

Enfermedad neumocócica invasiva en la población menor de 5 años de edad de Navarra (2000-2005): impacto de la vacuna conjugada



Aurelio Barricarte^{a,b}, Alberto Gil-Setas^c, Luis Torroba^d, Jesús Castilla^{a,b}, Alba Petit^e, Isabel Polo^f, Maite Arriazu^a, Fátima Irisarri^a y Manuel García Cenoza^a

^aInstituto de Salud Pública de Navarra. Pamplona. Navarra.

^bDepartamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad de Navarra. Pamplona. Navarra.

^cAmbulatorio General Solchaga. Pamplona. Navarra.

^dServicio de Microbiología. Hospital Virgen del Camino. Pamplona. Navarra.

^eServicio de Microbiología. Hospital García Orcoyen. Estella. Navarra.

^fServicio de Microbiología. Hospital Reina Sofía. Tudela. Navarra. España.

FUNDAMENTO Y OBJETIVO: Desde junio de 2001 se comercializa en España la vacuna neumocócica conjugada heptavalente (VNC7v). Nuestro objetivo ha sido evaluar su impacto en la incidencia de enfermedad neumocócica invasiva (ENI) en Navarra.

POBLACIÓN Y MÉTODO: Los laboratorios de microbiología de Navarra declaran todos los aislamientos de neumococo en muestras de fluidos corporales normalmente estériles. Analizamos la incidencia de ENI en niños menores de 5 años entre las semanas 41 de 2000 y 40 de 2005.

RESULTADOS: Las dosis de VNC7v vendidas hasta 2005 permitirían alcanzar una cobertura del 27% en menores de 5 años, suponiendo 4 dosis por niño. Entre las 5 temporadas se diagnosticaron 103 casos de ENI. Comparando la incidencia de ENI en las 2 primeras temporadas (2000-2002) con la última (2004-2005), se observa un descenso del 69% en la tasa por serotipos vacunales (de 33 a 10 casos por 100.000 menores de 5 años; $p = 0,003$). Entre esos mismos períodos, la incidencia de ENI por serotipos no vacunales aumentó un 36% (de 42 a 57 por 100.000; $p = 0,405$). La incidencia global de ENI disminuyó un 12% (de 77 a 67 por 100.000; $p = 0,689$). El porcentaje de casos que habían recibido VNC7v aumentó hasta el 45% en la temporada 2004-2005 ($p < 0,001$). Las meningitis y neumonías bacteriémicas supusieron el 42% de las ENI, sin cambios significativos durante el período ($p = 0,442$).

CONCLUSIONES: Tras la comercialización de la VNC7v ha cambiado el patrón de serotipos, pero no se ha conseguido el descenso esperado de la incidencia global de ENI.

Palabras clave: *Streptococcus pneumoniae*. Vacunación. Meningitis neumocócica. Incidencia. Vigilancia epidemiológica.

Invasive pneumococcal disease in children younger than 5 years in Navarra, Spain (2000-2005). Impact of the conjugate vaccine

BACKGROUND AND OBJECTIVE: The 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) has been commercialized in Spain since June 2001. We aim to evaluate the impact of this vaccine in the incidence of invasive pneumococcal disease (IPD) in Navarre.

POPULATION AND METHOD: The laboratories of microbiology of Navarre declare all the isolations of *Streptococcus pneumoniae* in samples of normally sterile corporal fluids. We analyzed the incidence of IPD in children younger than 5 years between weeks 41 of 2000 and 40 of 2005.

RESULTS: The doses of PCV7 sold up to 2005 would provide a cover of 27% in children younger than 5 years, having assumed 4 dose schedules. In the 5 seasons, 103 cases of IPD were diagnosed. From the 2 first seasons (2000-2002) to the last one (2004-2005) a reduction of 69% in the incidence rate of IPD caused by vaccine serotypes was observed (from 33 to 10 cases by 100,000 children under 5 years; $p = 0.003$). Between those same periods the incidence of IPD caused by non-vaccine serotypes increased a 36% (from 42 to 57 by 100,000; $p = 0.405$). The global incidence of IPD diminished a 12% (from 77 to 67 by 100,000; $p = 0.689$). The percentage of cases that had received PCV7 increased until 45% in season 2004-2005 ($p < 0.001$). The meningitis and bacteraemic pneumonias supposed 42% of the IPD, without significant changes during the period ($p = 0.442$).

