



INFORME:

ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA INVASORA EN LA COMUNIDAD DE MADRID DESCRIPCIÓN DE SEROTIPOS

Elaborado por: Amai Valera González

MIR Medicina Preventiva y Salud Pública

ÍNDICE

Resumen.....	44
Introducción.....	45
Objetivos.....	47
Material y métodos.....	47
Resultados.....	49
Discusión.....	84
Conclusiones.....	86
Anexo I.....	87
Anexo II.....	88
Bibliografía.....	90

RESUMEN

Introducción

La vacuna conjugada neumocócica 7-valente (VCN_7) se incluyó en el calendario de vacunación infantil de la Comunidad de Madrid en 2006. La enfermedad neumocócica invasora (ENI) se incluyó en el Sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO) de la Comunidad de Madrid en febrero de 2007. El objetivo de este informe es describir el patrón de serotipos causantes de ENI en la Comunidad de Madrid y estudiar el comportamiento de los serotipos más frecuentes.

Métodos

Se consideran los casos de ENI registrados en el sistema EDO según la definición del manual de notificación correspondiente, residentes en la Comunidad de Madrid y que iniciaron síntomas entre la semana 1 de 2007 y la semana 17 de 2009. El serotipado se realizó de manera centralizada en el Laboratorio Regional de Salud Pública de la Comunidad de Madrid. Se realiza un estudio descriptivo de los serotipos aislados en los casos de ENI y se ajustan modelos de regresión logística múltiple para determinar los factores independientemente relacionados con la evolución fatal de la ENI, con las diferentes presentaciones clínicas de la enfermedad y con la presentación de los serotipos más frecuentes.

Resultados

Se registraron 1.561 casos de ENI en este periodo, de los cuales en el 87% (1358) se dispone de serotipado de la cepa. El 57,7% de los casos eran varones y la edad mediana fue de 45 años. La forma de presentación más frecuente fue la neumonía bacteriémica y los serotipos más frecuentes 1, 19A, 7F, 5, 3 y 8; encontrándose diferencias en este patrón según rango de edad y por forma clínica. El serotipo 1 no ha producido ningún cuadro de meningitis y pocos de sepsis. Los serotipos incluidos en la VCN_7 causaron el 13,6% del total de los casos, pero no se registró ningún fallo vacunal en niños con pauta de primovacunación completa. En el 37,3% de los casos se había registrado algún factor de riesgo subyacente y la letalidad fue de un 11,1%. La presentación clínica de neumonía se asoció a los serotipos 1, 3, 5 y 7F. Los menores de 5 años no vacunados tienen mayor riesgo de presentar sepsis, y los vacunados tienen mayor riesgo de enfermedad por serotipo 19A. En los mayores de 4 años el serotipo 3 se asocia con evolución fatal y el serotipo 8 con la presencia de antecedentes de riesgo.

Conclusiones

La distribución global de serotipos en la Comunidad de Madrid es similar a la observada a nivel europeo, con ciertas diferencias por forma clínica y grupo de edad. Se observa una elevada frecuencia del serotipo 5 con respecto a otras regiones de España. Las cifras de letalidad son similares a otros estudios europeos, pero difiere el patrón de serotipos más letales (excepto el serotipo 3 común en todos ellos). Existe relación entre presentar la enfermedad por ciertos serotipos y el desarrollo de formas clínicas concretas, variando esta relación en función de la edad. En los menores de 5 años vacunados se observa un posible efecto reemplazo por serotipo 19A. La enfermedad por serotipo 8 se asocia con la presencia de factores de riesgo subyacentes. Para valorar la evolución de la enfermedad es fundamental continuar una vigilancia epidemiológica de la ENI con una recogida sistemática de datos clínico-epidemiológicos y de laboratorio para poder valorar adecuadamente la evolución de la incidencia tanto globalmente como por serotipos.

1.- INTRODUCCIÓN

Streptococcus pneumoniae (neumococo) es una causa importante de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. El neumococo es responsable de un amplio espectro de enfermedades, ya que causa infección del oído medio, senos, tráquea, bronquios y pulmones por diseminación directa del microorganismo desde el lugar de colonización nasofaríngea; y produce infección del sistema nervioso central, válvulas cardíacas, huesos, articulaciones y cavidad peritoneal por diseminación hematógena. La neumonía neumocócica puede originarse por diseminación directa o hematógena. La vigilancia epidemiológica suele centrarse en las denominadas formas invasoras (producidas por diseminación hematógena) que son las más graves y su diagnóstico microbiológico se basa en la identificación del patógeno en un lugar normalmente estéril.

