

La vacuna heptavalente conjugada contra el neumococo. Su evolución entre los años 2001 y 2008

Neumokoko kontrako zazpibalente txerto conjugatuarekin 2001 eta 2008 artean gertatu dena

P. Gorrotxategi Gorrotxategi¹, Ainhoa Iturrioz Mata²

¹Centro de Salud de Gros. Donostia-San Sebastián (Gipuzkoa). ²Centro de Salud de Elgoibar. Elgoibar (Gipuzkoa)

Correspondencia: Pedro Gorrotxategi Gorrotxategi. Paseo de Colón, 5 - 3ºB. 20002 Donostia (Gipuzkoa). E-mail: pedrojesus.gorrotxategigorrotxategi@osakidetza.net

LABURPENA

Neumokoko kontrako txerto zazpibalentea sortu zenetik, bere garapenari buruzko artikulua argitaratuak aztertu nahi izan ditugu lan honetan, bai gaixotasun inbatzaileari buruz, baita neumokoko eragindako meningitis eta pleurako izuriei buruz ere.

Aurkitu ditugun emaitzak kontrajarriak dira. Alde batetik, hasieran neumokoko gaixotasun tasa kopurua gutxitzen da, baina urteak pasa ahala berriro handitzen da, bai gaixotasun inbatzaile tasa, baita meningitis eta pleurako isurien tasak ere. Orain 10 balentea eta 13 balentea agertu dira, eta suposatzen da eraginkorragoa izango direla, baina 7 balentea gertatu dena ikusita, zalantzak dauzkagu. Ez dakigu etorkizunean zer gertatuko den, ez dakigu bide honetatik lortuko dugun neumokoko gaixotasuna ekiditea ala ez. 13 balente txertoa nahiko izango ez den momentuan zer egingo dugu gaixotasunari aurre egiteko?

Lehen mailako kontsultetan, gurasoak txertoei buruzko informazioa eta aholkuen bila etortzen zaizkigu. Kasu honetan, guri ere zalantza ugari sortzen zaigu. Badakigu serotipo batzuentzako baliagarria dela baina ez baitakigu txerto hau gaixotasuna saihesteko erabat baliagarria den. Beraz, zer gomendatu?

HITZ KLABEAK

Neumokokoa, txertoa, prebentzioa, bakteriemia, meningitis, pleurako isuria.

RESUMEN

En este artículo se realiza una revisión de los trabajos aparecidos, tanto sobre enfermedad neumocócica invasiva, como sobre meningitis y derrames pleurales de causa neumocócica publicados a partir de la aparición la vacuna neumocócica conjugada heptavalente.

Analizados los resultados obtenidos, éstos son contradictorios en algunos aspectos. Por un lado, inicialmente disminuye la infección neu-

mocócica pero al cabo de los años parece que su incidencia vuelve a aumentar, tanto de enfermedad invasiva, como de meningitis y de derrames pleurales. Ahora han aparecido la 10 valente y 13 valente que se supone van a tener una mayor efectividad que la vacuna inicial, pero dado lo ocurrido con la vacuna 7 valente hay dudas de que este sea el camino adecuado para acabar con la enfermedad neumocócica. No sabemos que puede ocurrir cuando la vacuna 13 valente no sea suficiente.

Se nos presentan dudas sobre que información ofrecer a los apdres que acuden a nosotros solicitando información sobre la efectividad de esta vacuna, ya que cubre sólo un número limitado de neumococos y no protege de la enfermedad en su conjunto.

SARRERA

Haurrentzako txerto guztiak ez daude Osakidetza osatutako txerto egutegiaren barruan. Egutegi honetatik kanpo daudenetarikoa bat neumokoko kontrakoa daukagu. Autonomo Erkidegoen egutegiak ez dira berdinak. Madril da Autonomo Erkidego bakarra neumokoko txertoa sartu duena bere egutegian.

Gurasoak informazioaren bila etortzen zaizkigunean, txerto honen egokitasunari buruzko zalantzak sortzen zaizkigu pediatri. Erantzun bat eman behar diegu gurasoei, baina zein? Egokia al da gaixotasuna saihesteko txerto hau? Galdera hauei buruzko erantzun desberdinak daude. Erantzunik egokienak ezagutu ahal izateko, Medline datu-basearen bidez bai horri buruzko artikulua inportanteenak berrikusi ditugu. Horretarako, honako hitz-klabe hauek erabili ditugu: Neumokoko, txerto, prebentzio. Zenbait herrialdetako artikulua batzuk aztertu ditugu, Euskal Herrian eta Espainian egindakoak, batez ere. Lan honetan neumokokoaren epidemiologia aztertu dugu, baita berak eragindako gaixotasuna ere.

Helburua, beraz, neumokokoaren kontrako txertoa ea gaixotasun neumokozikoa saihas dezakeen jakitea da.

NEUMOKOKOREN EPIDEMIOLOGIA

Infekzio neumokozikoak arruntak dira haur eta zaharengan: Umeen kasuan 2 urte baino txikiagoengan eta zaharren kasuan 65 urtetik gorakoengan. Gaixotasun kronikodunek eta immunokonprometituek neumokokoak eragindako gaixotasun inbaditzailea jasateko arrisku handiagoa dute, hartutako immuno-eskasiaren sindromea (HIESA) eta asplenia anatomikoa edo funtzionala daukatenez batez ere.

Neumokokoa ospitaletik kanpoko neumoniak eta erdiko otitis akutuek gehien sortzen dituen germena da eta, meningokokoaren atzetik, meningitis eta bakteriemia ezkutua sortzen dituen. Oro har, neumokokoak eragindako meningitisa besteek eragindakoak baino larriagoak izaten dira⁽¹⁾.