CONCLUSIONS: Since the PCV7 was marketed the pattern of serotypes has changed, but the expected reduction in the total IPD incidence has not been achieved.

Key words: *Streptococcus pneumoniae*. Vaccination. Pneumococcal meningitis. Incidence. Epidemiological surveillance.

Correspondencia: Dr. A. Barricarte.
Instituto de Salud Pública de Navarra.
Leyre, 15. 31003 Pamplona. Navarra. España.
Correo electrónico: abarricarte@cfnavarra.es

Recibido el 12-9-2006; aceptado para su publicación el 23-11-2006.

Streptococcus pneumoniae (neumococo) produce una amplia variedad de enfermedades, que van desde enfermedades comunes del aparato respiratorio superior hasta formas graves de enfermedad neumocócica invasiva (ENI), como meningitis, neumonía o sepsis. Hay más de 90 serotipos de neumococo, muchos de ellos con capacidad de producir ENI¹. La vacuna neumocócica conjugada heptavalente (VNC7v, Prevenar®, Wyeth Lederle Vaccines) incluye 7 serotipos (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F), causantes de más del 80% de los casos de ENI en EE. UU. antes de su introducción². Ha demostrado poseer una alta eficacia frente a la ENI causada por serotipos vacunales^{3,4}, y tras su introducción en el calendario vacunal infantil de EE. UU. se ha observado una reducción considerable de la incidencia global de ENI⁵⁻⁹.

Su efectividad está determinada por los serotipos de neumococo circulantes en cada lugar. Por ello, los estudios de efectividad basados en la población estadounidense pueden sobrestimar el impacto de la introducción de la vacuna en Europa¹⁰. La Agencia Europea del Medicamento autorizó la VNC7v en 2001 y se comercializó en España en junio del mismo año. El Sistema Nacional de Salud la indica y financia para niños de 2 meses a 4 años de edad con enfermedades crónicas o deficiencias del sistema inmunitario que les confieren mayor riesgo de presentar enfermedad neumocócica o sus complicaciones, así como para niños con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Hasta octubre de 2006 ninguna comunidad autónoma había incluido la VNC7v en su calendario vacunal infantil sistemático. Sin embargo, su uso se ha ido extendiendo porque, siguiendo la propuesta de la Asociación Española de Pediatría, muchos pediatras la recomiendan en sus consultas¹¹, si bien la decisión última y el pago del precio total recaen en las familias.

A pesar de la extensión progresivamente mayor de esta vacuna, no se conoce bien el impacto que está teniendo en nuestro

BARRICARTE A ET AL. ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA INVASIVA EN LA POBLACIÓN MENOR DE 5 AÑOS DE EDAD DE NAVARRA (2000-2005): IMPACTO DE LA VACUNA CONJUGADA

medio. Por ello hemos analizado los datos de vigilancia epidemiológica de Navarra, con el fin de evaluar el impacto de la VNC7v en la incidencia de ENI en niños menores de 5 años.

Población y método

En 2000 se puso en marcha un sistema de vigilancia de los casos de ENI en Navarra. Todos los laboratorios de microbiología de hospitales públicos y privados notifican los casos sospechosos al Instituto de Salud Pública, donde se comprueban los criterios de inclusión, se eliminan duplicados y se completan los datos epidemiológicos. Anualmente se ha comparado este sistema con la información de altas hospitalarias de Navarra y se ha encontrado una exhaustividad del 100%.

En el presente análisis se incluyó a todos los niños menores de 5 años, nacidos y residentes en Navarra, con diagnóstico microbiológico de ENI entre las semanas epidemiológicas 41 de 2000 y 40 de 2005. Se consideró caso de ENI todo el que presentaba clínica indicativa de enfermedad neumocócica y aislamiento de *S. pneumoniae* en sangre, líquido cefalorraquídeo, líquido sinovial u otro lugar normalmente estéril del organismo. Todos los aislamientos de neumococo se remitieron al laboratorio de referencia del Instituto de Salud Carlos III, de Majadahonda, para la serotipificación por la reacción de Quellung o por *dot blot*. En función de los serotipos identificados, los aislamientos de neumococos se clasificaron en serotipos vacunales, cuando coincidían con alguno de los incluidos en la VNC7v, y serotipos no vacunales, en el resto de los casos.

