

# ***Streptococcus pneumoniae* eta *Haemophilus influenzae* bakterio-espezieek eragindako infekzio inbaditzaile eta ez-inbaditzaileak: txertaketaren eraginak**

(Invasive and non-invasive infections caused  
by *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*:  
effects of vaccination)

Maitane Ibar-Bariain<sup>1</sup>, María Concepción Lecaroz Agara<sup>2</sup>,  
Alicia Rodríguez-Gascón<sup>1,2</sup>, Arantxa Isla\*<sup>1,2</sup>, Andrés Canut<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Farmakozinetika, Nanoteknologia eta Terapia Genikoa taldea (PharmaNanoGene),  
Farmazia Fakultatea, Lascaray-Ikergunea, Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU),  
Vitoria-Gasteiz

<sup>2</sup> Bioaraba Osasun Ikerketa Institutua, Mikrobiologia, Gaixotasun Infekziosoak,  
Antimikrobianoak eta Gene Terapia, Vitoria-Gasteiz

**LABURPENA:** *Streptococcus pneumoniae* eta *Haemophilus influenzae* bakterio-espezieek eragindako infekzioek prebalentzia handia dute eta infekzio inbaditzaileek koadro larriak dakartzate. Prebentziorako estrategia nagusia txertaketa da. Txerto pneumokoziko konjugatuak (PCV; ingelesezko sigla) eta b motako *H. influenzae*ren (Hib) aurkako txertoak hurren txertaketa-egutegian ezarrita daude. Txerto polisakaridiko pneumokozikoa (PPSV23; ingelesezko sigla), aldiz, 65 urtetik gorakoak diren helduetan erabiltzen da, eta infekzio pneumokozikoa edukitzeko edo, infekzioa izanez gero, konplikazio larriak garatzeko probabilitatea duten gainerako helduetan eta 2 urtetik gorako haurretan erabiltzea gomendatzen da. Txerto hauen ondorioz mikroorganismo hauek eragindako infekzioen intzidentzia eta hilkortasuna murriztu da, hala ere, gaixotasun inbaditzaileak karga handia suposatzen du. Gainera, serotipoen banaketan eta antimikrobianoekiko sentikortasun-profilean ere aldaketak eragin izan dituzte. Txertoen ezarpena eta estaldura mantentzea garrantzitsua da, baina baita gaixotasun pneumokozikoaren eta Hib-k eragindako gaixotasun inbaditzailearen zaintza epidemiologiko jarraitua egitea ere, aldaketa epidemiologikoen monitorizazioa eta etorkizunerako prebentzio-neurrien eta txerto berrien garapeneren ebaluazioa ahalbidetzeko.

**HITZ GAKOAK:** *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, txerto pneumokoziko konjugatuak, b motako *Haemophilus influenzae*ren aurkako txertoa, zaintza epidemiologikoa.

**ABSTRACT:** Infections caused by *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* are highly prevalent, with invasive infections causing severe cases. Vaccination is the main prevention strategy. Pneumococcal conjugate vaccines (PCV) and *H. influenzae* type b vaccine are included in the childhood vaccination schedule. Pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23), on the other hand, is used in all adults over the age of 65 and is also recommended in other adults and children over 2 years of age who are more likely to develop a pneumococcal infection or serious complications. These vaccines have reduced the incidence and mortality of infections caused by these microorganisms, however, the burden of invasive disease is still high. In addition, changes in serotype distribution and antimicrobial susceptibility profile have also been observed. It is important to maintain the use and coverage of these vaccines, but also do epidemiological surveillance about invasive pneumococcal disease (IPD) and invasive *H. influenzae* disease. This way, it is possible to monitor epidemiological changes and evaluate the development of further prevention measures and new vaccine formulations.

**KEYWORDS:** *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, Pneumococcal conjugate vaccine, *Haemophilus influenzae* type b vaccine, epidemiological surveillance.

\* **Harremanetan jartzeko / Corresponding author:** Arantxa Isla. Farmazia Fakultatea UPV/EHU, Unibertsitateko Ibilbidea, 7 (01006 Vitoria-Gasteiz). – arantxa.isla@ehu.eus – https://orcid.org/0000-0001-7575-2715

**Nola aipatu / How to cite:** Ibar-Bariain, Maitane; Lecaroz Agara, María Concepción; Rodríguez-Gascón, Alicia; Isla, Arantxa; Canut, Andrés (2024). «*Streptococcus pneumoniae* eta *Haemophilus influenzae* bakterio-espezieek eragindako infekzio inbaditzaile eta ez-inbaditzaileak: txertaketaren eraginak». *Ekaia*, 45, 2024, 71-92. (https://doi.org/10.1387/ekaia.24033).

Jasotze-data: 2022, azaroak 10; Onartze-data: 2023, uztailak 27.

ISSN 0214-9001 - eISSN 2444-3255 / © 2024 UPV/EHU



Lan hau Creative Commons Aitortu-EzKomertziala-PartekatuBerdin 4.0 Nazioartekoa lizentzia baten mende dago

## 1. SARRERA

Gaur egun, *Streptococcus pneumoniae* eta *Haemophilus influenzae* bakterio-espezieek eragindako infekzioek prebalentzia handia dute. Gaixotasun hauen forma inbaditzaileek koadro larriak dakartzate, hala nola pneumonia bakteriemikoa, septizemia eta meningitisa, besteak beste. Infekzio ez-inbaditzaileak aldiz, ohikoagoak badira ere, larritasun gutxiago suposatzen dute, hala nola sinusitisa, erdiko otitis akutua (EOA) eta pneumonia komunitario ez-bakteriemikoa [1, 2].

Gaixotasun hauen prebentziorako estrategia nagusia txertaketa da, immunizazio aktibo artifiziala dakarrena. Antigeno bat edo gehiago dituzten produktu biologikoen administrazioaren bidez erantzun immune aktiboa sortzen da. Immunizazio mota honen bidez, erantzun immune espezifikoa eragiten da gaixotasuna garatu gabe, mikroorganismoarekiko hurrengo esposizioetan babesa emango duena. Uren araztearekin batera, txertaketa izan da giza espeziaren morbiditatea eta hilkortasuna murrizten gehien lagundu duen neurria. Planetaren egoera epidemiologikoa aldatzea ere ekarri du, baztanga desagerraraztea lortuz, poliomielitisen transmisioa ia mundu osoan etetea eraginez eta elgorria, tetanosa, difteria eta errubeola bezalako gaixotasunen kontrola lortuz [3]. Gaur egun ere agerian geratu da SARS-CoV-2 koronabirusak eragindako pandemian, birusa eta aldaerei aurre egiteko estrategiarik oparoena txertoak izan direla [4]. Txerto pneumokoziko konjugatuaren (PCV; ingelesezko sigla) eta *H. influenzae* b serotipoaren aurkako txerto konjugatuaren ezarpenak ere bakterio hauek eragindako infekzioen epidemiologian aldaketa handia ekarri du, haien intzidentzia murriztuz, nagusiki 5 urtetik beherako haurrengan. Gainera, serotipoen banaketan eta antimikrobianoekiko sentikortasun-profilean ere aldaketak eragin ditu [1, 2].

## 2. EPIDEMIOLOGIA ETA TXERTAKETA

### 2.1. *Streptococcus pneumoniae*

#### 2.1.1. *Ezaugarriak eta epidemiologia*

*Streptococcus pneumoniae* kapsuladun koko Gram-positiboa da (izen arrunta: pneumokokoa). Bere gordailu natural bakarra giza nasofaringea da eta mundu osoan pneumoniaren eragile bakteriano nagusia dela estimatzen da [5]. Sarritan, agureengan, haurrengan eta immunokonprometituengan, morbiditate eta hilkortasun handia sorrarazten duten infekzio forma inbaditzaile eta ez-inbaditzaileak eragiten ditu [1, 5]. Gaixotasun pneumokoziko inbaditzailea (IPD; ingelesezko sigla) nahitaez aitortu beharreko gaixotasuna da. Nasofaringearen kolonizazioak mikroorganismoaren barreiadura komunitarioa eta familia barnekoa hedatzen laguntzen du. Bakterioak na-

sofaringearen kolonizazioa bizitzaren lehenengo hilabeteetan hasten du, eta 3 urterekin iristen da kolonizazio-tasarik altuena, % 25 eta % 80 artekoa dena [1]. Hortaz, bularreko haurrak eta haur txikiak dira pneumokokoen gordailu nagusia biztanlerian [5]. Kolonizazioak, gainera, funtsezko zeregina du antimikrobianoekiko erresistentzien hautapenean, nasofaringeko anduiak haien presio selektiboan jartzen direnean [1].