Espainian, neumokokoak eragindako gaixotasun inbaditzailearen (NGI) intzidentzia aldagarria izan da: iturrien arabera, 13,6 eta 107,53/100.000 2 urte baino txikiagoko biztanleko; meningitiseko tasa, aldiz, homogeneoa da. Beste ikerketa batzuen arabera, 5,5 eta 15,93/100.000 biztanleko. Aipatzekoa da azken urte hauetan, penizilinarekiko erresistentzia duten neumokoko kopurua igo egin dela, eta hirugarren belauniko zefalosporinen sentikortasuna ere gutxitu egin dela. Horrek arazo terapeutiko bat ekar dezake⁽²⁾.

Neumokokoaren egitura konplexua da eta oraindik ez da erabat ezagutzen. Kapsula da erantzun immunitarioaren eragile nagusia, bereziki bertan dauden polisakaridoak. Polisakaridoen arabera, 90 neumokoko serotipo mota desberdin daude.

Helduentzako neumokoko txertoak arruntenetariko 23 serotipo dauzka;

haurrentzakoak, berriz, 7 bakarrik: 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F eta 23F, hain zuzen ere. Azken txerto honek, haurrengan eraginkorra izateko, neumokokoaren polisakaridoz gain, toxina difterikoaren aldagai ez toxikoa du. Horregatik deitzen zaio txerto konjugatua. Txerto hau timoaren menpekoa denez gero, 2 hilabetetik gorako haurrengan erabil daiteke.

NEUMOKOKOAREN KONTRAKO TXERTO KONJUGATUA

Duela oso gutxi, baimendua izan da txerto antineumokoziko konjugatua. 2000an, Estatu Batuetako txertoaren programan sartu zen eta Espainian 2001ean onartu zen. Espainiako Pediatría Elkarte (EPE) Txertaketarako Aholku-Batzordeak (TAB) egutegi barruan 24 hilabeteko baino txikiagoentzat guztientzat sartu zuen, 24 eta 36 hilabete artekoentzat, haurtzaindegietara joaten zirenentzat edota otitis errepikaridunentzat, batez ere hautazkotzat utzi zuen, eta 24 eta 59 hilabete arteko arrisku bereziren bat zutenentzat⁽³⁾.

Madrilgoak izan ezik, Autonomi Erkidegoek ez diote gomendi horri jarraitu. Beraz, txertoaren hedapena ez da hain zabala izan: gutxi gora behera, gure inguruko 2 urte baino gutxiagoko haurretariko erdia dago txertatua (%40 eta %60 artean).

Osakidetza kasu berezi batzuetan gomendatzen du. Adibidez, Eusko Jaurlaritzaren txertaketa eskuliburuan⁽⁴⁾ agertzen den bezala, txerto konjugatua honako kasuetan gomendatzen da:

Ume immunokonpetenteak, gaixotasun neumokozikoaren edota horren konplikazioen arriskuan daudenean, gaixotasun kroniko kardiobaskularrak edo arnas aparatukoak, diabetes mellitus-a edota likido zefalorrakideoaren galera direla medio.

Ume immunokonprometituak, ondorengo gaitzak dituztenak: Asplenia anatomikoa edo funtzionala, Hodking-en gaixotasuna, leuzemia, linfoma, giltzurruneko gutxiegitasuna, sindrome nefrotikoa, anemia falziformea edota organoen transplantea jaso duten umeak.

Estatu Batuetan argitaratu ziren lehenengo lanetan, txertoa NGIrekiko⁽⁵⁻⁶⁾ eta neumoniarekiko⁽⁷⁾ eraginkorra izan zela ikusten zen.

2002 urtean, EPEko TABa⁽⁸⁾ txertoak gaixotasun inbaditzailearen kontrako babesa ematen zuelakoan zegoen. Gaixotasun inbaditzailetako %85 kasutan baliagarria zela eta txerto barnean ez zeuden serotipoen tasa igoko ez zela uste zen. Halaber, txertoari esker talde-immunitatea sortuko zela espero zen⁽⁹⁾. Hasieran, lan batzuen arabera, uste hauek egiaztatu ziren. Umeen artean gaixotasun inbaditzailearen tasa gutxitu egin zen⁽¹⁰⁾ eta Espainian jaitsiera nabaria izan zen, bai bakteriemiarena⁽¹¹⁾ baita meningitisena⁽¹²⁾ ere.

Baina beste ikerketa epidemiologiko batzuetan, ateratako emaitzak ez ziren hain baikorrak izan. Gipuzkoa egindako ikerketa batean, txertoaren eraginkortasuna pobregoa izan zen⁽¹³⁾ (bakteriemietariko %71, meningitisetariko %66 eta neumonietariko %39). Gero, txertoan dauden serotipoak jaisten diren heinean, txerto barnean ez daudenak handitu egiten direla egiaztatu da⁽¹⁴⁾. Hasiera batean txertoak gaixotasun inbaditzaileak, meningitisa eta neumoniak gutxituko zituelako ustean bageunden ere, emaitzak ikusi ondoren eraginkortasunari buruzko zalantzak sortu zaizkigu.

