



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Editorial

Enfermedad neumocócica en la era vacunal y emergencia de serotipos. ¿Tendencias temporales y reemplazo de serotipos?

Pneumococcal disease and emergence of serotypes in the vaccine era. Transient trends and serotype replacement?

Fernando A. Moraga-Llop

Unidad de Enfermedades Infecciosas Pediátricas, Área Materno-Infantil, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

Vacunación neumocócica conjugada heptavalente 2000-2008. Un balance positivo: importantes beneficios y algunas limitaciones

Las infecciones por *Streptococcus pneumoniae* son la primera causa de muerte por enfermedades inmunoprevenibles en los niños menores de 5 años en todo el mundo y causan entre 700.000 y 1 millón de fallecimientos anuales en la infancia, la mitad de la mortalidad en todas las edades (estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 2005)¹. La complejidad de la prevención de las infecciones por *S. pneumoniae* se debe a que hay 91 serotipos, aunque los que originan la mayoría de los casos de enfermedad invasiva pediátrica son 10². Otras bacterias que causan infección sistémica, como *Neisseria meningitidis* y *Haemophilus influenzae*, tienen respectivamente 13 serogrupos (de ellos únicamente 6 patógenos: A, B, C, W135, X e Y) y 6 serotipos (sólo el b causa enfermedad invasiva en el niño sano).

La historia de la profilaxis activa antineumocócica se inicia hace 1 siglo (1911) con Wright, al disponer de una vacuna de células enteras inactivadas por calor, que fue eficaz para reducir la mortalidad por neumonía entre los 6.000 trabajadores de las minas de oro de Sudáfrica³. La inmunización tiene un hito importante en el inicio del milenio actual: en febrero de 2000 la Food and Drug Administration autorizó en Estados Unidos la primera vacuna conjugada, una heptavalente (VNC7v) (Prevnar[®], Wyeth), de un nuevo grupo, después de las no conjugadas (vacuna 23-valente). Ocho meses después, el Advisory Committee on Immunization Practices la recomendó para todos los niños menores de 2 años y para los de 24 a 59 meses de edad pertenecientes a grupos con riesgo de presentar enfermedad invasiva, y se incluyó en el calendario de inmunizaciones de 2001⁴. La Agencia Europea de Medicamentos aprobó esta vacuna en febrero de 2001³, y 4 meses después se comercializó en España. Por el momento, sólo figura en el calendario de la Comunidad de Madrid, desde noviembre de 2006, pero la Asociación Española de Pediatría la incluyó en su calendario de 2003.

El grupo de vacunas conjugadas o de segunda generación se ampliará al final del decenio actual con una 10-valente (Synflorix, GlaxoSmithKline) y otra 13-valente (Prevenar 13, Wyeth), que aumentan el espectro de protección al incluir más serotipos causantes de enfermedad invasiva³. La 10-valente, por estar conjugado el polisacárido de 8 de los serotipos con la proteína D de *H. influenzae*, también es eficaz frente a la otitis media producida por cepas no serotificables de *H. influenzae*. La 13-valente tendrá indicación también en el adulto, según los ensayos clínicos que se realizan, y se podrá administrar de forma secuencial con la vacuna polisacáridica 23-valente (6^o Simposio Internacional sobre Neumococo y Enfermedades Neumocócicas, ISPPD-6, Reykjavik, junio 2008)⁵.

Al autorizarse la VNC7v ya se planteó la posibilidad de que los serotipos vacunales fuesen sustituidos por otros no vacunales en su nicho ecológico de la nasofaringe. Lo que ha sucedido, en primer lugar, después de la comercialización, en mayor o menor grado según la cobertura vacunal alcanzada, es un cambio en la distribución de serotipos, ya que al reducirse la incidencia de los vacunales, aunque se mantengan los no vacunales, el porcentaje de los segundos es mayor. Para hablar con rigor de sustitución de serotipos, es decir, lo que se conoce como «fenómeno de reemplazo», la disminución de la incidencia de unos serotipos y el aumento simultáneo de los otros, es imprescindible calcular la incidencia poblacional de la enfermedad por serotipo, antes y después del inicio de la vacunación (casos por serotipo/población expuesta $\times 100.000$); si el reemplazo se refiere a la colonización nasofaríngea, se ha de valorar la tasa de prevalencia (portadores por serotipo/población estudiada $\times 100$). Cambios en la distribución porcentual de serotipos y reemplazo o emergencia de serotipos que ocurren por presiones externas, del uso de antibióticos o de una vacuna, son 2 conceptos que distingue claramente Salleras⁶, ya que en algunos trabajos se establecen conclusiones erróneas acerca del reemplazo a partir de porcentajes de serotipos, al comparar series de enfermedad invasiva, unas antes y otras después de la vacunación. Esta distinción terminológica y conceptual es imprescindible.