### 2.1.2. Txerto pneumokozikoak

Txertaketa antipneumokozikoa mundu osoko haurren txertaketa-egutegietan sartuta dago. Izan ere, 5 urtetik beherako haurrek, eta bereziki 2 urtetik beherakoek, ez dute polisakarido kapsularren aurkako erantzun immune nahikorik sortzen, eta infekzio pneumokoziko inbaditzailea (IPD; ingelesezko sigla) izateko arrisku handiagoa dute [5]. Espainiako Pediatria Elkarteak Osasunaren Munduko Erakundearekin (OME) bat etorriz, 1A ebidentzia-mailarekin gomendatzen du, bularreko haur guztiak txerto pneumokoziko konjugatuekin (PCV; ingelesezko sigla) immunizatzea [6].

Eskuragarri dauden txerto pneumokozikoek polisakarido kapsularrak antigeno gisa erabiltzen dituzte [5]. 90 pneumokoko serotipo baino gehiago deskribatu izan dira, nahiz eta infekzioen % 60 baino gehiago 1, 5, 6A, 6B, 14, 19F edo 23F serotipoen ondoriozkoak izan. Txertoak formulatzeko, infekzioak maizago sortzen dituzten serotipoen polisakarido kapsularrak hautatzen dira [1, 5, 6]. Bi txerto mota daude: i) 23 balentziadun txerto polisakarido pneumokozikoa (PPSV23; ingelesezko sigla), partzialki purifikaturiko polisakaridoak dauzkana; eta ii) PCVak, proteina garraiatzaile batekin konjugaturiko polisakarido kapsularrak dauzkatenak, oroimen immunologikoa eta bigarren mailako erantzun humoralak eragiteko gai izan daitezten. Azken horien artean daude txerto pneumokoziko konjugatu heptabalentea (PCV7; ingelesezko sigla), dekabalentea (PCV10; ingelesezko sigla), tridekabalentea (PCV13; ingelesezko sigla), pentadekabalentea (PCV15; ingelesezko sigla) eta ikosabalentea (PCV20; ingelesezko sigla). Espainian eskuragarri dauden txerto pneumokozikoen konposizio antigenikoa 1. taulan jasotzen da.

Txerto mota bakoitzak eragiten duen erantzun immunea txertoaren formulazioaren arabera aldatu egiten da [5]. PPSV23a erantzun T-independentea eragiten duten antigeno polisakaridiko ezberdinez osaturik dago. Hori dela eta, ez dute oroimen immunologikorik eragiten ezta antigorputzen bigarren mailako erantzunik ere. Gainera, administrazio errepikatuak antigorputzen titulu baxuagoa eragiten du, tolerantzia deritzon fenomenoak agertuz [1]. Immunitatearen galera honek paziente batzuei txertoa berriro emateko beharra dakar [1, 5]. Horretaz gain, PPSV23 txertoa bi urtetik beherako haurrengan ez da oso immunogenoa [1, 6].

**1. taula.** Espainian eskuragarri dauden txerto pneumokozikoen serotipoen arteko konparaketa

Txertoa	Serotipoa																									
	4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	5	7F	3	6A	19A	22F	33F	8	10A	11A	12F	15B	2	9N	17F	20		
<b>Txerto konjugatuak</b>																										
PCV7 [7, 8]																										
PCV10 [5]																										
PCV13 [5]																										
PCV15 [9]																										
PCV20 [10]																										
<b>Txerto polisakaridoa</b>																										
PPSV23 [6]																										

PPSV23: 23 balentziadun txerto polisakarido pneumokozikoa; PCV7: txerto pneumokoziko konjugatu heptabalentea; PCV10: txerto pneumokoziko konjugatu dekabalentea; PCV13: txerto pneumokoziko konjugatu tridekabalentea; PCV15: txerto pneumokoziko konjugatu pentadekabalentea; PCV20: txerto pneumokoziko konjugatu ikosabalentea.

*Streptococcus pneumoniae* eta *Haemophilus influenzae* bakterio-espezieek eragindako infekzio inbaditzaile eta ez-inbaditzaileak: txertaketaren eraginak

**2. taula.** PCV7aren eta Espainian erabilgarri dauden beste txerto pneumokozikoen ezaugarriak.

Txertoa	Formulazioa	Erantzun antigenikoa	Talde immunitatea	Ordezkapen-anduak	Fitxa teknikoaren erabilerak	Noiztik erabilgarri	Erreferentziak
PPSV23 (Pneumovax 23)	Partzialki purifikaturiko polisakaridoak.	T-zelulekiko independentea	Ez.	Ez dago loturik	Gaixotasun pneumokozikoren prebentzioa $\geq 2$ urteko haurrangan eta helduengan.	06/1999	[1, 5, 11]
PCV7* (Prevenar)	Proteina-garraiatzaile bati loturiko polisakarido kapsularrak.	T-zelulen menpekooa	Bai, mukosetearen bidez.	Loturik	Gaixotasun pneumokoziko inbaditzaile eta ez-inbaditzailearen prebentzioa $\geq 2$ hilabeteko eta $\leq 5$ urteko haurrangan.	02/2001	[5, 6, 12]
PCV10 (Synflorix)	Proteina-garraiatzaile bati loturiko polisakarido kapsularrak.	T-zelulen menpekooa	Bai, mukosetearen bidez.	Loturik	Gaixotasun pneumokoziko inbaditzaile eta ez-inbaditzailearen prebentzioa $\geq 6$ asteko eta $\leq 5$ urteko haurrangan.	03/2009	[5, 6, 14]
PCV13 (Prevenar 13)	Proteina-garraiatzaile bati loturiko polisakarido kapsularrak.	T-zelulen menpekooa	Bai, mukosetearen bidez.	Loturik	IPD, pneumonia, eta EOAREN prebentzioa $\geq 6$ asteko eta $\leq 17$ urteko haurrangan. IPD eta pneumoniaren prebentzioa $\geq 18$ urteko helduengan.	12/2009	[5, 6, 15]

Txertoa	Formulazioa	Erantzun antigenikoa	Talde immunitatea	Ordezkapen-anduak	Fitxa teknikoaren erabilerak	Noiztik erabilgarri	Erreferentziak
PCV15 (Vaxneuvance)	Proteina- ga- rratzaile bati lo- turiko polisaka- rido kapsularrak.	T-zelulen menpekoa	Bai, mukose- tako immunita- tearen bidez.	Loturik	IPD, pneumonia, eta EOAREN prebentzioa >6 aste eta <18 urte bitar- tean. IPD eta pneumoniaren pre- bentzioa ≥ 18 urteko hel- duengan.	2022/02	[9]
PCV20 (Apexxnar)	Proteina- ga- rratzaile bati lo- turiko polisaka- rido kapsularrak.	T-zelulen menpekoa	Bai, mukose- tako immunita- tearen bidez.	Loturik	IPD eta pneumoniaren pre- bentzioa ≥ 18 urteko hel- duengan.	2022/03	[10]

PPSV23: 23 balentziadun txerto polisakarido pneumokozikoa, PCV7: txerto pneumokoziko konjugatu heptabalentea, PCV10: txerto pneumokoziko konjugatu dekabalentea, PCV13: txerto pneumokoziko konjugatu tridekabalentea, PCV15: txerto pneumokoziko konjugatu pentadekabalentea, PCV20: txerto pneumokoziko konjugatu ikosabalentea, IPD: Gaixotasun pneumokoziko inbaditzailea, EOA: Erdiko otitis akutua. \* Baliogabeturiko baimena gaur egun.

PCVak formulatzeko erabiltzen den proteina garraiatzaileak ordea, T-zelulen menpekoa den oroimenezko erantzun immunea sortzen du, bizitzako lehen bi urteetan eraginkortasuna areagotzen duena [5]. PCVek nasofaringeko bakterioak desagerrarazteko gaitasuna dute, eramaile egoeran eraginez [1, 5]. Neurri prebentibo garrantzitsua da hori txertatutako pertsonengan eta herritar guztiengan, immunizazio kolektiboa eta talde-babesa dakartzalako [1, 5, 6], infekzioen forma inbaditzaileen eta ez-inbaditzaileen aurrean frogatua izan dena [1].

Espanian erabilgarri dauden txerto pneumokozikoen ezaugarriak 2. taulan biltzen dira.