NEUMOKOKOAK ERAGINDAKO BAKTERIEMIAK

Epidemiologia-zentru Nazionalak astero aitortzen diren bakteriemiak argitaratzen ditu. Datu horien arabera,

1995etik (112 kasu) 2002ra (379 kasu) neumokokoak eragindako bakteriemia kopurua igo egin dela esan dezakegu. Hasieran txertoak bakteriemia jaitsi zuen. 2004an, 292 kasu izan ziren (kopuru baxuena), baina tasa igotzen hasi zen berriro eta, gainera, bakteriemia kasuak bikoiztu egin ziren. Txertoa sortu zenean, 379 kasu kontatu zituzten, 2008an, berriz, 765. Begiratu emaitzak 1. irudian⁽¹⁵⁾.

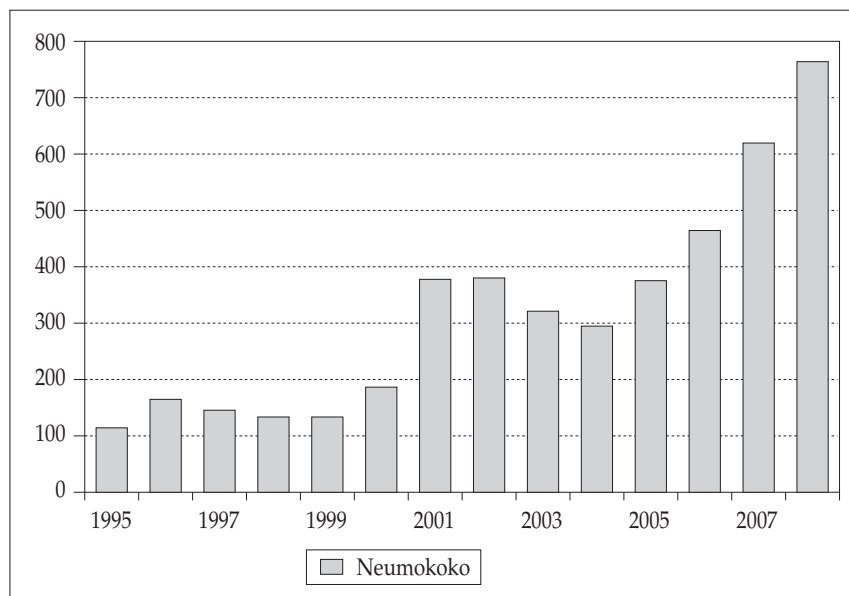
Euskadin egindako ikerketa batean⁽¹⁶⁾ eboluzio bera ikusi zuten. Txertoa erabiltzen hasi ondoren, jaitciera txiki bat gertatu zen (2005ean, emaitzarik baxuena 16 kasu izan zen), baina urtez urte kasuak igotzen joan ziren. Txerto barruan dauden serotipoen tasa gutxitzen zen neurrian, kanpokoena igotzen zen 2 urte baino ume txikiagoengan (2 irudian).

Bartzelonan ere, 1997 eta 2007 bitartean, bai gaixotasun tasa bai 19 A serotipo eragindako tasaren igoera egiaztatu zen. Lan honen egileek hamarkada hau hiru denboralditan banatu zuten: txertoa agertu aurretik (1997tik 2001era), txertoa agertuko ondorengo goiztiarra (2002tik 2004ra) eta txertoa agertu ondorengo berantiarra (2005etik 2007ra). Aldi bakoitzeko gaixotasun inbaditzaile kopuruak 58, 54 eta 123 izan ziren hurrenez hurren eta 19 A serotipoak eragindako portzentaiak %1,7 lehenengo aldi, %14,8 bigarren eta %21,9 hirugarrenean⁽¹⁷⁾. Gaixotasun inbaditzaileen aldaketak 3. irudian ikus daitezke.

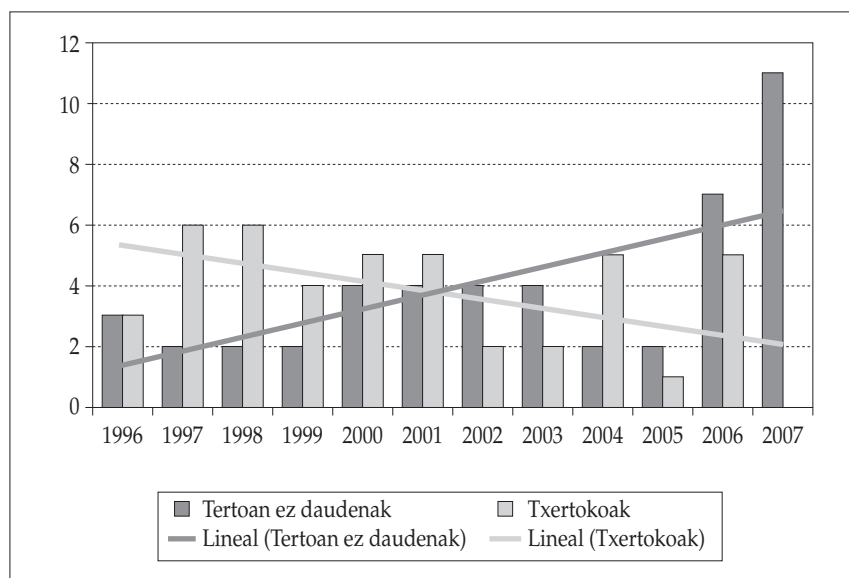
Egile batzuen iritziz, txertoa ez da igoera honen eragile bakarra eta honako hau azaltzen dute:

Ikerketa batzuek zaintza epidemiologikoa handitu heinean gaixotasun inbaditzailearen intzidentzia bikoiztu egin dela egiaztatu dute, Belgikan egindako ikerketan, adibidez⁽¹⁸⁾.

Halaber, 19 A serotipoaren hazkuntza hasi zen 90 hamarkadan⁽¹⁹⁾, beraz, txertoa kaleratu aurretik. Horregatik, hazkuntza hori ez da txertoarengatik soilik.