Además, en España, como la enfermedad neumocócica invasiva no es de declaración obligatoria (sólo lo es en alguna comunidad

Correo electrónico: fmoraga@acmcb.es (F.A. Moraga-Llop).

autónoma) es imposible conocer el beneficio de la vacunación. En Cataluña se ha desarrollado un sistema de declaración microbiológica que recoge los aislamientos de neumococo en lugares anatómicos normalmente estériles, notificados de forma voluntaria por los laboratorios de los hospitales. En un futuro próximo se conocerán datos de la Comunidad de Madrid, donde la VNC7v está en el calendario desde hace 2 años. El desconocimiento de la incidencia de la enfermedad invasiva por serotipos, antes y después de la introducción de la vacuna, y la baja cobertura vacunal (una tasa media estatal del 40 al 50%), hacen que sea difícil, por no decir imposible, analizar el efecto real de la vacunación y el posible reemplazo de serotipos.

El reemplazo de serotipos en la era vacunal se ha demostrado en situaciones clínicas concretas (colonización nasofaríngea y otitis media)^{4,7,8}, en determinadas poblaciones de riesgo (niños nativos de Alaska⁹ y adultos de 18 a 64 años con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana³), y en los últimos años en la población general de Estados Unidos¹⁰. La sustitución de unos serotipos por otros es un tema que preocupa, pero que no puede ensombrecer el gran beneficio de la vacunación: la importante disminución de la incidencia de la enfermedad invasiva por los serotipos vacunales obtenida en los países donde se han alcanzado elevadas coberturas (alrededor del 90% en Estados Unidos), como ya se observó en los ensayos clínicos de eficacia en la precomercialización⁴. Aparte de este efecto directo de la vacunación se observa el llamado «efecto indirecto» o disminución de la incidencia de la enfermedad invasiva en los niños y adultos no vacunados, debido a la inmunidad o protección de grupo, al disminuir la colonización nasofaríngea en los inmunizados y, por tanto, la transmisión de los serotipos vacunales a las personas no vacunadas de su entorno^{7,8,11}. El efecto indirecto depende de la cobertura vacunal y es importante en los estudios de eficiencia de la vacunación, aunque su evaluación es compleja. La inmunización tiene otros beneficios, como la disminución de la incidencia de manifestaciones clínicas no bacteriémicas, más frecuentes (otitis media y neumonía)^{7,12}. Por último, las resistencias antimicrobianas se han reducido, ya que 5 (6B, 9V, 14, 19F y 23F) de los serotipos vacunales eran los más resistentes¹³. En España, según Fenoll et al¹⁴, la disminución de la resistencia a la penicilina ha sido del 50%, ya que estos 5 serotipos representaban el 85% de los resistentes. Sin embargo, otros factores han influido en la disminución de la resistencia a la penicilina, que se inició antes de la comercialización de la vacuna.

En resumen, los beneficios directos e indirectos de la vacunación sistemática han superado ampliamente, por el momento, el efecto negativo o las limitaciones que representa el reemplazo de serotipos. Este balance positivo ya lo resumimos en el año 2003 en un editorial sobre la VNC7v, titulado «Luces y alguna sombra»¹⁵.

Epidemiología de la enfermedad neumocócica en Estados Unidos: 8 años en la era vacunal

En el último informe (febrero de 2008) de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) acerca de la incidencia de la enfermedad invasiva en los niños menores de 5 años antes y después de la introducción de la VNC7v (1998–2005), se observa una disminución en la tasa de la causada por serotipos vacunales del 98%, un aumento de la originada por serotipos no vacunales del 29%, principalmente por el serotipo 19A y también por los 6A, 15 y 33, con un descenso de la tasa total de enfermedad invasiva del 77%¹⁰. En resumen, hasta el año 2005 se observa un incremento pequeño de la enfermedad por reemplazo con relación a la gran disminución de la enfermedad por los serotipos vacunales: un balance muy positivo.