Lehenengo txertoa: Txerto polisakarido pneumokozikoa

PPSV23 txertoaren parte diren 23 serotipoak, Ameriketako Estatu Batuetan IPDa eragiten zuten serotipoen % 85-90 ziren. IPDa, normalean esterila den gorputzeko fluido batean pneumokokoaren isolamenduagatik definitzen da [6]. Txertoa 1977an ezarri zen Amerikako Estatu Batuetan eta arreta prebentiboaren mugari garrantzitsua izan zen [5]. Espainian PPSV23a 1999. urtetik erabilgarri dago [13], 65 urtetik gorakoak diren helduengan erabiltzen da, eta 1B ebidentzia-mailarekin gomendatzen da infekzio pneumokozikoa edukitzeko edo infekzioa izanez gero konplikazio larriak garatzeko probabilitatea duten gainerako helduengan eta 2 urtetik gorako haurrengan [5, 6]. Zenbait entsegu klinikoek PPSV23aren eraginkortasuna frogatu dute IPDa heldu osasuntsuengan murrizteko, bereziki txertoan dauden serotipoek eragindakoa. Hala ere, eraginkortasunak behera egiten du adinak gora egin ahala eta ez da onurarik antzematen 80 urtetik gorako pertsonengan txertoa jaso eta bost urtera. Haurrengan PCV txertoen ohiko erabilerak dakarren talde-babesak IPDaren murrizketa bortitza eragin du. Hori dela eta, 65 urtetik gorako helduei txertoa ematearen onura zailantzat jarri izan da [5].

Txerto pneumokoziko konjugatuak

PCV7 txertoa 2001. urtean merkaturatu zen eta, osasun-sistema nazionalak finantzatuta egon ez arren, Espainiako Pediatria Elkarteak 2 urtetik beherako haur guztien immunizazioa gomendatu zuen. Txertaketa-estaldura % 50era heldu zen 2006. urtean [7]. PCV10 eta PCV13 txertoak 2009. urtean merkaturatu ziren [14, 15]. Dena den, PCV13a ez zen Espainiako txertaketa egutegian sartu 2016. urtera arte, beraz, ordura arteko estaldura ezberdina eta ez-unibertsala izan zen [1].

Txerto konjugatu berrienak, PCV15 eta PCV20, 2021. urtetik herrialde askotan eskuragarri daude. Estatu Batuetan, adibidez, 65 urteko helduengan PCV20a edo PCV15a PPSV23arekin batera seriean erabiltzea gomen-

datzen da. 19 eta 64 urte bitartekoengan ere txertaketa gomendatzen da, azpiko zenbait gaixotasun mediko edota bestelako arrisku-faktore baldin badituzte eta alde zuzenetik PCV txertorik jaso ez badute, edo txertaketa historia ezezaguna bada [16]. Lehenago, 2019an, 65 urtetik gorako heldu guztiek PPSV23 dosi bat jasotzea gomendatzen zen eta 19 urtetik gora immunokonpromisoa zutenei PCV13a eta PPSV23a seriean administratzea gomendatzen zen [17]. Espainian, PCV15 eta PCV20a helduei zuzenduta egongo lirarteke, eta PCV15a, gainera, 6 astetik 18 urte bitarteko haurren ere erabil liteke [9, 10]. Momentuz ordea, soilik hiru autonomia-erkidegoren txerto egutegietan sartu izan dira: Madril, Katalunia eta Murztzia [18].

Txerto berri hauen eraginkortasuna hainbat lanetan eskuragarri dago. Nazioarteko ikerlan batean, 50 urtetik gorako helduengan PCV13 eta PCV15aren immunogenizitatea konparatu zen eta txertoek amankomunean dituzten serotipoak dagokienez PCV15ak ez-gutxiagotasun irizpideak bete zituen. Gainera, 3 serotipoak erantzun immunologiko handiagoa eragin zuen ( $p < 0.05$ ) [19]. Beste lan batean, PCV15 alde batetik eta PCV13 eta PPSV23aren arteko konbinazioa bestetik aztertu ziren, eta erantzun immunologiko konparagarriak lortu ziren [20]. Umeengan ere PCV13 eta PCV15aren artean emaitza konparagarriak behatu izan dira [21].

PCV20a PCV13arekin ere konparatu izan da 18 urtetik gorako helduengan; 60 urtetik gorakoengan PCV13a PPSV23arekin batera administratzen zen. Oro har, bi txertoek erantzun immunologiko konparagarriak erakutsi zituzten. Hala ere, 8 serotipoaren kasuan PCV20ak, ez-gutxiagotasun irizpidea ez bete arren, erantzun immunologiko sendoa erakutsi zuen [22]. PCV15rekin egiaztatu izan den bezala, PCV20ak ere haur txikiengan eraginkortasuna frogatu izan du [23].

### *2.1.3. Ordezpen-anduinen agerpena eta txertaketaren eraginkortasuna*

PCV txertoen erabilera orokortuaren eragin ez-desiragarri bat ordezkapen-anduinen agerpena izan da. Termino hori txerto barnean ez dauden serotipoak deskribatzeko erabili da, zeinak txertaketen ondorioz nasofaringean kolonizatzaile gisa eta gaixotasun pneumokozikoaren eragile gisa agertu baitira [5]. PCV7 txertoaren ezarpenaren ondorioz, zazpi txerto-serotipoek eragindako infekzioak nabarmen murriztu ziren, eta aldi berean, txerto barnean ez dauden serotipoen kopuruak gora egin zuen, 19A serotipoak batez ere, gorakada azkarra izan baitzuen.

### Gaixotasun pneumokoziko inbaditzailea

PCV7 txertoaren barnean ez dauden serotipoak, 19A, 1 eta 7Fa zehazki, IPD kasu gehien erantzule izatera heldu ziren [1]. PCV7a eza-

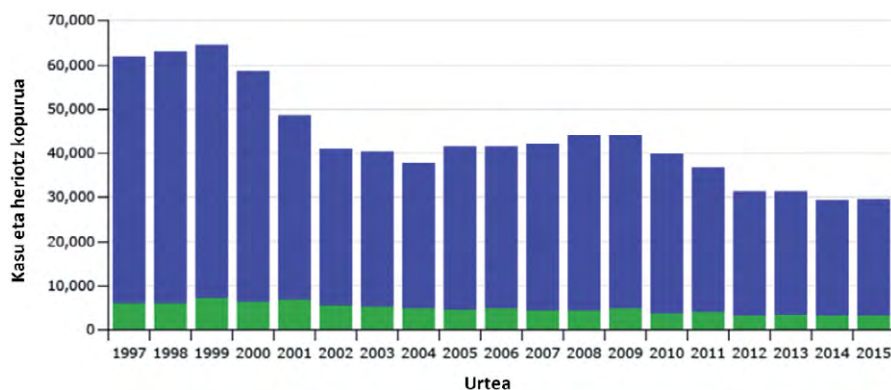


rri zen herrialde garatuetan, txerto serotipoek eragindako IPDa ekiditeko eraginkortasuna % 90etik gorakoa dela estimatzen da, zeinak IPD kasu guztien murrizketa nabarmena eragin zuen [1, 5]. Eraginkortasun hau serotipo eta forma kliniko bakoitzarentzat ezberdina izan zen, eta 19F eta 6B serotipoentzat eta meningitisaren aurka apalagoa izan zen [1]. Amerikako Estatu Batuetan meningitis kasuetan eta kausa guztietako pneumoniagatik ospitaleratzeetan beherakadak antzeman ziren, bai haurrengan eta baita helduengan ere. Hilkortasun-tasan ere murrizketak behatu ziren, batez ere 65 urtetik gorako helduengan eta pneumonia bakteriemikoa zuten pazienteengan [24]. Aldi berean, pneumoniari edota enpiemari loturiko IPD kasuen proportzioaren goranzko joera hauteman zen, 19A serotipoa eragile garrantzitsua izanik. Igoera hori ordea, IPDaren beheranzko joera orokorra-rekin konparatuta txikiagoa izan zen [8].