1. Irudia. Neumokoko kasuen eboluzioa (Espainia datuen arabera). (Bol Epidemiol Semanal 1996-2008).

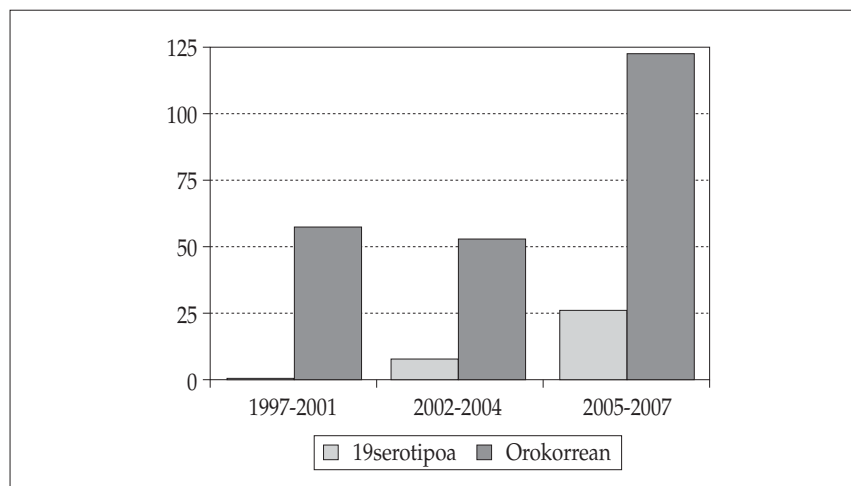


2. Irudia. Serotipoak: txertoan daudenak eta ez daudenak, denborarekin eboluzioa. (Pérez-Trallero E et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2009; 28: 731-738).

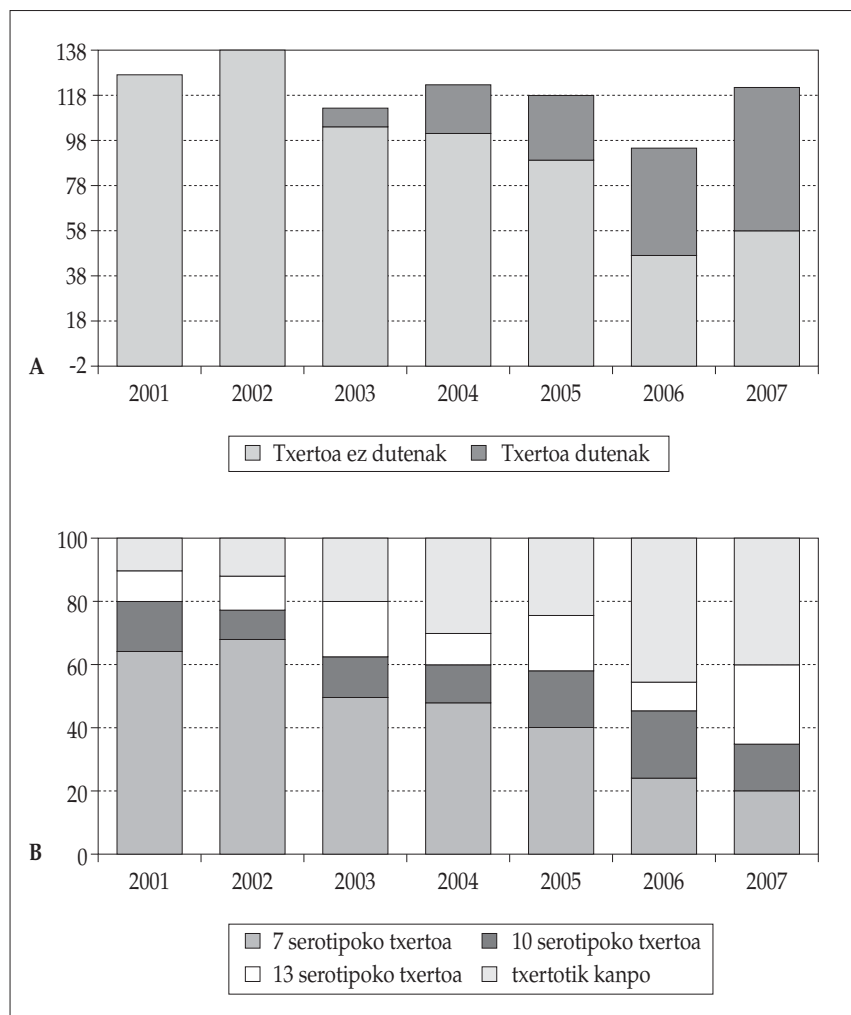
Bestalde, larrialdietako pediatrik aintzat hartzen dute txertoa⁽²⁰⁾. Hau inkesta batean agertzen ziren bi kasu hipotetikotan ikusi zen: bi haur sukarrarekin eta sukar jatorria argia ez izanik. Pediatrian jokabidea haurra txertotua bazegoen izan zen: txertoa jarrita zeukan haurrari proba diagnostiko gutxiago egin zioten jarrita ez zeukanari baino⁽²¹⁾.

NEUMOKOKOAK ERAGINDAKO MENINGITISA

Txertoa bakteriemia ezezik meningitisak ere prebenitzeko egin zuten. Frantzia egindako ikerketa baten arabera, emaitzak ez dira izan espero zirenak bezalakoak prebentzio hori ez baita nabaritu: 2001 eta 2007 bitarteko meningitis kasuak ez ziren



3. Irudia. Bartzelonan 19 a serotipoaren eragindako gaixotasuna⁽¹⁷⁾. (Muñoz Almagro C et al. *J Infect.* 2009; 59: 75-82).