La VNC7v se comercializa en Navarra desde junio de 2001. El número de dosis vendidas ha ido aumentando progresivamente desde la temporada 2000-2001 hasta la temporada 2004-2005 (96, 5.932, 6.545, 7.350 y 11.518 dosis, respectivamente). En 2003 y 2004 hubo problemas de abastecimiento de la vacuna, lo que redujo transitoriamente el ritmo de ascenso en sus ventas.

Para cada caso se buscaron en el registro de vacunaciones de atención primaria las dosis y fechas de administración de la VNC7v hasta 15 días antes del inicio de los síntomas. Consideramos que un niño estaba vacunado completamente si había recibido: 3 dosis de VNC7v, en el caso de que hubiese iniciado la vacunación entre los 2 y 6 meses de edad; 2 dosis, en el caso de que la hubiese iniciado entre los 7 y 23 meses, y una dosis, cuando el comienzo de la vacunación fue a los 24 meses o posterior. Además, en los niños que iniciaron la vacunación antes de los 12 meses se requería una dosis de refuerzo en el segundo año de vida. Se consideró vacunación incompleta cuando habían recibido al menos una dosis de VNC7v, pero no se habían completado las pautas indicadas.

Como denominadores para el cálculo de las tasas se tomaron los datos de población menor de 5 años residente en Navarra a 1 de enero de cada año según el padrón del Instituto Nacional de Estadística.

Los análisis en función del tiempo se hicieron por temporadas epidemiológicas, que van desde la semana 41 de un año hasta la semana 40 del año siguiente. Con el fin de dar mayor estabilidad a los resultados se compararon las 2 primeras temporadas (2000-2002), en las que apenas se había extendido el uso de la VNC7v, con la última (2004-2005), en la que la proporción de niños vacunados comenzaba a ser considerable.

Análisis estadístico

Los análisis estadísticos se realizaron con SPSS versión 12.0S y Epi-Info versión 6.04. Las comparaciones de medias se hicieron mediante la prueba de la t de Student y las de proporciones mediante la prueba de la χ^2 y la prueba exacta de Fisher. Se evaluó la tendencia mediante la prueba de la χ^2 de tendencia lineal, salvo para las variables en que no se cumplió la hipótesis de linealidad. En las comparaciones de tasas se aplicaron métodos exactos. Se consideraron significativos valores de p inferiores a 0,05 evaluados a 2 colas.

Resultados

Entre las temporadas 2000-2001 y 2004-2005 la población de niños menores de 5 años en Navarra aumentó de 26.690 a 29.634, y el número de dosis de VNC7v vendidas pasó de 96 a 11.518. Suponiendo pautas de 4 dosis por niño, casi la mitad (48%) de los nacidos en el último año podrían haber sido vacunados, y la proporción estimada de niños menores de 5 años que podrían estar completamente vacunados habría aumentado del 0,1% en 2001 al 27% en 2005 (tabla 1). Entre las 5 temporadas se diagnosticaron 103 casos de ENI. La incidencia presentó oscilaciones importantes incluso antes de que fuese esperable el efecto de la VNC7v, como el aumento de 67 a 86 casos por 100.000 entre las temporadas 2000-2001 y 2001-2002 (p = 0,528) (tabla 1). En la tabla 2 se compara la incidencia media de ENI en las 2 primeras temporadas (2000-2002) con la de la temporada 2004-2005. Entre ambos períodos la incidencia de ENI por serotipos incluidos en la vacuna disminuyó un 69% (p = 0,003). Entre esos mismos períodos, la incidencia de ENI por serotipos no vacunales aumentó un 36%, aunque este cambio no alcanzó significación estadística (p = 0,405). La incidencia global de ENI descendió un 12%, de 77 a 67 casos

por 100.000 niños menores de 5 años (p = 0,689). La repetición de este análisis restringido a los niños menores de 2 años mostró tendencias similares, con tasas de incidencia más elevadas, aunque el número de casos y la potencia estadística fueron menores (tabla 2).

El porcentaje de casos de ENI que habían recibido alguna dosis de VNC7v aumentó progresivamente hasta alcanzar el 45% en la temporada 2004-2005 (p de la tendencia < 0,001), y la proporción de pacientes que habían recibido una pauta vacunal completa alcanzó el 35% (p de la tendencia < 0,001; tabla 3).