El aumento de la incidencia de la enfermedad invasiva por serotipos no vacunales ha sido significativo en los niños aborígenes de Alaska que ya tenían, como los adultos, una tasa prevacunal entre el doble y el triple que la del resto de la población no nativa de Alaska. En este estado, en los 3 años siguientes a la introducción de la VNC7v la incidencia por todos los serotipos disminuyó un 67% en los niños nativos menores de 2 años, de 403 casos/100.000 en el período prevacunal (1995–2000) a 134 casos/100.000 en el posvacunal (2001–2003) ($p < 0,001$). Sin embargo, entre 2001–2003 y 2004–2006 hubo un incremento de la incidencia del 82% en este grupo de edad, de 134 a 244 casos/100.000 ($p = 0,02$). Durante el período 2004–2006, la enfermedad por serotipos no vacunales aumentó un 140% ($p < 0,001$) en relación con el prevacunal, en especial por el 19A y también por los 3, 6A y 7F. En los niños no nativos la enfermedad por los serotipos vacunales disminuyó un 98% ($p < 0,001$) y no hubo aumento significativo de los no vacunales. A pesar del incremento de la enfermedad por serotipos no vacunales observado en los nativos, su vacunación sistemática sigue siendo beneficiosa. La reducción global de la enfermedad ha sido del 40% con respecto a la observada en la época prevacunal, y supone una prevención anual de 150 casos/100.000 habitantes⁹. En otro grupo con un riesgo en la era prevacunal 8 veces superior al de la población general de Estados Unidos, los Apache de las Montañas Blancas de todas las edades, no se ha observado enfermedad por reemplazo después de la vacunación, según datos publicados recientemente (agosto de 2008)¹⁶.

Epidemiología de la enfermedad neumocócica en España: una gran desconocida

En España se ha observado también una disminución de la incidencia de la enfermedad invasiva después de la vacunación. En el País Vasco y Navarra, en niños menores de 5 años diagnosticados de bacteriemia, meningitis o neumonía bacteriémica, se ha encontrado que 2 años después de la introducción de la VNC7v, con una cobertura vacunal de entre el 28 y el 45%, la incidencia de la enfermedad había disminuido un 64,3% en los lactantes menores de 12 meses, un 39,7% en los niños menores de 24 meses y un 37,5% en los menores de 60 meses. Sin embargo, la incidencia por serotipos no vacunales permaneció prácticamente inalterada (el 19,2 frente al 18,7%)¹⁷.

En Cataluña, en un estudio que compara la enfermedad invasiva antes (1997–1999) y después (2002–2004) de la comercialización de la VNC7v, se observa una disminución de la incidencia del 18% en los niños menores de 2 años (49,2 frente a 40,4 casos/100.000 habitantes) ($p > 0,05$), con una estrategia de vacunación individual selectiva, indicada por los pediatras, y una cobertura de alrededor del 35%¹⁸. Esta infravacunación puede explicar la baja efectividad vacunal.

En el hospital Sant Joan de Déu de Barcelona, Muñoz-Almagro et al¹⁹ comparan la incidencia de enfermedad invasiva en el período prevacunal (1997–2001) y el posvacunal (2002–2006), y observan un aumento del 58%, de 32,4 a 51,3 episodios/100.000 habitantes en los niños menores de 2 años, que atribuyen a la emergencia de clones virulentos de serotipos no vacunales (1, 5, 6A y 19 A). Moore y Whitney²⁰, de los CDC, en un editorial acerca del mencionado trabajo, se sorprenden de la ligera disminución de la enfermedad invasiva producida por serotipos vacunales (–40%; intervalo de confianza [IC] del 95%, –67 a 8) en los niños objeto de la vacunación, y de que la tasa global de la enfermedad sea de un 58% (IC del 95%, 2–145) mayor que en el período prevacunal, fenómeno no constatado en ningún otro lugar donde se haya introducido la vacuna. En relación con la segunda observación, estos autores recuerdan que el incremento de la enfermedad por