Antzeko datuak lortu izan dira Espainian egindako jarraipen gehiengetatik, eta pneumokokoari lotutako enpiema pleurala haur eta helduengan 1 serotipoaren igoerari lotu izan da. Hala ere, Espainian PCV7aren ezarrierari lotutako ikerketak konparatzea zaila da, autonomi erkidego gehiengetan % 50eko estaldura izan zuela estimatu bada ere, Madrilgo haur txertaketa egutegietan bakarrik ezarri zelako. Txerto serotipoek eragindako IPDaren murrizketa eta txerto barnean ez dauden serotipoen gorakada Espainian behatu badira ere, IPDaren intzidentzian izandako inpaktua ez da beste herrialdeetan bezain nabarmena izan, seguruenik serotipo distribuzio ezberdina dela eta [25]. PCV10 eta PCV13 txerto pneumokozikoak ezartzeak ere, txerto serotipoen ondoriozko IPDa nabarmen murriztea eta txerto barnean ez dauden serotipoen ondoriozko IPDaren igoera berekin ekarri ditu. Orokorrean, igoera horrek ez du orain arte baliogabetu IPDaren gaineko murrizketaren eragin globala eta pixkanaka gertatu da [1]. Bi txerto horiek mundu osoan erabiltzen dira eta badirudi IPDaren intzidentzia murrizteko eraginkortasun berdina dutela [6]. Datuek adierazten dutenaren arabera, PCV10arekin txertaketak ez du aldaketarik eragiten pneumokokoaren edo *Haemophilus influenzae* ez-tipagarriaren nasofaringeko kolonizazioan, PCV7arekin txertaturiko haurrekin alderatuta [1]. Aldiz, Amerikako Estatu Batuetan egiaztatu da, PCV13ak pneumokokoaren nasofaringeko garraio-tasa orokorrean eraginik izan ez duen arren, PCV13arekin haur immunizazio unibertsalak txerto barnean ez dauden serotipoen eta *Staphylococcus aureus*en nasofaringeko garraioaren gorakada ekarri duela. Aldaketa horien inplikazio klinikoak ezagutzen ez badira ere [8], azterlan batzuek frogatu dute nasofaringeko hamahiru txerto serotipoak desagertu ondoren nitxo ekologikoa okupatzen duten ordezkapen-anduiek gaitasun inbaditzaile txikiagoa dutela PCV13 eta ez-PCV7 serotipoek baino [1]. Nasofaringeko kolonizazioaren tasen jaitsierarik handiena 19A serotipoan behatu da. Hala ere, Amerikako Estatu Batuetan egindako IPDaren zaintza epidemiologikoak erakutsi duenaren arabera, 5 urtetik beherako haurrengan 19A serotipoa IPDaren ohiko eragilea da [8]. Es-

painian egindako ikerketen arabera, PCV13 txertaketaren ondoriozko ordezpena ez da hain nabarmena izan haurrengan; helduengan, aldiz, 8 serotipoa IPDaren eragile gisa areagotu da [25]. PCV10 txertoa erabili duten herrialde gehienetan, 19aren ondoriozko IPDaren gaineko eragina, txertoa jaso duten hurrei mugatu zaie, eta iraupen laburrekoa izan da (2-3 urte). Gainerako populazioan, serotipo hori areagotu da, baita 19A eta 3 serotipoek eragindako IPDa ere [1]. Txosten horiek nabarmentzen dute pneumokokoak duen gaitasuna txertoaren presio selektibora egokitzeko, baita txerto barnean ez dauden serotipoek eragindako gaixotasun inbaditzaileen aurrean erne mantentzeko beharra ere [8].

IPDaren intzidentzia eta hilkortasuna adinaren eta eremu geografikoaren arabera asko aldatzen da. Espainian, zenbait ikerketek jakinarazi dute intzidentzia tasa 2,8 eta 36 bitartekoa dela 100,000 umeko eta 1,5 eta 17,1 artekoa 100,000 helduko [25]. Europako hainbat herrialdetan eragindako hilkortasuna % 6,5tik % 20ra bitartekoa da [26]. 1. irudian, Amerikako Estatu Batuetan 1997tik 2015era bitartean estimaturiko IPD kasu eta ondoriozko heriotza kopurua irudikatzen da.



**1. irudia.** Gaixotasun pneumokoziko inbaditzailearen (IPD) estimaturiko kasu eta ondoriozko heriotza kopurua Amerikako Estatu Batuetan, 1997-2015 (6 erreferentziatik moldatua). Kolore urdinez, kasuak; eta berdez, heriotzak.

Espainian ere, PCV13arekin haurren txertaketaren ostean IPDaren ondoriozko helduen (18-64 urte) hilkortasuna murriztua ikusi da. Kasu gehienak pneumonia bakteriemikoa zutenen artean behatu izan da eta PCV7aren serotipoek eragindako hilkortasunaren murrizketari lotu zaio ere. 65 urtetik gorako helduengan ospitaleratze-tasak, pneumonia pneumokozikoengatik nagusiki, jaitsiera adierazgarria izan du. Horretaz gain, PCV7aren serotipoek eragindako hilkortasuna murriztua ikusi da, baina hilkortasun-tasa globala egonkor mantendu da [25].

## Infekzio ez-inbaditzaileak

Infekzio pneumokoziko ez-inbaditzaileen intzidentzian ere eragina izan dute PCVek, hala nola pneumonia ez-bakteriemikoan eta EOAn [1]. *S. pneumoniae* bakterioak EOA guztien heren bat inguru eragiten du. Estimazioen arabera, pneumokokoaren aurkako errutinazko haur-txertaketak EOaren intzidentzia apalki murrizten du, eta ikusi da txertaketak EOak eragindako bisita mediko gutxiagorekin, EOA konplexurako progresio murriztagoarekin eta tinpanostomia hodian inplantazio gutxiagorekin erlazionatzen dela. Zehazki, PCV7aren administrazioa EOaren murrizketa apalarekin lotu zen, % 6-8 ingurukoa. Kultiboz konfirmaturiko txerto serotipo batek eragindako EOaren prebentzioaren eraginkortasuna ordea, % 57-65ekoa izan zen, eta txerto serotipo batek eragindako EOaren murrizketa %90 ekoa zela estimatu zen [27]. 2 urtetik beherako haurrengan, PCV7 txertoak EOA errepikariaren % 28ko edo hortik gorako murrizketa eragin izan du [28, 29] eta EOAgatiko bisita edo preskripzio anbulatorioen % 43ko edo % 43tik gorako jaitsiera [30]. Tinpanostomia beharrezkoa egiten duten otitis larriagoen aurrean eraginkortasuna % 20ra iritsi zen [1]. Talde babesa dela eta, EOA kasuen gutxitzea txertoa jaso duten eta jaso ez duten haurren artean ikusi da [31]. Hala ere, zenbait ikerketak ordezkapen-anduiek eragindako EOaren igoera frogatu dute, 19A kasu [27]. Serotipo hau, Amerikako Estatu Batuetan maiz isolatu izan da antimikrobiano askorekiko erresistentzia aurkeztzen duen EOA, mastoiditis koaleszentea eta sinusitis kronikoa duten haurrengana [8]. Duela gutxi Espainiako iparraldean 12 urtez egindako azterlan baten arabera, PCV7 txertoaren eraginpean EOA maizago sortzen dituzten serotipoak 19A, 3 eta 19F ziren, lehenengo biak txertoaren parte ez zirelarik [32]. Horretaz gain, hainbat autorek iradoki dute, PCV7a ezarri ostean *H. influenzae* eragindako EOaren tasan igoera bat gertatzeko posibilitatea dagoela [33]. Espainian, PCV7aren ezarpena mikroorganismo honek eragindako EOA proportzioaren igoerarekin lotua izan da [32]. *H. influenzae* eta *S. pneumoniae* espezieen arteko harremana EOAn ezaguna da, eta, infekzio biriko mistoen modura, infekzio bakteriano mistoak ohikoak dira EOAn, eta iraunkorrak eta errepikariak diren infekzio-formekin erlazionatzen dira [34]. PCV13aren serotipo gehigarriek EOaren eta EOA errepikariaren aurkako babes zabalagoa ematen dute [27]. PCV13ren eragina Gipuzkoan eta Katalunian egindako lan-kidetza-lan batean aztertu zen, EOA pairatzen zuten umeengan. Txertoa merkaturatu aurreko urteetan *S. pneumoniae* eragindako EOA % 15koa izan zen eta txertoa egutegian sartu ondoren portzentajea % 7,5-8,1raino murriztu zen ( $p < 0.05$ ). Murrizketa adierazgarria frogatu zen *S. pneumoniae* eragindako EOAn, batez ere txertoan erabilitako ia serotipo guztien gutxitzearekin batera. Hala ere, Gipuzkoan soilik, 3 serotipoaren iraunkortasuna egiaztatu zen eta aztertutako bi eskualdeetan 19Fren berragerpen ahula [35]. Israelen egindako ikerketa batean, PCV13ak EOA pneumokozikoaren eta edozein kausatako EOaren intzidentzia % 77 eta % 60 mu-

riztu zuen, hurrenez hurren, drainatzea eta kultiboa behar izan zuten 2 urtetik beherako haurrengan, eta ia txerto serotipoek eragindako EOA kasu guztiak desagerrarazi zituen [1].