No se produjo el fallecimiento de ninguno de los casos de ENI. El 75% de los casos que no estaban vacunados requirió ingreso hospitalario, frente al 67% de los vacunados (p = 0,556). La duración media (desviación estándar) del ingreso fue de 7,8 (5,9) días en los vacunados y de 9,4 (14,5) días en los no vacunados y (p = 0,508). Se consideraron formas clínicas más graves las meningitis y las neumonías bacteriémicas. La suma de ambas supuso el 42% de todos los casos de ENI, porcentaje que se mantuvo sin cambios significativos durante el período (p = 0,442). La proporción de bacteriemias sin foco entre los casos de ENI, que se considera indicador de la exhaustividad del sistema de información, no mostró ningun-

TABLA 1

Población, vacunación antineumocócica e incidencia de enfermedad neumocócica invasiva

	2000-2001	2001-2002	2002-2003	2003-2004	2004-2005
Población < 5 años	26.690	25.588	27.160	28.245	29.634
Vacuna neumocócica conjugada heptavalente					
Dosis vendidas	96	5.932	6.545	7.350	11.518
Niños vacunados*	24	1.507	3.143	4.981	7.860
Niños < 5 años vacunados (%)*	0,1	6	12	18	27
Enfermedad neumocócica invasiva					
Casos < 5 años	18	22	22	21	20
Tasa por 100.000 niños < 5 años	67	86	81	74	67
Casos < 2 años	11	14	16	16	14
Tasa por 100.000 niños < 2 años	99	135	144	140	115

*Estimaciones acumuladas de niños vacunados suponiendo pautas con 4 dosis por niño.

TABLA 2

Comparación de la incidencia de enfermedad neumocócica invasiva en 2 períodos con diferente implantación de la vacuna heptavalente conjugada

Serotipo causante	2000-2002		2004-2005		Comparación 2004-2005 con 2000-2002	
	n	Tasa por 100.000	n	Tasa por 100.000	Porcentaje de cambio	P*
En niños < 5 años						
Serotipos vacunales	17	33	3	10	-69	0,003
Serotipos no vacunales	22	42	17	57	+36	0,405
Total	40	77	20	67	-12	0,689
En niños < 2 años						
Serotipos vacunales	12	56	2	16	-71	0,102
Serotipos no vacunales	13	61	12	99	+63	0,219
Total	25	117	14	115	-1	1

*Comparación de tasas mediante prueba exacta a 2 colas.

TABLA 3

Estado vacunal y forma de presentación clínica de los casos de enfermedad neumocócica invasiva en población menor de 5 años

	2000-2001 n (%)	2001-2002 n (%)	2002-2003 n (%)	2003-2004 n (%)	2004-2005 n (%)
Estado vacunal					
No vacunados	18 (100)	21 (95)	20 (91)	15 (71)	11 (55)
Vacunación incompleta	0	0	0	2 (10)	2 (10)
Vacunación completa ^a	0	1 (5)	2 (9)	4 (19)	7 (35)
Formas clínicas					
Meningitis ^b	0	2 (9)	2 (9)	1 (5)	0
Neumonía bacteriémica ^b	6 (33)	11 (50)	7 (32)	7 (33)	7 (35)
Otras localizaciones con bacteriemia	0	0	3 (14)	0	2 (10)
Bacteriemia sin foco ^c	12 (67)	9 (41)	10 (45)	13 (62)	11 (55)
Total	18 (100)	22 (100)	22 (100)	21 (100)	20 (100)

^aPrueba de la χ^2 de tendencia lineal del porcentaje de vacunados completamente, $p < 0,00$. ^bPrueba de la χ^2 de tendencia lineal del porcentaje de formas graves (meningitis + neumonías), $p = 0,539$. ^cPrueba de la χ^2 de tendencia lineal del porcentaje de bacteriemia sin foco, $p = 0,954$.