serotipos no vacunales en la era vacunal en los nativos de Alaska no hizo sobrepasar la tasa global prevacunal, y que en la población no nativa la tasa de enfermedad invasiva se ha mantenido baja de forma persistente. El editorial concluye que el reemplazo referido por Muñoz-Almagro et al¹⁹ es una explicación poco probable del aumento de la tasa global de enfermedad invasiva, y se comentan factores, como el sesgo ecológico, las fluctuaciones naturales y las tendencias temporales, que podrían explicar, en parte, los cambios de serotipos. También hay que señalar que en el cálculo de las tasas de incidencia de enfermedad invasiva se ha considerado como denominador la población pediátrica menor de 18 años de la zona de influencia de su hospital. Sin embargo, hay que tener en cuenta que, al igual que ocurre en todos los hospitales de tercer nivel de las grandes ciudades de España, la población de referencia es mayor, ya que ingresan pacientes que no son de su área de influencia propiamente dicha, lo cual podría sobrestimar las tasas reales de incidencia. Además es probable que las derivaciones al hospital de los pacientes con empiema hayan aumentado más en el segundo periodo del estudio, ya que en los últimos años ha cambiado el enfoque de su tratamiento quirúrgico. También la disponibilidad de la reacción en cadena de la polimerasa o PCR ha conducido a un aumento de los casos diagnosticados de infección neumocócica.

En un estudio acerca de la incidencia de meningitis neumocócica realizado en niños de 5 comunidades autónomas, se ha observado una disminución en todos los grupos de edad, especialmente en los menores de 5 años (el 54% en 2006 frente a 2001; $p < 0,01$), en relación directa con el consumo de la vacuna, y no se ha detectado reemplazo significativo de serotipos. El 19A fue el serotipo no vacunal más frecuente sin cambios significativos en los años del estudio²¹.

Barricarte et al²², en un estudio de casos y controles realizado en Navarra durante el período 2001–2005, concluyen que con una cobertura vacunal que alcanzó el 45%, la efectividad de la vacunación completa para prevenir la enfermedad invasiva por serotipos vacunales en los niños menores de 5 años era del 81%, pero que estos niños tenían un riesgo mayor de presentar la enfermedad por serotipos no vacunales (*odds ratio* [OR]: 13,3; IC del 95%, 2,3–74,3). La incidencia de la enfermedad disminuyó sólo un 12% y la de la causada por serotipos no vacunales aumentó un 36%. Estos datos serían consecuencia del reemplazo de serotipos, y la efectividad vacunal podría variar según el área geográfica y el tiempo. Una carta de Bernaola et al²³ y otra de Moore et al²⁴ analizan los resultados de este trabajo y señalan sesgos metodológicos, uno de información, de los casos y los controles, y otro de selección de los controles, al no fijar los criterios de emparejamiento; otras limitaciones del estudio son los factores de confusión no controlados y una interpretación no adecuada de la OR. Bernaola et al²³ afirman que, con los datos de Barricarte et al²², la incidencia de la enfermedad por serotipos no vacunales en Navarra no ha cambiado de forma significativa en la era posvacunal, y que las conclusiones son alarmistas e inadecuadas debido a que es una región pequeña, con una cobertura vacunal desconocida y sin datos de incidencia previos a la comercialización de la vacuna. Hay que señalar que el estudio prospectivo de Arístegui et al¹⁷, realizado en el País Vasco y Navarra, demuestra una disminución de la incidencia de enfermedad invasiva del 64,3% en los niños menores de 12 meses.

En un trabajo que se publica en este número de ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y MICROBIOLOGÍA CLÍNICA, Artiles et al²⁵ estudian la epidemiología de la enfermedad invasiva antes y después del uso de la VNC7v en Gran Canaria. Los autores concluyen que la incidencia en los niños menores de 2 años no ha disminuido a pesar de la vacunación, pues los casos producidos por serotipos vacunales han descendido mientras que han aumentado los causados por serotipos no vacunales. No obstante, creemos que

es importante considerar que la cobertura vacunal era baja (del 25% en 2003 y del 48% en 2006), que el número de casos en niños de todas las edades era pequeño (28 y 54, respectivamente, en las etapas prevacunal y posvacunal) y que no todos los neumococos fueron serotipificados.

Se puede concluir que en España, hasta el año 2008, la vacunación no ha tenido un efecto importante en la incidencia de la enfermedad invasiva debido a que la estrategia vacunal selectiva ha dado lugar a una cobertura baja-media y no se puede hablar de reemplazo de serotipos al desconocerse la incidencia de éstos antes y después de la comercialización de la vacuna. Sin embargo, según los datos del Laboratorio de Referencia de Neumococos del Instituto de Salud Carlos III, se aprecia una disminución de la proporción de los serotipos vacunales y un aumento de los no vacunales, sin que se pueda determinar con exactitud la causa de la emergencia de estos últimos¹⁴.