#### 2.1.4. Txertaketa eta antibiotikoekiko erresistentzia mekanismoak

PCVekin haur-immunizazio unibertala, penizilinekiko erresistentzia eta multierresistentzia aurkezten duen IPDaren tasaren jaitsierarekin lotu da. Uste denez, PCVen aroan antibiotikoekiko erresistentzia duten anduien murrizketa eragiten duten faktoreak bi dira. Alde batetik, PCVekin immunizazioak antibiotikoekiko erresistenteak diren txerto serotipoen eskuraketa murrizten du eta bestalde, PCVen hartzaileek txertoa jaso ez duten haurrek baino antibiotiko gutxiago jasotzen dute, erresistentziak lortzeko presio selektiboa are gehiago gutxitzen duena. Hala ere, nasofaringeko isolatuen erresistentzia-patroiei dagokienez, haur-immunizazio unibertsalaren ondorioei buruzko datuak ez dira oso sendoak [8]. Bestalde, *S. pneumoniae* kanpo azido desoxirribonukleiko (DNA) zati bat naturalki barneratzeko gaitasuna du (transformazioa), errekonbinazio-mekanismoen bidez kromosoma bakterianoan integratzen dena. Hori bere prozesu ebolutiborako motor nagusia da. Horrek bere aldakortasun genetikoa eta antimikrobioekiko erresistentzien hedapen azkarra justifikatzen ditu.

PCV7 txertoa erabili aurretik, urtero 63.000 kasu IPD zenbatzen ziren Amerikako Estatu Batuetan eta penizilina eta beste antibiotiko klaseenganako erresistentzia erakusten zuten anduiak hedatu ziren [36]. Espainian, anduien % 20 inguruk penizilinekiko erresistentzia ertaina dute (0,12-2 mg/L kontzentrazio minimo inhibitzailea edo MIC; ingelesezko sigla) eta isolatuen % 5 baino gutxiagok maila altuko erresistentzia (MIC  $\geq$  4 mg/L) [37]. Anduien % 20k, gainera, makrolidoekiko erresistentzia dute eta % 2 inguruk lebofloxazinoarekiko [38]. *S. pneumoniae*ren penizilinekiko erresistentzia, kasu askotan, beta-laktamikoekiko, makrolidoekiko, klindamizinarekiko eta kotrimoxazolekiko erresistentziak barne hartzen dituen multierresistentzia patroia aldakor batekin lotzen da, gainera. Penizilinarekiko erresistentzia gertatzen da, penizilinari lotzeko proteina (PBP; ingelesezko sigla) kodifikatzen dituzten geneen parte bat, beste *S. pneumoniae* edo *Streptococcus viridans* andui batzuen aldaera alelikoekin ordezkatu izan direlako, DNAREN sekuentzian % 25erainoko desberdintasuna dutenak. PBP proteinek ekinga entzimatikoa dute eta pareta bakterianoaren peptidoglikanoaren biosintesian parte hartzen dute. Kodifikatzen dituzten geneetan mutazioak direla eta, penizilinari afinitatea gutxitua ikusten da [39].

Frogatu den bezala, pneumokokoek, haien egitura genetiko modularra dela eta, locus kapsularrean malgutasun molekularra dute, ondorioz ingurune jakin batean sartzen den serotipo batek beste serotipo baten kapsula

eskura dezake epe laburrean. Gainera, ez dago kapsula-trukagarritasunerako muga ezagunik. Antigorputzen presio selektiboan, serotipo kopuru mugatua duten txertoak saihesteko pneumokokoaren eboluzio azkarra espero daiteke, eta datu batzuek prozesua hasi dela iradokitzen dute. Epe luzearako arazo honen konponbide bakarra, pneumokokoaren antigeno proteiko babesle bat edo batzuk daramatzen txertoa garatzea da, serotaldeari espezifikoak diren antigeno polisakaridoen ordez [8].

Beraz, argi dago, PCVen ezarpenak infekzio pneumokozikoen epidemiologian aldaketa drastikoak eragin dituela. Txertoaren aurreko aldian, infekzio pneumokozikoen distribuzio-patroia bimodala zen eta 5 urtetik beherako haurren artean eta 60 urtetik gorako helduen artean intzidentzia-puntu maximo bat aurkitzen zen. Gaur egun, intzidentzia altuagoa da azken hauetan [1].

## 2.2. *Haemophilus influenzae*

### 2.2.1. *Ezaugarriak eta epidemiologia*

*H. influenzae* goi arnas aparatuen giza mikrobiotaren parte den kokobazilo Gram-negatiboa da. Gizakia da ezagutzen den gordailu bakarra. Kapsula polisakaridikoaren ezaugarri antigenikoen arabera, 6 serotipo bereizten dira (a-f). Kapsulatu gabeko anduiei ez-tipagarriak (NTHi; ingelesezko sigla) deitzen zaie. Kapsulaturiko serotipo guztien artean b serotipoa (Hib) patogenikoena da. Hibaren aurkako txerto konjugatua oso hedaturik ez dagoen munduko eremuetan, Hiba da meningitis eta epiglottitisaren kausa nagusienetakoa haurrengan eta pneumoniarena helduengan [40]. *H. influenzae*aren beste andui batzuek, bereziki NTHi, mukosen eta arnasbideen infekzioak eragiten dituzte bizitza guztian zehar [41]. Estimazioen arabera, *H. influenzae* EOA duten haur txikien erdiko belarriko isolatu bakterianoen % 50-60 inguru da, eta gehienak NTHi dira [34].

### 2.2.2. *b-motako Haemophilus influenzae*ren aurkako txertoa

Hibaren aurkako lehenengo belaunaldiko txertoak purifikaturiko poli-ribosil-ribitol-fosfato (PRP) polisakarido kapsularraz osatuta zeuden, eta immunogenizitate eskasa sortzen zuten 18 hilabetetik beherako haurrengan. Ondoren, PRPak garraiatzaile proteinikoei konjugaturiko PRPez osaturiko txertoak merkaturatu zituzten [3]: adibidez, *Neisseria meningitidis*aren kanpo-mintzaren konplexu proteikoa edo toxoide tetanikoa [41], T-dependentea den erantzun immunea eragiten dutenak, baita 18 hilabetetik beherako haurrengan ere immunogenizitatea sortuz eta nasofaringeko kolonizazioa ezabatuz. Espainian, Hibaren aurkako lehenengo bi txerto konjugatuak 1993. urtean baimendu ziren. Hala ere, txertaketa-egutegietan ezarketa ez zen 1997ko abendura arte onartu. 2001. urteaz geroztik, Espai-

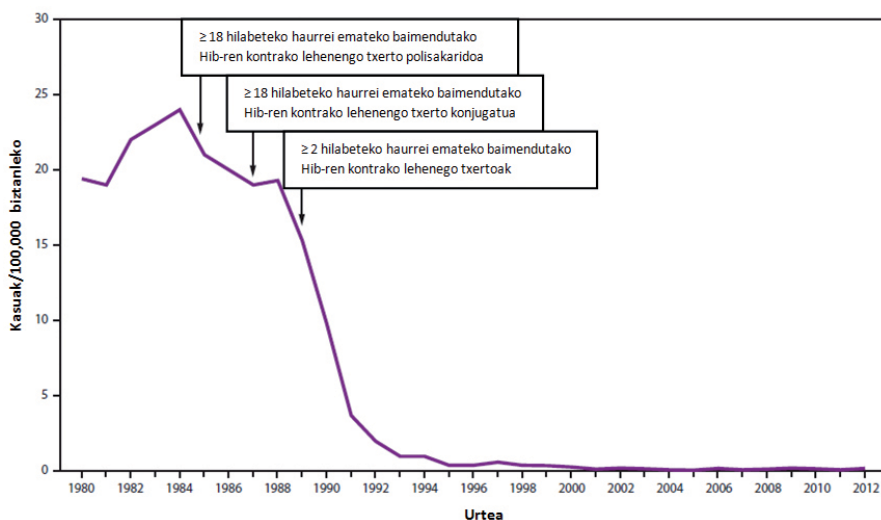
nian, lehen txertaketaren eta indartze txertaketa-estaldurak % 95 eta % 94 gainditu dute, hurrenez hurren. Txerto konjugatu berriak formulatu ostean, txertaketa-eredua 2017an aldatu egin zen, eta Hib, difteria, tetanosa, kuku-txeztula, poliomielitisa eta B hepatitisaren aurka batera immunizatzen duen txerto hexabalente gisa administratzen da. Hibaren aurkako txerto konjugatuek ez dute beste serotipo kapsulatuen aurkako babesik ematen, ezta ez-ti-pagarrien aurkakoa ere [3].