TABLA 4

Tipo de neumococo y forma clínica de los casos de enfermedad neumocócica invasiva en función del estado vacunal

	Total n (%)	No vacunados n (%)	Vacunación incompleta n (%)	Vacunación completa n (%)	p^b
Tipo de neumococo ^a					
Serotipo vacunal	40 (40)	39 (47)	0	1 (7)	0,007
Serotipo no vacunal	61 (60)	44 (53)	4 (100)	13 (93)	
Forma clínica					
Meningitis	5 (5)	4 (5)	0	1 (7)	0,541
Neumonía bacteriémica	38 (37)	31 (36)	1 (25)	6 (43)	0,767
Otras localizaciones con bacteriemia	5 (5)	4 (5)	0	1 (7)	
Bacteriemia sin foco	55 (53)	46 (54)	3 (75)	6 (43)	0,566
Total	103 (100)	85 (100)	4 (100)	14 (100)	

^aNo incluye un caso no tipificado y otro no tipificable. ^bResultado de la prueba exacta de Fisher comparando los casos no vacunados con los que habían recibido la vacunación completa.

na tendencia definida (p de la tendencia = 0,954) ni cambios significativos ($p = 0,428$) que afectasen a la comparabilidad en el tiempo (tabla 3).

Entre los casos de ENI que no habían recibido ninguna dosis de VNC7v, sólo el 46% estuvo causado por serotipos vacunales. Por otra parte, hubo un caso de bacteriemia sin foco por un serotipo vacunal en un niño de 10 meses no inmuno-deficiente que había recibido 3 dosis de vacuna a los 3, 5 y 7 meses de edad, y en su historia no constaba que hubiese habido alguna incidencia en la conservación y administración de éstas. Al comparar los casos de ENI en niños no vacunados con los de los niños que habían completado la pauta de vacunación, no se encontraron diferencias en la proporción de meningitis ($p = 0,541$) ni de neumonías bacteriémicas ($p = 0,767$) (tabla 4).

En la tabla 5 se observa una gran diversidad de serotipos aislados en los casos de ENI. En el período 2000-2002, cuando apenas se había introducido la VNC7v, sólo el 42,5% de los casos de ENI se debieron a serotipos vacunales. En el período 2003-2005 el número de casos de ENI causados por serotipos vacunales

disminuyó, en tanto que aumentaron los debidos a serotipos no vacunales. No obstante, el único cambio entre los 2 períodos que alcanzó significación estadística fue el aumento del porcentaje de casos de ENI con aislamiento del serotipo 19A, que pasó del 7,5 al 31,7% ($p = 0,011$).

Discusión

El impacto de la VNC7v en la incidencia global de ENI en Navarra tras 4 temporadas desde su comercialización ha sido mucho menor de lo que cabría esperar. La incidencia de ENI por serotipos vacunales ha disminuido un 69%, mientras que la debida a serotipos no vacunales ha aumentado un 36%, de forma que, considerada globalmente, la incidencia de ENI sólo ha disminuido un 12%. Resulta además preocupante que el 45% de los casos de ENI diagnosticados en la temporada 2004-2005 haya correspondido a niños que habían recibido alguna dosis de VNC7v, y el 35% a niños completamente vacunados. Un estudio recientemente publicado de un área de salud de Barcelona coincide en señalar un descenso escaso y no significativo en la

TABLA 5

Serotipos de *Streptococcus pneumoniae* identificados en los casos de enfermedad neumocócica invasiva en los períodos con diferente implantación de la vacuna heptavalente conjugada

Serotipos de neumococo	2000-2002 n (%)	2003-2005 n (%)
Vacunales		
6B	3 (7,5)	1 (2,4)
9V	1 (2,5)	0
14	7 (17,5)	5 (12,2)
18C	2 (5,0)	1 (2,4)
19F	2 (5,0)	6 (14,6)
23F	2 (5,0)	0
Subtotal	17 (42,5)	13 (31,7)
No vacunales		
1	4 (10,0)	3 (7,3)
3	4 (10,0)	2 (4,9)
6A	7 (17,5)	1 (2,4)
7	0	2 (4,9)
10	1 (2,5)	0
15A	1 (2,5)	0
15B	0	1 (2,4)
15C	1 (2,5)	1 (2,4)
16	0	1 (2,4)
17	0	1 (2,4)
19A*	3 (7,5)	13 (31,7)
22	0	1 (2,4)
23B	1 (2,5)	1 (2,4)
24	0	1 (2,4)
Subtotal	22 (55,0)	28 (68,3)
No crece	1	0
Total	40 (100)	41 (100)

* $p = 0,011$ en la comparación del porcentaje de casos con serotipo 19A entre los 2 períodos; resto no significativo mediante la prueba exacta de Fisher a 2 colas.

incidencia global de ENI tras la introducción de la VNC7v, con un importante aumento de la incidencia de la enfermedad por serotipos no vacunales¹².