El reemplazo de serotipos neumocócicos tiene una génesis multifactorial y se debe seguir investigando. Como con otras bacterias, hay que tener en cuenta la evolución o las fluctuaciones naturales de los serotipos con el tiempo o tendencias temporales (observadas ya en el pasado) y por áreas geográficas. Además, pueden interactuar diferentes factores, como la introducción de antiinfecciosos (sulfamidas, penicilina) y la aparición posterior de resistencias a ellos en el siglo pasado; la mejora de las condiciones socioeconómicas; el incremento del número de personas pertenecientes a grupos de riesgo, con inmunodeficiencias y enfermedades crónicas; los cambios en el programa de vigilancia epidemiológica; las modificaciones de la práctica clínica (los hemocultivos para detectar bacteriemia y neumonía, y la introducción de la reacción en cadena de la polimerasa o PCR en muestras con cultivo negativo²⁶); el aumento de la población inmigrante; la presión selectiva de los antibióticos y la introducción de la VNC7v^{3,8,13}.

Estos cambios pueden ocurrir sin que coincidan con la introducción de la vacuna, como ha sucedido en Corea del Sur, donde no se comercializó hasta el año 2004, pero ya antes se había observado un incremento importante de aislamientos del serotipo 19A en los niños menores de 5 años antes de la comercialización (del 0 al 10% entre 1991–1994 y 1995–2000)²⁷. Dagan (citado por Black²⁸) ha comunicado también un fenómeno similar en Israel y lo ha atribuido al abuso de antibióticos. La emergencia de otros serotipos no vacunales (1, 3, 5, 7, 15, 33) y un aumento importante del número de casos de empiema, que ha sido mayor en los últimos años, también se ha confirmado en países donde no se utilizaba la vacuna^{28,29}.

Fenoll et al³⁰, en un estudio acerca de las tendencias temporales de los serotipos en España durante los últimos 29 años (1979–2007) han encontrado cambios cíclicos y naturales. El trabajo incluye 22.831 cepas aisladas de enfermedad invasiva, enviadas de forma voluntaria al Laboratorio de Referencia de Neumococos. En los años ochenta se observó un cambio importante, con la disminución de serotipos hasta entonces frecuentes, como el 1, el 5 y el 7, y el aumento de otros como el 6B, el 9V, el 14 y el 23F. El serogrupo 19 aumentó en dicha década, al principio por el serotipo 19F, y desde finales de los años noventa por el 19A, al igual que ocurrió con el serogrupo 6, primero se incrementó el serotipo 6B y ahora el 6A. El serotipo 1 empezó a aumentar a finales de los noventa y, sobre todo, a partir de 2000 en el empiema³¹; los serotipos 5 y 7F son variables debido a la existencia de brotes locales y han aumentado desde el año 2000. La distribución de los serotipos causantes de enfermedad invasiva en los niños menores de 2 años se ha invertido en los últimos años: del 69% de serotipos vacunales y el 31% de no vacunales durante el período 1997–2001, se pasó a un 32 y un 68%, respectivamente, en el año 2006. De los serotipos vacunales, el 14 fue el más frecuente. El aumento del porcentaje de los serotipos

no vacunales fue significativo para el 1, el 7F y el 19A; el 7F y el 19A en los menores de 2 años, y el 1 y el 19A en los niños de 24 a 59 meses. Pérez Trallero et al^{32,33} también han observado en el País Vasco un aumento del número de casos de enfermedad invasiva por los serotipos 1 y 19 A desde la era prevacunacional.

Epílogo: la vacunación neumocócica es beneficiosa y necesaria

La medida más eficaz para la prevención de la enfermedad neumocócica, a pesar del fenómeno del reemplazo, continúa siendo la vacunación, una verdadera inversión en la salud infantil. La OMS, en el año 2007, consideró una prioridad introducir la VNC7v en los programas de vacunación, con especial énfasis en los países en desarrollo¹. La vacunación universal es la única estrategia que permite obtener también el efecto indirecto que extiende el beneficio a los niños no vacunados y a los adultos. A esta medida hay que asociar una política antibiótica adecuada para disminuir las resistencias y los cambios de serotipos, y también se debe considerar la vacunación antigripal, ya que la gripe precede a muchos episodios de enfermedad neumocócica.