La incidencia de enfermedad neumocócica invasora (ENI) en países industrializados es muy variable según la región geográfica, con cifras de 8 a 34 casos por 100.000 habitantes¹. Las mayores tasas de incidencia se dan en menores de 2 años y en mayores de 65. La letalidad en Europa en 2006 osciló según países entre 6,5 y 20%². Ésta suele ser mayor en las formas clínicas más graves (sepsis y meningitis), en los pacientes con patología subyacente y en los grupos de mayor edad.

El ecosistema natural de este patógeno es la nasofaringe humana. Entre un 5 y un 10% de los adultos sanos, y entre un 20 y un 40% de los niños presentan colonización por neumococo. La colonización es estacional, aumentando a mediados del invierno. La duración del estado de portador es variable (entre 1 y 17 meses) y depende del serotipo, siendo más prolongada en niños que en adultos³. La media de edad para la primera adquisición es de 6 meses. La transmisión y colonización transitoria de la nasofaringe es frecuente pero la enfermedad clínica ocurre con menos frecuencia. La infección usualmente ocurre en el primer mes tras la adquisición de un nuevo serotipo⁴. El mecanismo de transmisión es la diseminación de gotitas, por contacto bucal directo o de manera indirecta por objetos recién contaminados con secreciones respiratorias. La infección clínica de contactos casuales y personas que atienden enfermos es poco frecuente⁵. Una amplia variedad de trastornos que alteran la capacidad inmunológica del huésped, predisponen al desarrollo de la infección neumocócica.

S. pneumoniae es un diplococo Gram-positivo encapsulado. Los polisacáridos de la cápsula son el factor de virulencia principal, identificándose más de 90 serotipos diferentes en función de la composición de esta cápsula⁶. La frecuencia de los diferentes serotipos varía con la edad, el tiempo y la región geográfica. Según la OMS aproximadamente 20 serotipos son responsables de más del 70% de los casos de enfermedad invasiva en todos los grupos de edad¹.

En la Comunidad de Madrid, la única forma de enfermedad neumocócica invasora que se vigilaba hasta el año 2007 era la meningitis neumocócica, que se incluía en el grupo de otras meningitis bacterianas como Enfermedad de Declaración Obligatoria (EDO). En el período 1998-2006 se notificaron 344 casos de meningitis neumocócica, con una incidencia media anual de 0,69 casos por 100.000 habitantes⁷.

En la actualidad en nuestro medio se dispone de dos tipos de vacunas frente a neumococo. Una vacuna de polisacáridos capsulares de los 23 serotipos (VPN_23) que causan infección neumocócica con mayor frecuencia, que está recomendada para mayores de 2 años de edad con alto riesgo de enfermedad neumocócica. En este grupo se incluyen las personas ancianas que viven en instituciones cerradas, las personas con implante coclear o que van a recibirlo, las personas inmunocompetentes con enfermedades crónicas (cardiovasculares, respiratorias, diabetes mellitus, cirrosis, alcoholismo) y las personas inmunocomprometidas (asplenia funcional o anatómica, enfermedad de Hodgkin, linfoma, mieloma múltiple, insuficiencia renal, síndrome nefrótico, anemia falciforme, trasplante de órganos asociados con inmunosupresión)⁸. En la Comunidad de Madrid desde 2005 se incluyó esta vacuna antineumocócica en las recomendaciones de vacunación de adultos mayores de 59 años, administrándose junto a la vacuna antigripal. Previamente se había reforzado su administración a las personas mayores institucionalizadas.

Además, desde el año 2001 se dispone de una vacuna neumocócica conjugada heptavalente (VCN_7), indicada desde los 2 meses hasta los 5 años de edad⁹. En España las autoridades sanitarias recomiendan esta vacuna en grupos de riesgo, en los que se incluyen niños inmunocompetentes con riesgo de enfermedad neumocócica o sus complicaciones debido a enfermedades crónicas, niños inmunodeprimidos y niños con infección por VIH¹⁰.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera que dada la alta carga de la enfermedad neumocócica en niños y adultos, la prevención de la enfermedad neumocócica debería ser una prioridad tanto en los países industrializados como en los países en vías de desarrollo. Y basándose en la información actual sobre la efectividad de la vacuna de polisacárido en las personas de mayor edad y en los grupos de alto riesgo, así como en el efecto de inmunidad de grupo observado en adultos tras la introducción de la inmunización rutinaria con VCN_7, considera como de alta prioridad la introducción y el mantenimiento de altas coberturas vacunales de esta vacuna en niños¹.