4. Irudia. Frantzia 2001etik 2007rako meningitis kopurua⁽²²⁾. **A)** Gaixotasun kopuruak txertatuta dauden eta ez dauden artean. **B)** Txerto motaren arabera meningitis babesa. (Levy C et al. *Archives de Pediatrie.* 2008; 15: S111-S118).

jaitsi, 2001ean 121 kasu eta 2007an 127, kopuruak antzekoak dira⁽²²⁾. Honako hau aipa dezagun: Lehenengo bi urteetan txertoa jarrita ez zeukaten haurrengan meningitisa agertu zen, baina bi azken urteetan, berriz, meningitisa pairatu zuten haurren erdia txertatua zegoen, 4-A. irudian ikus dezakegun bezala. Daturik deigarrienak hauexek dira: 2001ean txerto zazpibalenteak %63,9 kasu babestu zuen, 2007an bakarrik %22,8; 2007an hamairubalenteak %60 baino ez zuen babestu, 2001ean zazpibalenteak baino gutxiago. Hau guztia modu grafiko batean ikus dezakegu 4.B irudian.

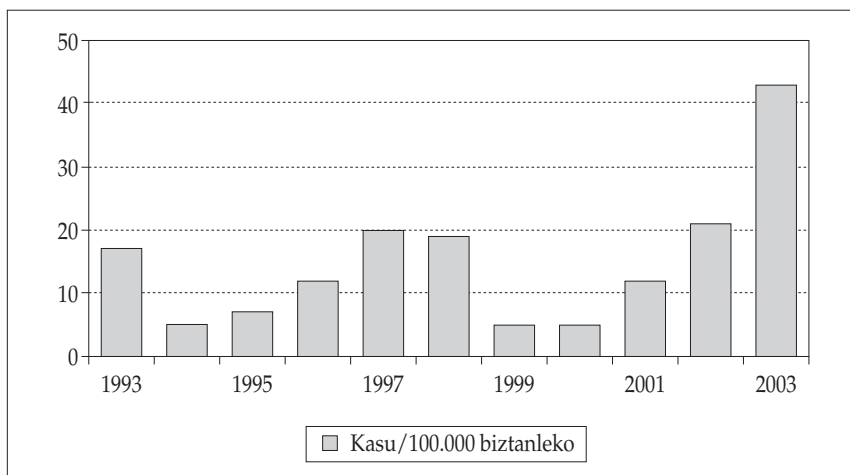
PLEURAKO ISURIAK

Beste datu kezkarri bat pleurako isuriaren igoera izan da. Ikerketa batzuen arabera, 1, 3, eta 19 A serotipoak, txerto barruan ez daudenak, nabarmenki igo dira. Serotipo horiek pleurako isuriaren eragile izango lirateke⁽²³⁻²⁴⁾. Estatu Batuetan, "Intermountain West" herrialdean, hain zuzen ere, urtean zehar agertzen diren pleurako izuri kasuak 38tik 71,5era pasatu ziren⁽²³⁻²⁵⁾. Espainian ere hazkunde hori izan da⁽²⁶⁾, 5. Irudian ikus dezakegun bezala.

Nahiz eta hazkunde hau nabaritu, ikertzaile batzuek neumonia kopuruaren handitzeari egozten diote eta ez serotipo aldaketari. Ikerketako datuak aztertzean, neumoniak arinki igo ziren (36 kasu 2000 urtean eta 41 2005ean); hala ere, pleurako isuriaren portzentaia 16tik 24ra pasatu zen (I. Taula)⁽²⁷⁾. Horrek esan nahi du, zergatia ez dela bakarrik neumoniako hazkundera, neumoniak larriagoak direla ere.

Beste ikerketa batek hazkunde honetan 1 serotipoa garrantzitsuena izan dela esaten du. Serotipo honen eragindakoak isurieta %48 dira⁽²⁸⁾.

Neumonien hazkunde hau beste ikerketa batzuetan ere agerian ateratzen da. "La Paz" delako ospitalean, 2001 eta 2004 artean,



5. Irudia. Pleurako isuria/100.000 15 urte baino gutxiagoko biztanleko. Madril. 5. Eremua⁽²⁶⁾. (Derios L et al. *An Pediatr (Barc)*. 2006; 64: 40-5).

ospitale kanpoko neumokokoak eragindako neumoniaren kopurua asko igo da⁽²⁹⁾. Ospitale berean, gai honi buruzko beste ikerketa bat egin zuten, honako hau 1988 eta 2000 urteak bitartean⁽³⁰⁾. Bi ikerketak batera ikusita, argi ikusten da 1988tik 2004era 1000/14 urte baino gutxiagoko haurtxoen intzidentzia tasa 0,99tik 1,72ra pasa da, II. Taulan ikus dezakegun moduan. Egileen iritziz, neumoniaren intzidentzia bikoiztu ez ezik kasu konplikatuak ere asko handitu dira azken 7 urteetan.

“Anales de Pediatría” aldizkariko editorialean⁽³¹⁾ eta EPE-ko TBA-k argitaratu dituen agirietan⁽³²⁾ baieztatzen da hazkunde horien arrazoi ezezaguna dela eta oraingoz ez daukagu daturik txertoarekin zerikusia daukala esateko.

Egia da 1, 5, 6A, 7F y 19 A hazkundea 90. hamarkadan nabaritu zela⁽²⁰⁾, baina txertoa zabaldu ondoren jarraitu du hazkunde hori.