La próxima comercialización (previsible en 2009-2010) de 2 vacunas conjugadas con 10 y 13 serotipos reducirá el problema de la enfermedad por reemplazo que, por el momento, tiene poco impacto sobre el gran beneficio vacunal, es decir, el importante descenso de la enfermedad invasiva^{10,11,34}, sin olvidar la disminución de otras formas clínicas frecuentes de las infecciones neumocócicas, como la neumonía y la otitis media^{4,35}. Según los datos de Fenoll et al¹⁴ de 2006, la vacuna 13-valente cubriría en España el 79% de los serotipos causantes de enfermedad invasiva en los niños menores de 2 años, el 89% en los de 2 a 5 años y el 71% en los adultos, con lo cual el beneficio sería todavía mayor.

Por último, es imprescindible implantar y desarrollar programas de vigilancia activa, epidemiológica y microbiológica, para valorar el efecto de la vacunación sobre la incidencia de la enfermedad invasiva, y en particular del empiema, tanto en vacunados como en no vacunados, y según grupos de edad y de riesgo. Otras investigaciones prioritarias son la serotipificación, el estudio de la distribución clonal, sus secuencias en búsqueda de mutaciones y la detección genotípica de resistencias. La vigilancia epidemiológica es muy necesaria, teniendo en cuenta la próxima comercialización de vacunas con más serotipos neumocócicos: «No nos vuelva a suceder lo mismo que cuando se autorizó la vacuna 7-valente, ni lo que está ocurriendo en los primeros 7 años tras su comercialización».