Txertaketa da Hibak eragindako infekzioaren prebentziorako estratejiarik garrantzitsuena [3, 6, 41]. Hibaren aurkako bularreko haurren txertaketa unibertsala 1990eko hamarkadaren hasieran hasi zen, eta ia herrialde garatu guztietan burutzen da [40]. Sistematikoki erabiltzea gomendatzen da 1A ebidentzia-mailarekin 2 eta 59 hilabete bitarteko haurrengan, baita Hibak eragindako infekzio inbaditzailea izateko arrisku areagotua duten 5 urteko edo 5 urtetik gorako haurrengan ere [3, 41]. 2 urtetik beherako haurrek ez dute polisakarido kapsularren aurkako antigorputz erantzun egokirik sortzen; 5 urtetik aurrera lortzen baita immunitate espezifikoa, Hibak eta immunitate gurutzatua sortzen duten beste espezieek kolonizatu ondoren. Hori dela eta, txertoa ezarri ez den herrialdetan, serotipo honek morbiditate eta hilkortasun handia dakar 5 urtetik beherako haurrengan [3]. Aldiz, txertaketa errutinazkoa den lekuetan Hibaren prebalentziak nabarmen egin du behera eta NTHiren prebalentziak ordea, gora [40].

### 2.2.3. Txertoaren eraginkortasuna

Jaioberriak Hibaren aurka babesturik daude amaren antigorputzak direla eta. Hala eta guztiz ere, amaren antigorputzen mailak behera egin ahala, haurrek Hibak eragindako infekzio inbaditzailea izateko arriskua dute, suszeptibilitaterik handiena 3. hilabetetik 3. urtera izanik [40]. Bi hilabetetik gorako bularreko haurrak txertatzerakoan antigorputz babesleak sortzen dira epe laburrera eta baita luzera ere, kasuen % 90ean baino gehiagotan. Gaixotasun inbaditzailea izateko arrisku handiagoa dutenen artean ere erantzun immunologiko egokia behatu da [3]. Errutinazko Hibaren txertaketak osasun publikoari ekarritako onura, eraginkortasun-entseguetan oinarrituta espero zena baino handiagoa izan zen: txertoa inplementatu ostean, kolonizazioan, transmisioan eta Hibak eragindako infekzio komunitarioen murrizketa behatu zen. Immunizatu gabekoen artean babesa hedatzeak, immunitate-kolektiboa eta talde-babesa ematen dituela iradokitzen du [3, 40, 41]. Gertaera horien ondorioz, serotipo honek eragindako infekzioak progresiboki eta etengabe murriztuz joan dira [3, 40]. *H. influenzae* eragindako infekzio inbaditzailea nahitaez aitortu beharreko gaixotasuna da. Hori dela-eta Carlos III.a Espainiako epidemiologia zentro nazionalak datu epidemiologikoak argitaratzen ditu. Datu hauen arabera, 2015 eta 2018 bitartean *H. influenzae* eragindako infekzio inbaditzailearen intzidentzia-tasak goranzko joera erakutsi zuen: 0,53tik (199 kasu)

2015an 1,02ra (453 kasu) igo zen 2018an. 2019 urtean, intzidentzia-tasa apur bat jaitsi zen, 0,93 (418 kasu), eta 2020an, intzidentzia 0,44ra (200 kasu), 2015 aurretiko zifretara, murriztua ikusi zen. Honetaz gain, gaur egun *H. influenzae* eragindako infekzio inbaditzaileak aurkezpen bimodala aurkezten duela agerian uzten da; kasu gehienak urte batetik beharako umeen artean eta 85 urtetik gorako helduen artean izan ziren [42]. Espainian egindako ikerketa baten arabera [43], *H. influenzae* eragindako gaixotasun inbaditzailearen intzidentzia 100.000 biztanleko 2,12 izan zen, Amerikako Estatu Batuetan eta Europan jakinarazitakoaren antzekoa; adinarekin handitzen zen 6,8/100.000ko 65 urtetik gorakoengan. Espainian eta, oro har, txertaketa sistematikoa ezarri duten herrialdeetan Hibak eragindako gaixotasun inbaditzailea murriztu bada ere, OMEk estimatzen du, 2008ko datuen arabera, serotipo honengatik mundu osoan, 5 urtetik beharako artean 8 milioi gaixotasun kasu larri baino gehiago gertatu zirela eta, horrenbestez, haurren hilkortasun kausa guztien % 2 dela [3]. 2. irudian, Amerikako Estatu Batuetan 1980-2012 aldian, 5 urtetik beharako haurren artean Hibak eragindako infekzio inbaditzaileen urteko intzidentzia estimatua ageri da.

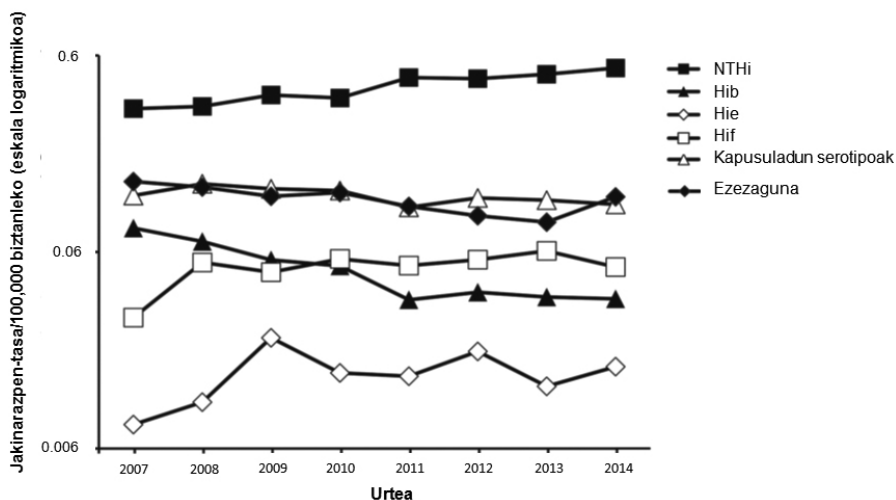


**2. irudia.** *H. influenzae* b serotipoak (Hib) 5 urtetik beharako haurrengan eragindako infekzio inbaditzailearen urteko intzidentzia estimatua Amerikako Estatu Batuetan, 1980-2012 (44. erreferentziatik moldatua).

#### 2.2.4. Kolonizazioa eta serotipoen ordezkpena

Haurtzaroan Hibaren aurkako txerto konjugatuaren erabilera, Hibaren nasofaringeko kolonizazioaren prebalentzia baxuagoarekin lotu

da txertoa jaso duten haurren artean, baina baita jaso ez dutenen artean ere [40, 44]. Orain arte serotipoen ordezenaren ebidentzia argirik ez badago ere [40, 45-47], zenbait azterlanek adierazten dute, eramaileetan ez-b eta NTHi serotipoen kolonizazio eta infekzioek gora egin dutela [46], azken hau *H. influenzae* eragindako gaixotasun inbaditzailearen kausa nagusia delarik [40, 42, 46, 48, 49]. Europan, txertoaren ondorengo aroan egindako gaixotasun inbaditzailearen zaintza epidemiologikoak, b serotipoaren ondoriozko kasuen beheranzko joerak hauteman zituen, haurrengan batez ere [46, 48]. Tipagarriak ez diren anduiak Hib anduiak baino birulentzia txikiagoa izan arren, adinekoengan eta bronkitis kronikoa duten pazienteengan infekzioak eragiten dituzte (batzuetan pneumonia larriak), bai eta infekzio ez-inbaditzaileak ere, hala nola EOA, sinusitisa eta konjuntibitisa. Txertaketa ondorengo aroan, NTHi anduiak infekzio inbaditzaileen kausa gisa ere identifikatu dira, bereziki heldu nagusiengan eta bularreko haur txikiengan [40]. Hain zuzen ere, 2007-2014 aldirian Europan egindako zaintza epidemiologikoak erakutsi zuen, *H. influenzae* eragindako gaixotasun inbaditzailearen urteko joera gorantz egiten ari zela, nagusiki andui ez-kapsulatuen kontura, kasu guztien % 78 izanik. NTHik gorantzko joera erakutsi zuen hilabete batetik beherakoen eta  $\geq 20$  urteko pazienteen artean, baina kasu gehienak  $\geq 60$  urtekoen artean dokumentatu ziren [46]. NTHiren aurkako txertoen garapena ikerketa eremu aktiboa da [41]. 3. irudian, *H. influenzae* eragindako gaixotasun inbaditzailearen jakinarazpen-tasaren eboluzioa, Europako 12 herrialdetan 2007-2014 aldirian, ageri da.