La Comunidad de Madrid ha incluido la VCN_7 en el calendario de vacunaciones sistemáticas infantiles con dosis a los dos, cuatro, seis y dieciocho meses de edad (Orden 1869/2006, de 10 de octubre). Este calendario entró en vigor el día 1 de noviembre de 2006. Así mismo, se indicó de manera excepcional la vacunación a todos los menores de 2 años en el momento de entrada en vigor del calendario, es decir los nacidos después del 1 de noviembre de 2004¹¹. Además, para reforzar la vigilancia de la enfermedad se ha incluido toda la enfermedad neumocócica invasora como EDO (Orden 74/2007, de 22 de enero) en febrero de 2007. Los serotipos se identifican en el Laboratorio Regional de Salud Pública de la Comunidad que recibe las muestras de los servicios de microbiología desde todos los hospitales.

En marzo del año 2009 se comercializó una vacuna antineumocócica conjugada que contiene los polisacáridos correspondientes a 10 serotipos (VCN_10) y recientemente el Comité de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha aprobado para su comercialización una nueva vacuna antineumocócica conjugada que contiene los polisacáridos correspondientes a 13 serotipos (VCN_13)¹². Esta última vacuna, a la finalización del presente informe, todavía no se encuentra comercializada en España.

Los serotipos incluidos en las vacunas anteriormente referidas se muestran en la siguiente tabla:

Vacuna	Serotipos incluidos
Conjugada heptavalente (VCN_7)	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F
Polisacárida 23-valente (VPN_23)	Los anteriores más: 1, 2, 3, 5, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 19A, 20, 22F y 33F
Conjugada decavalente (VCN_10)	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F (ya incluidos en la heptavalente), más 1, 5 y 7F
Conjugada trecevalente (VCN_13)	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F (ya incluidos en la heptavalente), más 1, 3, 5, 6A, 7F y 19A

2.- OBJETIVOS

- Describir las características epidemiológicas de los casos de ENI registrados en la Comunidad de Madrid, en el período comprendido entre la semana 1 de 2007 y la semana 17 de 2009. Estudiar el patrón de presentación de los serotipos de *S. pneumoniae* causantes de dicha enfermedad, según el sexo, la edad, las formas clínicas de presentación, el estado vacunal, la presencia de factores predisponentes, la evolución clínica y la estacionalidad.
- Determinar los factores asociados con una evolución fatal de la enfermedad.
- Determinar los factores asociados con las diferentes formas clínicas de presentación de la enfermedad.
- Determinar los factores relacionados con los serotipos más frecuentes.

3.- MATERIAL Y MÉTODOS

Definición de caso

Se considera caso de ENI (definición clínica) aquel producido por diseminación hematógena del patógeno ocasionando diferentes síndromes clínicos: meningitis, sepsis, bacteriemia, neumonía, artritis, peritonitis, osteomielitis, endocarditis, etc.

Caso confirmado es aquel compatible con la definición clínica y en el que se logra el aislamiento o detección de ADN de *S. pneumoniae*, y caso probable en el que se detecta el antígeno siendo también compatible con la definición clínica. En todos los casos se requiere que la muestra proceda de sitios normalmente estériles (sangre, líquido cefalorraquídeo, líquido pleural, líquido articular, líquido peritoneal, líquido pericárdico...).

Se considera como nuevo episodio de ENI en un mismo paciente cuando el intervalo entre episodios es superior a 4 semanas o el serotipo identificado es diferente.

Identificación del serotipo

El Laboratorio Regional de Salud Pública (LRSP) recibe las cepas de *S. pneumoniae* aisladas en los laboratorios de microbiología de los hospitales públicos y privados de la Comunidad de Madrid (anexo 1).

Para la identificación del serotipo se utilizaron el test de aglutinación por látex (Pneumolátex) y la reacción de Quellung. Esta última técnica se evaluó previamente en colaboración con el Laboratorio de Referencia del Neumococo (Centro Nacional de Microbiología)¹³.

Población de estudio

Se analizaron los casos de ENI recogidos en el sistema EDO de la Comunidad de Madrid, residentes en la Comunidad y que iniciaron síntomas entre la semana 1 de 2007 y la semana 17 de 2009 (entre el 31 de diciembre de 2006 y el 5 de mayo de 2009).