Bibliografía

- World Health Organization. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization. WHO position paper. *Weekly Epidemiological Record.* 2007;82:93-104.
- Hausdorff WP, Feikin DR, Klugman KP. Epidemiological differences among pneumococcal serotypes. *Lancet Infect Dis.* 2005;5:83-93.
- Siber GR, Klugman KP, Mäkelä PH, editors. *Pneumococcal vaccines. The impact of conjugate vaccine.* Washington, DC: ASM Press; 2008.
- Oosterhuis-Kafeja F, Beutels P, Van Damme P. Immunogenicity, efficacy, safety and effectiveness of pneumococcal conjugate vaccines (1998-2006). *Vaccine.* 2007;25:2194-212.
- Ulloa-Gutiérrez R, Ávila-Aguero ML. 6th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases. *Expert Rev Vaccines.* 2008;7:725-8.
- Salleras L. La emergencia de serotipos no vacunales en la enfermedad neumocócica: un probable origen multifactorial. *Vacunas.* 2008;9(Supl 1):3-11.
- Käyhly H, Auranen K, Nohynek H, Dagan R, Mäkelä H. The Pneumococcal Carriage Group (PneumoCarr). Nasopharyngeal colonization: a target for pneumococcal vaccination. *Expert Rev Vaccines.* 2006;5:651-68.
- Pelton SI. Replacement pneumococcal disease in perspective. *Clin Infect Dis.* 2008;46:1353-5.
- Singleton RJ, Hennessy TW, Bulkow LR, Hammit LL, Zul T, Hurlburt DA, et al. Invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes among Alaska native children with high levels of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine coverage. *JAMA.* 2007;297:1784-92.
- Centers for Disease Control and Prevention. Invasive pneumococcal disease in children 5 years after conjugate vaccine introduction—Eight States, 1998-2005. *MMWR.* 2008;57:144-8.
- Centers for Disease Control and Prevention. Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease. United States, 1998-2003. *MMWR.* 2005;54:893-7.
- Grijalva CG, Nuorti JP, Arbogast PG, Martin SW, Edwards KM, Griffin MR. Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunisation with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-series analysis. *Lancet.* 2007;369:1179-86.
- Ruiz-Contreras J. Vacunas neumocócicas conjugadas: presente y futuro. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008;26(Supl 1):48-55.
- Fenoll A, Tarragó D, Casal J. Cambios epidemiológicos en España desde la introducción de la vacuna neumocócica heptavalente. En: Campins-Martí M, Moraga-Llop FA, editores. *Vacunas 2007.* Madrid: GlaxoSmithKline; 2007. p. 137-49.
- Moraga-Llop FA, Campins-Martí M. Vacuna antineumocócica conjugada heptavalente en el niño: luces y alguna sombra. *Vacunas.* 2003;4:63-6.
- Lacapa R, Bliss SJ, Larzelere-Hinton F, Eagle KJ, McGinty DJ, Parkinson AJ, et al. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among white Mountain Apache persons in the era of the pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Infect Dis.* 2008;47:476-84.
- Aristegui J, Bernalde E, Pocheville I, García C, Arranz L, Durán G, et al. Reduction in pediatric invasive pneumococcal disease in the Basque Country and Navarra, Spain, after introduction of the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2007;26:303-10.
- Salleras L, Domínguez A, Ciruela P. Epidemiología de la enfermedad neumocócica invasora en los niños menores de 2 años de Cataluña antes y después de la comercialización de la vacuna 7V-PNC. En: Picazo JJ, editor. *Estrategias europeas frente a la enfermedad neumocócica invasora.* Madrid: ICM, S.L.; 2007. p. 41-3.
- Muñoz-Almagro C, Jordán I, Gené A, Latorre C, García-García JJ, Pallarés R. Emergence of invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes in the era of 7-valent conjugate vaccine. *Clin Infect Dis.* 2008;46:174-82.
- Moore MR, Whitney CG. Emergence of nonvaccine serotypes following introduction of pneumococcal conjugate vaccine: cause and effect? *Clin Infect Dis.* 2008;46:183-5.
- Casado-Flores J, Rodrigo C, Aristegui J, Martín JM, Fenoll A, Méndez C. Decline in pneumococcal meningitis in Spain after introduction of the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27:1020-2.
- Barricarte A, Castilla J, Gil-Setas A, Torroba L, Navarro-Alonso JA, Irisarri F, et al. Effectiveness of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine: a population-based case-control study. *Clin Infect Dis.* 2007;44:1436-41.
- Bernaola E, Herranz M, Clerigué N, Gil F. Case-control studies to assess vaccine effectiveness? Yes, but not this way. *Clin Infect Dis.* 2007;45:1240-1.
- Moore MR, O'Brien K, Nuorti JP, Hennessy T. Pitfalls in case-control studies of vaccine effectiveness. *Clin Infect Dis.* 2007;45:1241-2.
- Artiles F, Horcajada I, Cañas AM, Álamo I, Bordes A, González García A, et al. Aspectos epidemiológicos de la enfermedad neumocócica invasiva antes y después del uso de la vacuna neumocócica conjugada en Gran Canaria. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009.
- García-Suárez MM, Vázquez F, Méndez FJ. *Streptococcus pneumoniae* virulence factors and their clinical impact: an update. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2006;24:512-7.
- Choi EH, Kim SH, Eun BW, Kim SJ, Kim NH, Lee J, et al. *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A in children, South Korea. *Emerg Infect Dis.* 2008;14:275-81.
- Black S. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease: a complicated story. *Clin Infect Dis.* 2008;47:485-6.
- Spencer DA, Iqbal SM, Hasan A, Hamilton L. Empyema thoracis is still increasing in UK children. *BMJ.* 2006;332:1333.
- Fenoll A, Granizo JJ, Aguilar L, Giménez MJ, Aragonese-Fenoll L, Méndez C, et al. Trends of most prevalent serotypes not included in the 7-valent conjugate vaccine among invasive pneumococci in Spain over the last 29 years (1979-2007). 6th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases. Reykjavik, Iceland, 9-12 June 2008, poster 3-044, p. 304-5.
- Obando I, Muñoz-Almagro C, Arroyo LA, Tarrago D, Sánchez-Tatay D, Moreno-Pérez D, et al. Pediatric parapneumonic empyema, Spain. *Emerg Infect Dis.* 2008;14:1390-7.
- Pérez-Trallero E, Ercibengoa M, López-Lopategui MC, Idígoras P, Marimón JM. Enfermedad invasiva por *Streptococcus pneumoniae* serotipo 1 en Gipuzkoa: estudio de 109 episodios. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008;26:175.
- Pérez-Trallero E, Marimón J, Cilla G, Ercibengoa M, García-Arenzana JM. Distribution of *Streptococcus pneumoniae* serotypes 19A and 19F in Spain. Influence of the pneumococcal heptavalent protein-conjugate vaccine. 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco, CA, USA, 27-30 September 2006, poster G-150, p. 258.
- Whitney CG, Pilishvili T, Farley MM, Schaffner W, Craig AS, Lynfield R, et al. Effectiveness of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease: a matched case-control study. *Lancet.* 2006;368:1495-502.
- Grijalva CG, Griffin MR. Population-based impact of routine infant immunization with pneumococcal conjugate vaccine in the USA. *Expert Rev. Vaccines.* 2008;7:83-95.