**3. irudia.** *H. influenzae*-k eragindako gaixotasun inbaditzailearen jakinarazpen-tasa, serotipoaren eta jakinarazpen urtearen arabera, Europako 12 herrialdetan, 2007-2014 (46. erreferentziatik moldatua).



### 2.2.5. Tratamendua eta erresistentzia mekanismoak

*H. influenzae* eragindako infekzioak orokorrean amoxicilina, amoxicilina/klabulaniko edo bigarren edota hirugarren belaunaldiko zefalosporinekin tratatzen dira. Erresistentzia-mekanismo nagusia, andui kapsulatu zein ez-kapsulatuetan, beta-laktamasen produkzioa da, aminopenizilinekiko erresistentzia ematen baitie. Orokorrean sentikor mantentzen dira beta-laktamiko eta beta-laktamasen inhibitzaileen arteko konbinazioekiko, bigarren eta hirugarren belaunaldiko zefalosporinekiko eta karbapenemekiko. Ondorengo erresistentzia-mekanismorik ohikoena da 3. motako penizilinari lotzeko proteinetan (PBP3: ingelesezko sigla) gertatzen diren alterazioen ondorioz anpizilinarekiko erresistentzia. Azkeneko patroï hau daukaten anduei beta-laktamasa negatiboak diren anpizilinarekiko erresistente (BLNAR; ingelesezko sigla) deritze. Haien garrantzi klinikoa ezezaguna bada ere, badirudi jakinarazitako BLNAR andui gehienak zeftriaxonarekiko sentikorrak direla. Espainian, anduïen % 20 beta-laktamasa sortzaileak dira, eta EOA duten haurren isolatutako anduïen % 20, anpizilinarekiko erresistenteak PBP3etan modifikazioak direla eta [38]. *H. influenzae*ren beste antibiotiko gehienekiko erresistentzia-tasak, oro har, baxuak dira [40]. Mundu mailan egindako ikerketa batean Hib anduïen %16,6k penizilinarekiko erresistentzia erakutsi zuela ikusi zen, eta herrialde ezberdinen artean aldakortasun handia antzeman zen. Aldiz, Hibaren kontrako txertoa ezarri ostean, infekzio kasuen murrizketa azkarrekin batera beta-laktamasa positibo anduïen beherakada detektatu zen [36].

## 3. ONDORIOAK

*S. pneumoniae*ren aurkako txerto pneumokoziko konjugatuak eta *H. influenzae* b serotipoaren aurkako txerto konjugatua ezarri ostean, mikroorganismo hauek eragindako infekzioen intzidentzia eta hilkortasuna murriztu direla ikusi da. Hala ere, txertoetan ez dauden pneumokokoaren serotipoak eta *H. influenzae* ez-tipagarriaren anduiak gaixotasun inbaditzailearen eragile nagusi bilakatu dira, orokorrean 60 urtetik gorako helduak batez ere erasaten dituztenak. Igoera honek ordea, ez du baliogabetu gaixotasun inbaditzailearen murrizketa globala. Txerto hauen hedapenarekin bat, antimikrobianoekiko sentikortasun-profilean ere aldaketak hauteman dira. Hori dela eta, garrantzitsua da txertoak ezartzea, estaldura mantentzea eta gaixotasun pneumokozikoaren eta Hibak eragindako gaixotasun inbaditzailearen zaintza epidemiologiko jarraitua egitea. Balentzia desberdina duten txertoak erabilgarri egonda, gainera, aldaketa epidemiologikoak monitorizatzeak bereziki garrantzia dauka, etorkizunerako prebentzio-neurrien garapena edota txerto formulazio estrategia berriak ebaluatzeke aukera emango lukeena.

## ESKER ONAK

Egileek eskerrak eman nahi dizkiete Euskal Herriko Unibertsitateari (UPV/EHU) (GIU20/048) eta Eusko Jaurlaritzari (IT1587-22) emandako laguntza ekonomikoagatik.

## BIBLIOGRAFIA

- [1] COMITÉ ASESOR DE VACUNAS (CAV-AEP). 2020. Neumococo. Manual de vacunas en línea de la AEP. Hemen eskuragarri: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-31>. (2020/01/21).
- [2] COMITÉ ASESOR DE VACUNAS (CAV-AEP). *Haemophilus influenzae* tipo b. Manual de vacunas en línea de la AEP. Hemen eskuragarri: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-27>. (2020/01/21).
- [3] COMITÉ ASESOR DE VACUNAS (CAV-AEP). Generalidades de las vacunas. Manual de vacunas en línea de la AEP. Hemen eskuragarri: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-1>. (2020/01/10).
- [4] KHAN WH, HASHMI Z, GOEL A, AHMAD R, GUPTA K, KHAN N, ALAM I, AHMED F, ANSARI MA. COVID-19 Pandemic and Vaccines Update on Challenges and Resolutions. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021 Sep 10;11:690621. doi: 10.3389/fcimb.2021.690621. PMID: 34568087; PMCID: PMC8461057.
- [5] MUSER DM. «Pneumococcal vaccination in adults». Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. (2020/02/25).
- [6] TUOMANEN, E. «Pneumococcal vaccination in children». Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. (2020/02/25).
- [7] FENOLL A, GRANIZO JJ, AGUILAR L, GIMENEZ MJ, ARAGONESES-FENOLL L, HANQUET G, *et al*. 2009. «Temporal Trends of Invasive *Streptococcus pneumoniae* Serotypes and Antimicrobial Resistance Patterns in Spain from 1979 to 2007». *Journal of Clinical Microbiology*, **47**, 1012-20.
- [8] TUOMANEN E. «Impact of universal infant immunization with pneumococcal conjugate vaccines in the United States». Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. (2020/02/25).
- [9] AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS. Ficha técnica Vaxneuvance suspensión inyectable. Hemen eskuragarri: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1211591003/FT\\_1211591003.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1211591003/FT_1211591003.html) (2023/03/13).
- [10] AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS. Ficha técnica Apexxnar suspensión inyectable. Hemen eskuragarri: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1211612002/FT\\_1211612002.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1211612002/FT_1211612002.html) (2023/03/13).
- [11] AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS. Pneumovax 23 Solución inyectable en vial. Hemen eskuragarri: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/63828/FT\\_63828.html.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/63828/FT_63828.html.pdf) (2020/03/27).
- [12] AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS. Ficha técnica Prevenar suspensión inyectable. Hemen eskuragarri: <https://www.ema>

- europa.eu/en/documents/product-information/prevenar-epar-product-information\_es.pdf (2020/03/27).
- [13] DOMÍNGUEZ À, SOLDEVILA N, TOLEDO D, TORNER N, FORCE L, PÉREZ MJ, *et al.* 2017. «Effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccination in preventing community-acquired pneumonia hospitalization and severe outcomes in the elderly in Spain». *PLoS ONE*, **12**, e0171943.
- [14] AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS. Ficha técnica Synflorix suspensión inyectable en jeringa precargada. Hemen eskuragarri: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/09508004/FT\\_09508004.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/09508004/FT_09508004.html) (2020/03/27).
- [15] AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS. Ficha técnica Prevenar 13 suspensión inyectable. Hemen eskuragarri: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/09590002/FT\\_09590002.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/09590002/FT_09590002.html) (2020/03/27).
- [16] KOBAYASHI M, FARRAR JL, GIERKE R, BRITTON A, CHILDS L, LEIDNER AJ, CAMPOS-OUTCALT D, MORGAN RL, LONG SS, TALBOT HK, POEHLING KA, PILISHVILI T. Use of 15-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Among U.S. Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2022. *MMWR Morbidity & Mortality Weekly Report*. 2022, 71(4):109-117.
- [17] TOMCZYK S, BENNETT NM, STOECKER C, GIERKE R, MOORE MR, WHITNEY CG, HADLER S, PILISHVILI T. 2014. «Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine Among Adults Aged  $\geq 65$  Years: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)». *MMWR Morbidity & Mortality Weekly Report*, 63(37):822-5.
- [18] MINISTERIO DE SANIDAD. Calendarios de vacunación en las Comunidades Autónomas. Hemen eskuragarri: [https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/calendario/Calendario\\_CCAA.htm](https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/calendario/Calendario_CCAA.htm) (2023/06/20).
- [19] PLATT HL, CARDONA JF, HARANAKA M, SCHWARTZ HI, NAREJOS PEREZ S, DOWELL A, CHANG CJ, DAGAN R, TAMMS GM, STERLING T, MORGAN L, SHI Y, PEDLEY A, MUSEY LK, BUCHWALD UK. 2022 «A phase 3 trial of safety, tolerability, and immunogenicity of V114, 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, compared with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 50 years of age and older (PNEU-AGE)». *Vaccine*, 40(1):162-172.
- [20] SONG JY, CHANG CJ, ANDREWS C, DIEZ-DOMINGO J, OH MD, DAGAN D, HARTZEL J, PEDLEY A, LI J, STERLING T, TAMMS G, CHIARAPPA JA, LUTKIEWICZ J, MUSEY L, TU Y, BUCHWALD UK, 2021. «Safety, tolerability, and immunogenicity of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, followed by sequential PPSV23 vaccination in healthy adults aged  $\geq 50$  years: A randomized phase III trial (PNEU-PATH)» *Vaccine*, 39(43), 6422-6436.
- [21] GREENBERG D, HOOVER PA, VESIKARI T, PELTIER C, HURLEY DC, MCFETRIDGE RD, DALLAS M, HARTZEL J, MARCHESE RD, COLLIER BG, STEK JE,