GAURKO EGOERA

Madriren “Heracles” izeneko ikerketa martxan jarri da. Ikerketa hau hiru urte etorkizunari begira egiten ari da (Madril Erkidegoko 20 ospitale parte hartzen ari

dira). Ospitalean ingresatu diren NIGek jotako 15 urte baino gutxiagoko haur guztiak parte hartzen ari dira. Urte eta erdi bat pasatu ondoren, ikerlariak egindako tarteko analisiaren arabera⁽³³⁾, aurkitutako ohiko serotipoak 1 eta 5 dira (%22,1 eta %21,5, hurrenez hurren), gero 19 A (%14,1), 7F (%9,2) eta 6 A. Neumonietan eta pleurako isurietan ohikoena 1 serotipoa da, meningitisen, berriz, 19 A eta 6 A.

Estatu Batuetan, txertoa jarri eta hurrengo urteetan 19 A serotipoaren hazkunde nabarmendu zen (5 urteko baino txikiagoengan %300 igo zen)⁽³⁴⁾. Espainian, neumokokoa aztertzen duen laborategiak argitaratu dituen datuen arabera, 2008 ko lehenengo sei hilabeteetan, NGIa gehien aurkitu duen serotipoa 19 A izan da, eta azken 10 urteotan handitu da, 14 urte baino txikiagoengan bereziki. Era berean, azken 10 urteotan, 1, 5 eta 7F serotipoak, oso inbaditzaileak direla nabarmendu da⁽³⁵⁾.

Alemanian egindako ikerketa batean, 7 serotipoko gaixotasuna hilgarriena dela ikusi zuten. Heriotzetako %14,8 kasutan 7 serotipoa eragilea izan da, %8,3tan 23 F serotipoa eta %8,2tan 3 serotipoa. Ondorio gehienak ekoiztu dituen ere (%40,7 kasutan) 7 F serotipoa izan da⁽³⁶⁾.

I. TAULA. NEUMONIA ETA PLEURAKO IZURIEN INTZIDENTZIA ETA BERE PORTZENTAIA 1999 URTETIK 2005 URTERA⁽²⁷⁾.

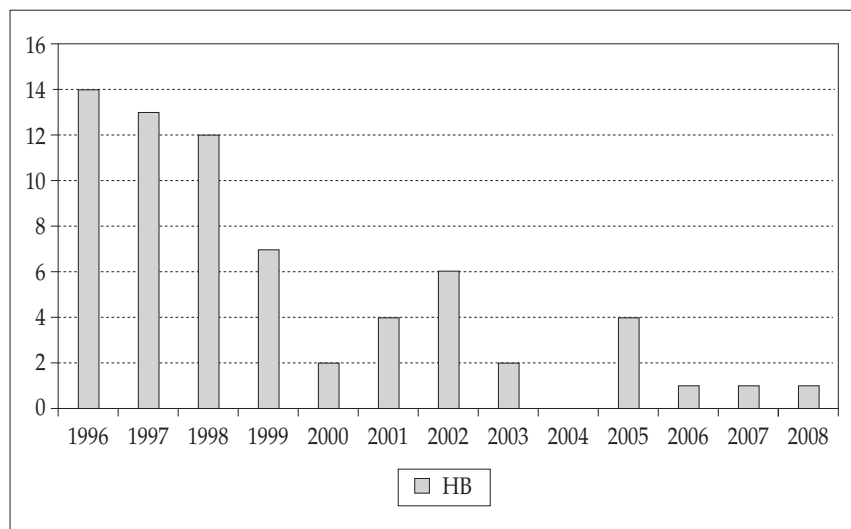
Urte	Neumoniak	Pleurako	
		isuriak	Portzentaia
1999	17	0	0
2000	36	6	16
2001	31	5	16
2002	23	3	13
2003	22	2	9
2004	43	8	18
2005	41	10	24

II. TAULA. NEUMONIA KASUAK ETA 1000 BIZTANLEKO 14 URTEKO BAINO GUTXIAGOKO BIZTANLEKO INTZIDENTZIA TASA 1998 URTETIK 2004 URTERA⁽²⁹⁻³⁰⁾.

Urtea	Neumonia kasuak	1000 <14 Urteko biztanleko tasa
1998	75	0,99
1999	85	1,10
2000	111	1,37
2001	116	1,38
2002	133	1,51
2003	154	1,69
2004	166	1,72

10KO ETA 13KO TXERTO KONJUGATU BERRIAK

Gauzak horrela, txerto zazpibalentearekin sortu den erronka ez da bete. Artikulu batzuen arabera, emaitza honen zergatia txertoa Espainian izan duen hedapen murriztua izan da. Horretaz gain, txerto zazpibalenteak gure inguruko %60 serotipo bakarrik zeukan. Iturri horren arabera, txertoa unibertsala izango balitz, NGIak murriztuko lirateke. Eta bere argudioa sustatzeko, txertoa unibertsala izan dutela herrietan eta NGI tasa murriztu dela esaten dute, nahiz eta txertotik kanpoko serotipoak handitu⁽²⁰⁾. Alaskan gertatutakoa agerian dago. Txertoa jarri ondoren, hasieran, asko jaitsi da gaixotasuna, (txertoa jarri aurretik NGIko



6. Irudia. *Haemophilus influenzae* eragindako gaixotasun inbaditzailea⁽³⁹⁾. (Boletín Epidemiol. 2009; 17: 73-76).

tasa 403/100.000 bi urteko haur baino gutxiagotan eta txertoa ondoren 134/100.000), baina 3 urte beranduago gaixotasuna bikoiztu egin da (244/100.000)⁽³⁷⁾.