Recogida de datos y categorización de las variables

La información recogida para los casos es la incluida en el formulario de notificación de caso de ENI que comprende datos sociodemográficos, datos clínicos (fecha de inicio de síntomas, fecha de ingreso, forma clínica, evolución y antecedentes personales), datos de laboratorio (tipo de muestra, técnica diagnóstica, serotipo y sensibilidad antibiótica), estado vacunal y otros (anexo 2).

La población diana de la vacunación sistemática con VCN_7 son los niños nacidos a partir de noviembre de 2004. Pero al estar la vacuna disponible desde 2001 y habiendo sido recomendada por los pediatras, muchos niños se han vacunado con anterioridad.

La variable forma clínica se agrupó en cuatro categorías, uniendo empiema con neumonía bacteriémica al tratarse en la mayoría de los casos de una complicación de ésta y agrupando el resto de las formas clínicas de menor frecuencia en la categoría “otras”. En caso de coexistencia de varias formas clínicas, se asignó al caso la más grave, salvo coexistencia de meningitis y sepsis que en el formulario de notificación se recoge como una categoría específica y que para este estudio esos casos se reagruparon en la categoría de meningitis por tener unas características más semejantes a esta forma clínica que a la de sepsis.

Los antecedentes patológicos considerados fueron: inmunodeficiencia, cáncer, diabetes, traumatismo o cirugía craneal, fístula de líquido cefalorraquídeo, esplenectomía, patología hepática, patología cardíaca, patología renal, patología respiratoria y otros (VIH, alcoholismo, etc).

En algunos análisis los serotipos se agruparon en tres categorías: incluidos en la VCN_7 (y por tanto también en la VPN_23), incluidos en la VPN_23 (pero no en la VCN_7) y no vacunales. Se analizaron más específicamente los serotipos que ocasionaron en el período de estudio más de 20 casos.

La información sobre el estado vacunal se completó a partir del Registro de Vacunas de la Comunidad de Madrid. La pauta vacunal de la VCN_7, varía en función de la edad de inicio

de la vacunación. Se consideraron “correctamente vacunados” con VCN_7 los casos con el número de dosis recomendado para su edad según ficha técnica⁹ y “completamente vacunados” aquellos que recibieron la serie de primovacunación completa también en función de la edad. Sólo se consideraron las dosis recibidas hasta las dos semanas antes del inicio de síntomas. Se considera fracaso vacunal de VCN_7 cuando se presenta ENI debida a un serotipo incluido en la VCN_7 en un niño con antecedentes de primovacunación completa al menos 15 días antes del inicio de síntomas de dicha enfermedad (o del momento del diagnóstico).

Para la descripción general de la estacionalidad se utilizaron todos los casos registrados en los años 2007 y 2008, independientemente de disponer o no de serotipado de la cepa.

Análisis

Se realiza un estudio descriptivo de los serotipos aislados en los casos de ENI y su distribución por sexo, edad, forma clínica, factores de riesgo, letalidad y estacionalidad.

Se determinan los factores relacionados con la evolución fatal (exitus) de la enfermedad neumocócica invasora, con las diferentes presentaciones clínicas de la enfermedad y con la presentación de ENI por los serotipos más frecuentes mediante análisis univariante (el test de Chi cuadrado de Mantel y Haenszel) y multivariante. Se ajustan modelos de regresión logística múltiple para determinar los factores independientemente relacionados con dichas variables para los pacientes menores de 5 años (en los que se tiene en cuenta el estado vacunal) y para los mayores de 4 de edad, por separado.

Para el estudio se utilizó el paquete estadístico SPSS.15v.

4.- RESULTADOS

Se registraron 1.561 casos de ENI con fecha de inicio de síntomas entre la semana 1 de 2007 y la 17 de 2009 de los cuales en el 87% (1358) se dispone de serotipado de la cepa de neumococo causante de la enfermedad. La descripción de la población se muestra en la tabla 1. El 57,7% de los casos eran varones y la edad mediana fue de 45 años (mínimo=0 meses, P25=14, P75=68, máximo=101 años).

El 38% de los casos (593) tenían algún antecedente patológico registrado que podría considerarse un factor de riesgo para la enfermedad neumocócica. De estos, el 89% solo tenía un factor de riesgo, el 8% tenía 2 y el 2% tenía 3. El antecedente patológico más frecuente fue la inmunodeficiencia (13,3%), seguida de la patología respiratoria (6,7%) y la patología hepática (5,2%).