- ABEYGUNAWARDANA C, WINTERS MA, MACNAIR JE, PUJAR NS, MUSEY L. 2018 «Safety and immunogenicity of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV15) in healthy infants» *Vaccine*, 36(45):6883-6891.
- [22] ESSINK B, SABHARWAL C, CANNON K, FRENCK R, LAL H, XU X, SUNDARAIYER V, PENG Y, MOYER L, PRIDE MW, SCULLY IL, JANSEN KU, GRUBER WC, SCOTT DA, WATSON W. 2022 Pivotal «Phase 3 Randomized Clinical Trial of the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Adults Aged  $\geq 18$  Years». *Clinical Infectious Diseases*, 75(3):390-398.
- [23] SENDERS S, KLEIN NP, LAMBERTH E, THOMPSON A, DROZD J, TRAMMEL J, PENG Y, GIARDINA PC, JANSEN KU, GRUBER WC, SCOTT DA, WATSON W. 2021 «Safety and Immunogenicity of a 20-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Healthy Infants in the United States». *Pediatric Infectious Disease Journal*, 40(10):944-951.
- [24] SEXTON DJ. «Invasive pneumococcal (*Streptococcus pneumoniae*) infections and bacteremia». Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. (2020/02/25)
- [25] MARIMON JM, ARDANUY C. 2020. «Epidemiology of pneumococcal diseases in Spain after the introduction of pneumococcal conjugate vaccines». *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 39, 142-150.
- [26] RODRÍGUEZ MAG, GONZÁLEZ AV, GAVÍN MAO, MARTÍNEZ FM, MARÍN NG, BLÁZQUEZ BR, *et al.* Invasive pneumococcal disease: Association between serotype, clinical presentation and lethality. *Vaccine*. 2011;29:5740-6. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.05.099>.
- [27] PELTON S MP. «Acute otitis media in children: Prevention of recurrence». Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. (2020/02/25).
- [28] BEN-SHIMOL S, GIVON-LAVI N, LEIBOVITZ E, RAIZ S, GREENBERG D, DAGAN R. 2016. «Impact of Widespread Introduction of Pneumococcal Conjugate Vaccines on Pneumococcal and Nonpneumococcal Otitis Media». *Clinical Infectious Diseases*, 63, 611-8.
- [29] DAGAN R, PELTON S, BAKALETZ L, COHEN R. 2016 «Prevention of early episodes of otitis media by pneumococcal vaccines might reduce progression to complex disease». *The Lancet Infectious Diseases*, 16, 480-92.
- [30] ZHOU F, SHEFER A, KONG Y, *et al.* 2008. «Trends in Acute Otitis Media-Related Health Care Utilization by Privately Insured Young Children in the United States, 1997-2004». *Pediatrics*, 2, 253-60.
- [31] BLOCK SL, HEDRICK J, HARRISON CJ, TYLER R, SMITH A, FINDLAY R, *et al.* 2004. «Community-Wide Vaccination with the Heptavalent Pneumococcal Conjugate Significantly Alters the Microbiology of Acute Otitis Media». *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 23, 829-33.
- [32] ALONSO M, MARIMON JM, ERCIBENGOA M. 2013. «Dynamics of *Streptococcus pneumoniae* Serotypes Causing Acute Otitis Media Isolated from Children with Spontaneous Middle-Ear Drainage over a 12-Year Period (1999-2010) in a Region of Northern Spain». *PLoS ONE*, 8, e54333.

- [33] LEIBOVITZ E, JACOBS MR, DAGAN R. 2014. «*Haemophilus influenzae*: a significant pathogen in acute otitis media». *Pediatric Infectious Disease Journal*, **12**, 1142-52.
- [34] PELTON S, TÄHTINEN P. «Acute otitis media in children: Epidemiology, microbiology and complications». Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. (2020/03/21).
- [35] MORALES M, LUDWIG G, ERCIBENGOA M, ESTEVA C, SANCHEZ-ENCINALES V, ALONSO M, MUÑOZ-ALMAGRO C, MARIMON JM. «Changes in the serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* causing otitis media after PCV13 introduction in Spain» n. PLoS ONE 13 (12): e0209048. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209048>.
- [36] JANSEN KU, ANDERSON AS. The role of vaccines in fighting antimicrobial resistance (AMR). *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2018;14(9):2142-2149.
- [37] The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 10.0, 2020. Hemen eskuragarri: <http://www.eucast.org>. (2020/03/25).
- [38] MENSA J, SORIANO A, GARCÍA-SÁNCHEZ J, MARCO F, LETANG E, LLINARES P, LÓPEZ-SUÑÉ E, BARBERÁN J. 2020. *Guía de Terapéutica Antimicrobiana*. Editorial Antares, Barcelona, Espainia.
- [39] PRATS G, 2013. *Microbiología y Parasitología Médica*. Editorial Médica Panamericana, S.A., Madrid, Espainia.
- [40] YEH S. «Epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, and treatment of *Haemophilus influenzae*». Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. (2020/03/20).
- [41] YEH S. «Prevention of *Haemophilus influenzae* type b infection». Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. (2020/02/25).
- [42] SOLER SONEIRA, MARTA, MARÍA SASTRE GARCÍA, MARÍA VICTORIA MARTÍNEZ DE ARAGÓN, y ROSA CANO PORTERO. «Enfermedad Invasora por *Haemophilus Influenzae* (2015-2020)». 2022. *Boletín epidemiológico Semanal* 29 (3):24-29. [//revista.isciii.es/index.php/bes/article/view/1127](http://revista.isciii.es/index.php/bes/article/view/1127).
- [43] PUIG C, GRAU I, MARTI S, TUBAU F, CALATAYUD L, PAYARES R *et al*. Clinical and molecular epidemiology of *Haemophilus influenzae* causing invasive disease in adult patients. PLoS One. 2014;9:e112711. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112711>.
- [44] BRIERE EC, RUBIN L, MORO PL, COHN A, CLARK T, MESSONIER N. 2014. «Prevention and Control of *Haemophilus influenzae* Type b Disease: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP)». *MMWR Recomm Rep*, **63**, 1-14.
- [45] BERNDSEN MR, ERLENDSDÓTTIR H, GOTTFREDSSON M. 2012. «Evolving epidemiology of invasive *Haemophilus infections* in the post-vaccination era: results from a long-term population-based study». *Clinical Microbiology and Infection*, **18**, 918-23.

- [46] WHITTAKER R, ECONOMOPOULOU A, DIAS JG, BANCROFT E, RAMLIDEN M, CELENTANO LP, *et al.* 2017. «Epidemiology of Invasive *Haemophilus influenzae* Disease, Europe, 2007-2014». *Emerging Infectious Diseases*. **23**, 396-404.
- [47] GIUFRE M, DAPRAI L, CARDINES R, BERNASCHI P, RAVÀ L, ACCOGLI M, *et al.* 2015. «Carriage of *Haemophilus influenzae* in the oropharynx of young children and molecular epidemiology of the isolates after fifteen years of *H. influenzae* type b vaccination in Italy». *Vaccine*, **33**, 6227-34.
- [48] LADHANI S, SLACK MPE, HEATH PT, VON GOTTBURG A, CHANDRA M, RAMSAY ME, *et al.* 2010. «Invasive *Haemophilus influenzae* Disease, Europe, 1996-2006». *Emerging Infectious Diseases*. **16**, 455-63.
- [49] LAUPLAND KB, SCHØNHEYDER HC, ØSTERGAARD C, KNUDSEN JD, VALIQUETTE L, GALBRAITH J, *et al.* 2011. «Epidemiology of *Haemophilus influenzae* bacteremia: A multi-national population-based assessment». *Journal of Infection*, **62**, 142-8.