antibiotics. Clin Microbiol Rev 1990; 3: 171-196.
 53. Butler JC, Hofmann J, Cetron MS, Elliott JA, Facklam RR, Breiman RF, and the Pneumococcal Sentinel Surveillance Working Group. The continued emergence of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States: An update from the Centers for Disease Control and Prevention's Pneumococcal Sentinel Surveillance System. J Infect Dis 1996; 174: 986-993.
 54. 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: 1917-1924.
 55. Dowell SF, Butler JC, Giebink GS, Jacobs MR, Jernigan D, Musher DM et al. Acute otitis media: Management and surveillance in an era of pneumococcal resistance: A report from the Drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* Therapeutic Working Group. Pediatr Infect Dis J 1999; 18: 1-9.
 56. Dagan R, Klugman KP, Craig WA, Baquero F. Evidence to support the rationale that bacterial eradication in respiratory tract infection is an important aim of antimicrobial therapy. J Antimicrob Chemother 2001; 47: 129-140.
 57. Dagan R, Abramson O, Leibovitz, Lang R, Goshen S, Greenberg D et al. Impaired bacteriologic response to oral cephalosporins

- in acute otitis media caused by pneumococci with intermediate resistance to penicillin. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 980-985.
58. Catalan MJ, Fernández JM, Vázquez A, Varela de Seijas E, Suárez A, De Quirós JCL. Failure of cefotaxime in the treatment of meningitis due to relatively resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 766-769.
 59. McCaig LF, Hughes JM. Trends in antimicrobial drug prescribing among office-based physicians in the United States. *JAMA* 1995; 273: 214-219.
 60. Breiman RF, Butler JC, Tenover FC, Elliott JA, Facklam RR. Emergence of drug-resistant pneumococcal infections in the United States. *JAMA* 1994; 271: 1831-1835.
 61. Marco F, Bouza E, García-de-Lomas J, Aguilar L, and the Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens. *Streptococcus pneumoniae* in community-acquired respiratory tract infections in Spain: The impact of serotype and geographical, seasonal and clinical factors on its susceptibility to the most commonly prescribed antibiotics. *J Antimicrobial Chemother* 2000; 46: 557-564.
 62. Lopez B, Cima MD, Vázquez F, Fenoll A, Gutierrez J, Fidalgo C et al. Epidemiological study of *Streptococcus pneumoniae* carriers in healthy primary-school children. *Eur J Microbiol Infect Dis* 1999; 18: 771-776.
 63. Wald ER, Mason EO, Bradley JS, Barson WJ, Kaplan SL. The us pediatric multicenter pneumococcal surveillance group. Acute otitis media caused by *Streptococcus pneumoniae* in children's hospitals between 1994 and 1997. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 34-39.
 64. McCracken GH Jr. Etiology and treatment of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 373-377.
 65. Klein JO. Otitis media. *Clin Infect Dis* 1994; 19: 823-833.
 66. Klein JO. Management of otitis media: 2000 and beyond. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 383-387.
 67. American Academy of Pediatrics. Therapy for children with invasive pneumococcal infections. *Pediatrics* 1997; 99: 289-299.
 68. Steele RW. Drug-resistant pneumococci: What to expect, what to do. *J Respir Dis* 1995; 16: 624-633.
 69. Poole MD. Otitis media complications and treatment failures: Implications of pneumococcal resistance. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: S23-26.
 70. Kaplan SL, Mason EO Jr, Wald ER, Kim KS, Givner LB, Bradley JS et al. Pneumococcal mastoiditis in children. *Pediatrics* 2000; 106: 695-699.
 71. Del Castillo FM, Baquero-Artigao F, Garcia-Perea A. Influence of recent antibiotic therapy on antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in children with acute otitis media in Spain. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 94-97.
 72. Siber GR. Pneumococcal disease: Prospects for a new generation of vaccines. *Science* 1994; 265: 1385-1387.
 73. Douglas RM, Hansman D, Miles HB, Paton JC. Pneumococcal carriage and type-specific antibody. *Am J Dis Child* 1986; 140: 1183-1185.
 74. Moraga Llop FA, Campins Martí M, De Juan Martín F. Vacuna conjugada antineumocócica heptavalente. En: Moraga Llop FA, ed. La enfermedad neumocócica en el niño. Barcelona: Prous Science, 2001; 105-135.
 75. Campins M, Rodrigo MJ, Callís L, Pinart N, Cruz MJ, De Gracia J et al. Inmunogenicidad de la vacuna antineumocócica de 23 polisacáridos en niños con enfermedad renal crónica. *An Esp Pediatr* 2000; 52: 220-224.
 76. Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Manual de vacunas en Pediatría. Madrid: Litofinter, 2001; 289-316.
 77. Santosham M, Wolff M, Reid R, Hohenboken M, Bateman M, Goepp J et al. The efficacy in Navajo infants of a conjugate vaccine consisting of *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide and *Neisseria meningitidis* outer-membrane protein complex. *N Engl J Med* 1991; 324: 1767-1772.
 78. Rennels MB, Edwards KM, Keyserling HL, Reisinger KS, Hogerman DA, Madore DV et al. Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal vaccine conjugated to CRM197 in United States infants. *Pediatrics* 1998; 101: 604-611.
 79. Choo S, Seymour L, Morris R, Quataert S, Lockhart S, Cartwright K et al. Immunogenicity and reactivity of a pneumococcal conjugate vaccine administered combined with a *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine in United Kingdom infants. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 854-862.
 80. Reinert P. Immunogenicity and safety of a pneumococcal conjugate vaccine administered concurrently with DTP-IPV/PRP-T at two different sites in healthy infants at 2, 3 and 4 months of age. Abstract book of II World Congress on Vaccines and Immunization, 2000; S4-2.
 81. O'Brien KL, Swift AJ, Winkelstein JA, Santosham M, Stover B, Luddy R et al. Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal vaccine conjugate to CRM (197) in infants with sickle cell disease. *Pediatrics* 2000; 16: 965-972.
 82. Feikin D, Elie C, Goetz M, Lennox J, Carlone G, Obrien W et al. Immunologic and virologic response to a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and/or 23-valent polysaccharide vaccine among HIV-infected adults. Abstract book of 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2000; 48.
 83. 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: 1271-1278.
 84. Dagan R, Muallem M, Melamed R, Leroy O, Yagupsky P. Reduction of nasopharyngeal carriage in early infancy after immunization with tetavalent pneumococcal vaccines conjugated to either tetanus toxoid or diphtheria toxoid. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 1060-1064.
 85. Dagan R, Fraser D, Sikuler-Cohen M, Guy L, Givon-Lavi N, Janco J. Reduction of nasopharyngeal (NP) carriage in day care center (DCC) attendees after vaccination with a 9-valent CRM197 conjugate pneumococcal vaccine (PncCRM9)-protection against individual serotypes. Abstract book of 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2000: 686.
 86. Dagan R, Givon-Lavi N, Porat N, Sikuler-Cohen M, Fraser D. Immunization of toddlers attending day care centers (DCCs) reduce transmission of *Streptococcus pneumoniae* (Pnc) and antibiotic resistant *Streptococcus pneumoniae* (R-Pnc) to their young siblings. Abstract book of 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2000; 687.
 87. Murphy TV, Pastor P, Medley F, Osterholm MT, Granoff DM. Decreased *Haemophilus influenzae* colonization in children vaccinated with *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine. *J Pediatr* 1993; 122: 517-523.
 88. Shinefield HR, Black S, Ray P, Chang IH, Lewis N, Fireman B et al. Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal CRM197 conjugate vaccine in infants and toddlers. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 757-763.