Se dispone de información sobre la forma clínica de presentación de la enfermedad en el 97% de los casos (1.521). La neumonía bacteriémica fue la forma más frecuente (59,2%) seguida de la bacteriemia sin foco (18,3%).

Tabla 1
Descripción de la población a estudio

	Casos	%
Sexo		
Hombres	901	57,7
Mujeres	660	42,3
Edad (años)		
<1	97	6,2
1-4	204	13,1
5-9	62	4,0
10-19	41	2,6
20-29	64	4,1
30-39	164	10,5
40-49	235	15,1
50-59	182	11,7
>59	510	32,7
Factores de riesgo		
Inmunodeficiencia	207	13,3
Pat respiratoria	105	6,7
Pat hepática	81	5,2
Pat cardíaca	52	3,3
Cáncer	49	3,1
Pat renal	29	1,9
Diabetes	16	1,0
tabaquismo	12	0,8
Traumatismo craneal	6	0,4
Esplenectomía	6	0,4
Fístula LCR	5	0,3
Cirugía craneal	3	0,2
Otros	84	5,4
Formas clínicas		
Neumonía		
bacteriémica	882	59,2
Bacteriemia	273	18,3
Sepsis	107	7,2
Meningitis	108	7,2
Meningitis y sepsis	36	2,4
Empiema	31	2,1
Peritonitis	15	1,0
Artritis	6	0,4
Otras	32	2,1
Total	1561	100

Al agrupar las formas clínicas para su posterior análisis, la distribución quedaría como se presenta en la tabla 2.

Tabla 2
Formas clínicas agrupadas

Forma clínica	Casos	%
Neumonía	913	60,0
Bacteriemia	273	17,9
Meningitis	144	9,5
Sepsis	107	7,0
Otras	53	3,5
Total	1521	100

No se presentaron diferencias en las formas clínicas de presentación según el sexo. Al analizar las formas clínicas por grupos de edad se observa una mayor proporción de bacteriemias sin foco y de meningitis en los menores de 1 año y en el grupo de edad de 10 a 19 años.

4.1.- DISTRIBUCIÓN GENERAL DE LOS SEROTIPOS

Se aislaron 59 serotipos diferentes de los 91 existentes en el momento actual, siendo el más frecuente el serotipo 1 (13,3%) seguido del 19A (12,6%) y el 7F (11,4%) (tabla 3). Los diez más frecuentes acumulan el 72% de los casos.

Lo serotipos incluidos en la VCN_7 causaron el 13,6% de los casos (185), los incluidos en la VCN_13 el 69,6% (945) y los de la VPN_23 el 88,8% (1.206), siendo el 11,2% (152) causados por serotipos no vacunales.

Tabla 3
Serotipos aislados

Serotipo	Casos	%	% acumulado
1	181	13,3	13,3
19A	171	12,6	25,9
7F	155	11,4	37,3
5	118	8,7	46,0
3	93	6,8	52,8
8	88	6,5	59,3
14	52	3,8	63,2
12F	43	3,2	66,3
6A	42	3,1	69,4
22F	37	2,7	72,1
4	31	2,3	74,4
11A	29	2,1	76,6
19F	28	2,1	78,6
9N	24	1,8	80,4
9V	24	1,8	82,2
18C	21	1,5	83,7
15B	18	1,3	85,0
35B	17	1,3	86,3
23F	16	1,2	87,5
15A	13	1,0	88,4
6B	13	1,0	89,4
23B	12	0,9	90,3
10A	10	0,7	91,0
24F	10	0,7	91,7
23A	9	0,7	92,4
33	9	0,7	93,0
16F	8	0,6	93,6
31	8	0,6	94,2
25A	7	0,5	94,7
34	7	0,5	95,3
17F	6	0,4	95,7