Antes de la extensión de la VNC7v en Navarra, menos de la mitad de los casos de ENI se debía a serotipos cubiertos por la vacuna, lo que contrasta con la situación en EE.UU., donde este porcentaje superaba el 80%². Esto confirma que la composición de la vacuna no se ajustaba bien a los serotipos circulantes en nuestro medio^{10,13}. La implantación de la VNC7v en Navarra dista de ser generalizada, pero las dosis vendidas en la temporada 2004-2005 habrían permitido administrar una pauta completa con 4 dosis a casi la mitad de los niños en edad de primovacuna. En esta situación, cabría esperar un impacto de la vacuna apreciable. Por ejemplo, al tercer año de introducción de la vacuna en EE.UU., habiéndose alcanzado coberturas del 74% con 3 dosis en niños que cumplían un año y del 31% con 4 dosis en los que cumplían 2 años, se consiguió un descenso del 91% en la incidencia global de ENI en menores de 2 años⁵.

El descenso de la incidencia de ENI por serotipos vacunales ha coincidido con el

aumento de casos por serotipos no vacunales, lo que puede interpretarse como un fenómeno de reemplazo, el cual fue descrito en ensayos clínicos que evaluaron la eficacia de la vacuna en la prevención de otitis media aguda^{14,15}, y también se ha puesto de manifiesto en los resultados de vigilancia de ENI de varios lugares de EE.UU. tras la introducción de la VNC7v¹⁶⁻²².

En favor de la VNC7v se ha argumentado que evitaría principalmente las formas clínicas más graves. Aunque la potencia estadística de nuestros resultados no permite descartar totalmente esta hipótesis, no observamos ningún descenso en la incidencia de meningitis ni de neumonías bacteriémicas coincidiendo con la extensión de la vacuna. Tampoco se detecta una reducción significativa de las estancias hospitalarias en los casos vacunados. Por otra parte, algunos autores han descrito aumentos en la incidencia de casos de neumonía con empiema tras la introducción de la VNC7v^{12,21}.

Se había planteado que la vacuna podría producir cierta protección cruzada frente a serotipos como el 6A, 19A y 23B, que pertenecen al mismo serogrupo que otros serotipos vacunales^{23,24}. No obstante, mientras que la frecuencia del serotipo 6A ha descendido tras la introducción de la vacuna, la del 19A ha aumentado considerablemente y es la principal causa del ascenso de los serotipos no vacunales. Otros autores han descrito la sustitución de serotipos vacunales por el serotipo 19A y ésta se ha asociado a un aumento de la resistencia a antibióticos²⁵. Las limitaciones de nuestro estudio pueden venir por varios motivos. Hubiese sido deseable contar con mayor potencia para obtener resultados más robustos, pero, hasta donde conocemos, el nuestro es el único sistema de vigilancia poblacional de estas características que funciona en España desde antes de la introducción de la VNC7v. En la presente situación resulta fundamental extender la vigilancia epidemiológica y microbiológica de la ENI a un mayor número de comunidades autónomas, a fin de realizar un seguimiento del impacto de la vacunación y detectar posibles aumentos de la incidencia de casos causados por serotipos no cubiertos por la vacuna.

El escaso impacto de la VNC7v podría achacarse a su baja implantación en Navarra durante el período estudiado, en comparación con los estudios llevados a cabo en EE. UU., donde la vacuna estaba incluida en el calendario vacunal^{5-9,16-22}. Sin embargo, el 35% de los casos de ENI había completado la vacunación, lo que indica que el impacto de la VNC7v es escaso en las personas vacunadas y no depende tanto de la cobertura. Además, un estudio reciente encuentra que

una primovacunación con 2 o 3 dosis también proporciona un grado de protección suficiente frente a serotipos vacunales²⁶.