Zazpibalentea "arrakasta kaskarra" izan ondoren, industria farmazeutikoak beste bi txerto berri ekoiztu ditu. Orain bertan 10 eta 13 serotipokoa eskuragarri daude. Txerto berriak zazpibalentearen serotipoez gain, 10koak serotipo 1, 5 eta 7F dauzka eta, 13koak aipatutakoaz gain 3, 6 A eta 19 A. Lehenengo hirurek neumonia eta pleurako isuriak eragin dituzte, 19 Ak, berriz, azken urteko bakteriekiak. Baina adituen iritziz, bide horretatik nekez lortuko dute serotipo guztientzako txerto baliagarria. Aldiz, beste modu bat edo beste proteina baten konta saiatu behar da txerto berriak lortzeko⁽³⁸⁾.

Haemophilus Influenzae-rekin gertatu zena gogoratu nahi dugu. Txertoa jarri ondoren gaixotasuna nabarmenki jaitsi zen, eta ez bakarrik lehenengo urteetan. Txerto barnean ez zeuden serotipoak pixka bat igo ziren, baina, nahiz eta hazkunde hori gertatu, gaixotasuna bera asko gutxitu zen, 6. irudian ikus dezakegun eran. Zoritzarrez, neumokokoarekin ez da gauza bera gertatu.

Une honetako kezka zera da: zein helburu dauka industria farmazeutikoak? Gizakion gaixotasunaren kontrako babesak edo dirua irabaztea? Gai honi buruz zalantza handiak agerrarazi dituzten zenbait artikulua aipa dezakegu⁽⁴⁰⁾.

Lehen mailako pediatroko haurren babesak eta gaixotasun egoera orokorrak kezkatzen gaitu. Zazpibalentearekin gertatu dena 10ko eta 13koarekin gertatzea baliteke.

BIBLIOGRAFIA

1. Moraga Llop F. Espectro clínico de la infección neumocócica. *An Pediatr (Barc)*. 2002; 56 (Supl.1): 31-39.
2. Delgado Rubio A, Martínón Torres F. Enfermedad neumocócica. *Manual de vacunas en Pediatría* 2008. p. 392-406.
3. Comité Asesor Vacunas AEP. La enfermedad neumocócica y su prevención. Vacuna neumocócica conjugada heptavalente. *An Esp Pediatr*. 2002; 56: 79-90.
4. Txertaketa eskuliburua. Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia. Vitoria-Gasteiz. 2001.
5. Black S, Shinefield H, Fireman B et al. Efficacy, safety and immunogenicity of Heptavalent Pneumococcal Conjugate Vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2000; 19: 187-195.

6. Black S, Shinefield H, Hansen J et al. Postlicensure evaluation of the effectiveness of seven valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2001; 20: 1105-1107.
7. Black S, Shinefield H, Hansen J et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J*. 2002; 21: 810-815.
8. Incidencia de la infección neumocócica invasora en niños menores de dos años. Vacuna neumocócica heptavalente. Situación en España. *An Pediatr (Barc)*. 2002; 57: 287-9.
9. de Juan Martín F. Impacto de la inmunización frente a las enfermedades invasoras por neumococo: vacuna neumocócica conjugada. *An Pediatr (Barc)*. 2002; 57 (Supl 1): 24-30.
10. Poehling KA, Talbot TR, Griffin MR et al. Invasive pneumococcal disease among infants before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA*. 2006; 295 (14): 1668-1674.
11. Benito Fernández J, Raso SM, Rocheville Gurutzeta I, Sánchez Etxaniz J, Azcunaga Santibáñez B, Capapé Zache S. Pneumococcal bacteraemia among infants with fever without known source before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine in the Basque Country of Spain. *Pediatr Infect Dis J*. 2007; 26 (8): 667-71.
12. 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 (11): 1020-1022.
13. Iglesias Sánchez L, Pérez-Yarza EG, García-Arenzana JM, Valiente Méndez A, Pérez-Trallero E. Epidemiología de la enfermedad invasiva neumocócica en Guipúzcoa (1981-2001). *An Pediatr (Barc)*. 2002; 57: 401-7.
14. Muñoz Almagro C, Jordan I, Gene A, Latorre C, García García JJ, Pallares R. Emergence of invasive pneumococcal disease caused by non-vaccine serotypes in the era of 7 valent conjugate vaccine. *Clin Infect Dis*. 2008; 46 (2): 174-82.
15. Resultados de la declaración al Sistema de Información Microbiológica. *Bol Epidemiol Semanal*. 2008; 16: 270-1; 2007; 15: 270-1; 2006; 14: 260-3; 2005; 13: 271-272; 2004; 12: 294-5; 2003; 11: 331-4; 2002; 10: 282-3; 2000; 8: 272-5; 1999; 7: 240-3; 1998; 6: 306-7; 1997; 5: 320-2; 1996; 4: 401-3.
16. Pérez-Trallero E, Marimón JM, Ercibengoa M, Vicente D, Pérez-Yarza EG. Invasive *Streptococcus pneumoniae* infections in children and