Aunque el eventual subregistro de casos de ENI podría afectar a los resultados, no parece que esto haya ocurrido, ya que la comparación con las altas hospitalarias encontró una exhaustividad del 100%. Las mejoras en la detección de casos de ENI suelen conllevar un aumento del porcentaje de bacteriemias sin foco, ya que el diagnóstico de estos casos depende de la intensidad con que se buscan y del número de hemocultivos que se solicitan en niños con síndrome febril. El porcentaje de bacteriemias sin foco respecto al total de casos de ENI no ha variado en las sucesivas temporadas, lo que indica que no se han producido cambios relevantes en la detección de casos durante el período de estudio.

El patrón de serotipos de neumococo circulantes y la proporción de serotipos vacunales que encontramos en Navarra son próximos a los de otros países de Europa^{10,13} y distan de los que había en EE.UU. antes de la introducción de la VNC7v¹. A pesar de que este patrón de serotipos circulantes en Europa hace prever una efectividad de la vacuna mucho menor que en EE.UU.¹⁰, y que los resultados epidemiológicos preliminares así lo confirman^{12,27}, varios países europeos han introducido esta vacuna en el calendario de inmunizaciones infantiles sistemáticas²⁷⁻³⁰. En España, un informe de expertos avalado por el Ministerio de Sanidad y Consumo recomendó en abril de 2006 reforzar la vigilancia epidemiológica y desaconsejó la vacunación infantil sistemática con VNC7v. A pesar de ello, la Comunidad de Madrid la introdujo en noviembre de 2006, siguiendo las recomendaciones de la Asociación Española de Pediatría¹¹.

Nuestros resultados muestran un importante reemplazo de los serotipos vacunales por otros no vacunales que neutraliza en la práctica el impacto de la vacuna. A falta de estudios más concluyentes sobre la efectividad de la VNC7v y sobre las consecuencias del reemplazo de serotipos a largo plazo, quedan serias dudas sobre la conveniencia de incluirla en el calendario infantil de vacunaciones sistemáticas en nuestro medio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Hausdorff WP, Feikin DR, Klugman KP. Epidemiological differences among pneumococcal serotypes. *Lancet Infect Dis.* 2005;5:83-93.
- 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;30:100-21.

- Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of a heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19:187-95.
- O'Brien KL, Moulton LH, Reid R, Weatherholtz R, Oski J, Brown L, et al. Efficacy and safety of seven-valent conjugate pneumococcal vaccine in American Indian children: group randomised trial. *Lancet.* 2003;362:355-61.
- Black S, Shinefield H, Baxter R, Austrian R, Bracken L, Hansen J, et al. Postlicensure surveillance for pneumococcal invasive disease after use of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in Northern California Kaiser Permanente. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23:485-9.
- Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, Lynfield R, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med.* 2003;348:1737-46.
- Haddy RI, Perry K, Chacko CE, Helton WB, Bowling MG, Looney SW, et al. Comparison of incidence of invasive *Streptococcus pneumoniae* disease among children before and after introduction of conjugated pneumococcal vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24:320-3.
- 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 Morb Mortal Wkly Rep.* 2005;54:893-7.
- Poehling KA, Talbot TR, Griffin MR, Craig AS, Whitney CG, Zell E, et al. Invasive pneumococcal disease among infants before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA.* 2006;295:1668-74.
- Jefferson T, Ferroni E, Curtale F, Rossi PG, Borgia P. *Streptococcus pneumoniae* in Western Europe: serotype distribution and incidence in children less than 2 years old. *Lancet Infect Dis.* 2006;6:405-10.
- Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. La enfermedad neumocócica y su prevención. Vacuna neumocócica conjugada heptavalente. *An Esp Pediatr.* 2002;56:79-90.
- Calbo E, Díaz A, Cañadell E, Fábrega J, Uriz S, Xercavins M, et al. Invasive pneumococcal disease among children in a health district of Barcelona: early impact of pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12:867-72.
- Fenoll A, Jado I, Vicioso D, Pérez A, Casal J. Evolution of *Streptococcus pneumoniae* serotypes and antibiotic resistance in Spain: update (1990-1996). *J Clin Microbiol.* 1998;36:3447-54.
- Eskola J, Kilpi T, Palmu A, Jokinen J, Haapakoski J, Herva E, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med.* 2001;344:403-9.
- Veenhoven R, Bogaert D, Uiterwaal C, Brouwer C, Kiezebrink H, Bruin J, et al. Effect of conjugate pneumococcal vaccine followed by polysaccharide pneumococcal vaccine on recurrent acute otitis media: a randomised study. *Lancet.* 2003;361:2189-95.
- Lexau CA, Lynfield R, Danila R, Pilishvili T, Facklam R, Farley MM, et al. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA.* 2005;294:2043-51.
- Kaplan SL, Mason EO Jr, Wald ER, Schutze GE, Bradley JS, Tan TQ, et al. Decrease of invasive pneumococcal infections in children among 8 children's hospitals in the United States after the introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics.* 2004;113:443-9.
- Kyaw MH, Lynfield R, Schaffner W, Craig AS, Hadler J, Reingold A, et al. Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med.* 2006;354:1455-63.
- Steenhoff AP, Shah AA, Ratner AJ, Patil SM, McGowan KL. Emergence of vaccine-related pneumococcal serotypes as a cause of bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2006;42:907-14.