- older adults in the north of Spain before and after the introduction of the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009; 28: 731-738.
17. Muñoz Almagro C, Esteva C, Fernández de Sevilla M, Selva L, Gene A, Pallares R. Emergence of invasive pneumococcal disease caused by multidrug resistant serotype 19A among children in Barcelona. *J Infect*. 2009; 59: 75-82.
 18. Vergison A, Tuerlinckx D, Verhaegen J, Malfront A et al. Epidemiologic features of invasive pneumococcal disease in Belgian children: passive surveillance is not enough. *Pediatrics*. 2006; 118: e801-e809.
 19. Fenoll A, Granizo JJ, Aguilar L, Giménez MJ, Aragonese-Fenoll L, Hanquet G et al. Temporal trends of invasive streptococcus pneumoniae serotypes and antimicrobial resistance patterns in Spain from 1979 to 2007. *J Clin Microbiol*. 2009; 47: 1012-20.
 20. García García JJ. La enfermedad neumocócica en nuestro medio. Implicaciones para el pediatra de urgencias. *Urgencias en Pediatría*. 2009; 6: 4-7.
 21. Capapé Zache S, Luaces Cubells C, Garrido Romero R, Claret Teruel G, Fernández Landaluce A, Benito Fernández J. Impacto de la vacunación neumocócica en el manejo del lactante con fiebre, en relación al porcentaje de vacunación. *An Pediatr (Barc)*. 2007; 67: 30-6.
 22. Levy C, Varon E, Binguén E, et al. Méningites à pneumocoque de l'enfant en France: 832 cas de 2001 à 2007. *Archives de Pédiatrie*. 2008; 15: S111-S118.
 23. Ochoa Sangrador C, Castro Rodríguez JA. Los empiemas paraneumónicos han aumentado tras la introducción de la vacuna neumocócica conjugada heptavalente. *Evid Pediatr*. 2006; 2: 31.
 24. Obando Santaella I, Sánchez Tatay D, Mateos Wichmann I, Torronteras Santiago R, León Leal JA. Incremento en la incidencia de los derrames pleurales paraneumónicos. *An Pediatr (Barc)*. 2006; 64: 176-7.
 25. Byington CL, Korgenski K, Daly J et al. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine in pneumococcal parapneumonic empyema. *Pediatr Infect Dis J*. 2006; 25: 250-4.
 26. Derios L, Barquero-Artiago F, García-Miguel MJ, Hernández N, Peña P, del Castillo F. Derrame pleural paraneumónico: revisión de 11 años. *An Pediatr (Barc)*. 2006; 64: 40-5.
 27. Bueno Campaña M, Agúndez Reigosa B, Jimeno Ruiz S, Echávarri Olavarría F, Martínez Granero MA. ¿Está aumentando la incidencia de derrames pleurales paraneumónicos? *An Pediatr (Barc)*. 2008; 68: 92-8.
 28. Obando I, Muñoz-Almagro C, Arroyo LA et al. Pediatric paraneumonic empyema, Spain. *Emerg Infect Dis*. 2008; 14: 1390-1397.
 29. Del Castillo Martín F, Lodoso Torrecilla B, Baquero Artigao F, García Miguel MJ, de José Gómez MI, Aracil Santos J, Méndez Echevarría A. Incremento de la incidencia de neumonía bacteriana entre 2001 y 2004. *An Pediatr (Barc)*. 2008; 68: 99-102.
 30. Del Castillo Martín F, Hernández González N, Montero Reguera R, Baquero Artigao F, Borque Andrés C, García Miguel MJ, et al. Aumento de incidencia de neumonías de posible origen bacteriano en el último trienio. *Acta Pediatr Esp*. 2004; 62: 54-9.
 31. García-Algara O, Martínez-Roig A. ¿Aumenta el empiema neumónico? *An Pediatr (Barc)*. 2008; 68: 89-91.
 32. Martínón-Torres F, Bernaola Iturbe E, Giménez Sánchez F et al. (Comité asesor de vacunas). ¿Por qué hay más empiemas pediátricos en España? *An Pediatr (Barc)*. 2008; 68: 89-91.
 33. Picazo JJ. Siete años de experiencia con la vacuna PCV7 en España. La Vigilancia epidemiológica de las enfermedades infecciosas: un desafío técnico y una responsabilidad compartida. II encuentro de Enfermedades Infecciosas 2008; p. 39-42.
 34. Van Beneden C. La importancia de los sistemas de vigilancia: evaluación del impacto de la vacunación de PCV7 en EE.UU. La Vigilancia epidemiológica de las enfermedades infecciosas: un desafío técnico y una responsabilidad compartida. II encuentro de Enfermedades Infecciosas 2008; p. 27-30.
 35. Fenoll A. Papel del laboratorio de referencia en la vigilancia epidemiológica de la ENI: evolución de los serotipos neumocócicos a lo largo de casi tres décadas. La Vigilancia epidemiológica de las enfermedades infecciosas: un desafío técnico y una responsabilidad compartida. II encuentro de Enfermedades Infecciosas 2008; p. 35-38.
 36. Rückinger S, Kries R, Siedler A, Linden M. Association of serotype of *Streptococcus pneumoniae* with risk of severe and fatal outcome. *Pediatr Infect Dis*. 2009; 28: 118-122.
 37. Ruiz-Canela Cáceres J, Juanes de Toledo B. Enfermedad neumocócica invasiva. Aumento de la incidencia de Serotipos no vacunales tras la vacunación universal en niños de Alaska. *Evid Pediatr*. 2007; 3: 74.
 38. García Vera C. Estado de portador de neumococos en niños y su relación con la enfermedad invasora. ¿Qué ha cambiado tras la introducción de la vacuna conjugada? *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2010; 12: 457-82.
 39. Enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae* en España. *Boletín Epidemiológico*. 2009; 17: 73-76.
 40. Morell Sixto ME, Martínez González C, Quintana Gómez JL. Disease mongering, el lucrativo negocio de la promoción de enfermedades. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2009; 11: 491-512.