BARRICARTE A ET AL. ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA INVASIVA EN LA POBLACIÓN MENOR DE 5 AÑOS DE EDAD DE NAVARRA (2000-2005):
IMPACTO DE LA VACUNA CONJUGADA

20. González BE, Hultén KG, Lamberth L, Kaplan SL, Mason EO Jr and the US Pediatric Multi-center Pneumococcal Surveillance Group. *Streptococcus pneumoniae* serogroups 15 and 33: an increasing cause of pneumococcal infections in children in the United States after the introduction of the pneumococcal 7-valent conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:301-5.
21. Byington CL, Samore MH, Stoddard GJ, Barlow S, Daly J, Korgenski K, et al. Temporal trends of invasive disease due to *Streptococcus pneumoniae* among children in the intermountain west: emergence of nonvaccine serogroups. *Clin Infect Dis*. 2005;41:21-9.
22. Hsu K, Pelton S, Karumuri S, Heisey-Grove D, Klein J, and Massachusetts Department of Public Health Epidemiologists. Population-based surveillance for childhood invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24:17-23.
23. Yu X, Gray B, Chang S, Ward JI, Edwards KM, Nahm MH. Immunity to cross-reactive serotypes induced by pneumococcal conjugate vaccines in infants. *J Infect Dis*. 1999;180:1569-76.
24. Vakevainen M, Eklund C, Eskola J, Käyhty H. Cross-reactivity of antibodies to type 6B and 6A polysaccharides of *Streptococcus pneumoniae*, evoked by pneumococcal conjugate vaccines, in infants. *J Infect Dis*. 2001;184:789-93.
25. Pai R, Moore MR, Pilishvili T, Gertz RE, Withney CG, Beall B and the Active Bacterial Core Surveillance Team. Postvaccine genetic structure of *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A from children in the United States. *J Infect Dis*. 2005;192:1988-95.
26. Käyhty H, Ahman H, Eriksson K, Sörberg M, Nilsson L. Immunogenicity and tolerability of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine administered at 3, 5 and 12 months of age. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24:108-14.
27. Ministère de la Santé, et des Solidarités. Avis du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France. Relatif à la vaccination par le vaccin anti-pneumococcique conjugué chez les enfants de moins de deux ans, et les enfants de deux à cinq ans. Séance du 19 mai 2006 [consultado 20/11/2006]. Disponible en: http://nosobase.chu-lyon.fr/recommandations/RCSHPF/a_mt_190506_pneumo_enf.pdf
28. Bergsaker MAR, Feiring B. Introduction of pneumococcal conjugate vaccine into the Norwegian childhood vaccination programme. *Euro Surveill*. 2006;11:E060202.5 [consultado 04/08/2006]. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ew/2006/060202.asp>
29. Cameron C, Pebody R. Introduction of pneumococcal conjugate vaccine to the UK childhood immunisation programme, and changes to the meningitis C and Hib schedules. *Euro Surveill*. 2006;11:E060302.4 [consultado 04/08/2006]. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ew/2006/060302.asp>
30. Van Oosten M, De Greeff SC, Spanjaard L, Schouls LM. Introduction of pneumococcal conjugate vaccine into the Dutch national immunisation programme. *Euro Surveill*. 2006;11:E060608.2 [consultado 04/08/2006]. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ew/2006/060608.asp>