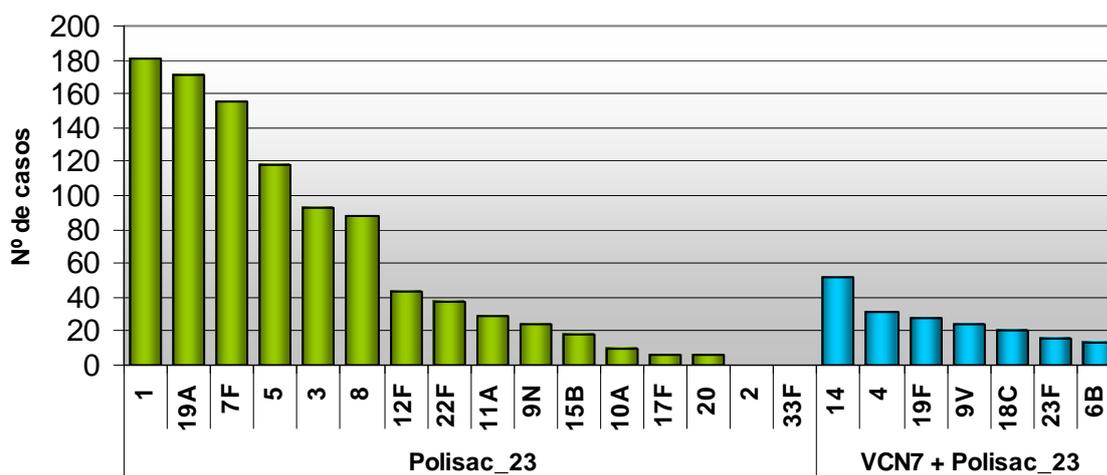
20	6	0,4	96,1
15C	5	0,4	96,5
12	4	0,3	96,8
18F	4	0,3	97,1
24	4	0,3	97,4
35F	4	0,3	97,7
16	3	0,2	97,9
21	3	0,2	98,1
11F	2	0,1	98,3
18	2	0,1	98,4
24B	2	0,1	98,6
25	2	0,1	98,7
29	2	0,1	98,9
11	1	0,1	98,9
12A	1	0,1	99,0
12B	1	0,1	99,1
13	1	0,1	99,2
15	1	0,1	99,2
22	1	0,1	99,3
23	1	0,1	99,4
25F	1	0,1	99,5
28	1	0,1	99,5
33B	1	0,1	99,6
35	1	0,1	99,7
35A	1	0,1	99,8
36	1	0,1	99,8
7	1	0,1	99,9
9	1	0,1	100,0
Total	1358	100	

■ Serotipos presentes en las vacunas: VCN_7 y VPN_23

■ Serotipos presentes tan solo en la VPN_23

Los serotipos incluidos en la VCN_7 que más casos originaron fueron el 14 (3,8%) seguido por el 4 (2,3%) y el 19F (2,1%) (figura 1).

Figura 1
Casos originados por serotipos incluidos en vacunas del calendario actual

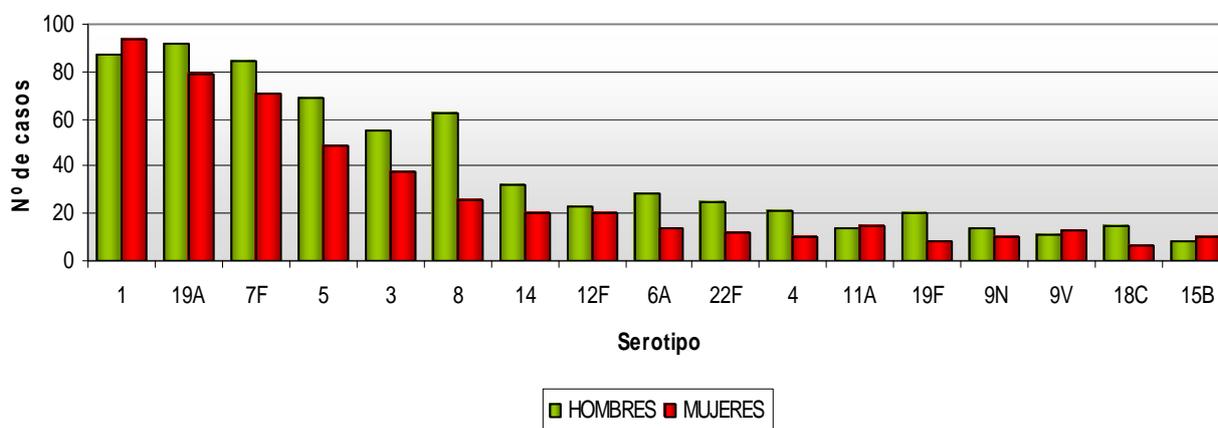


4.2.- DISTRIBUCIÓN POR SEXO

Los varones predominan en los serotipos más frecuentes, excepto en el 1, el 11A y el 15B donde predominan las mujeres (figura 2). También llama la atención la desproporción por sexos del serotipo 8 que fue mucho más frecuente en varones (70%).

Los serotipos incluidos en las diferentes vacunas no presentan diferencias significativas en relación al sexo.

Figura 2
Distribución por sexos de los serotipos más frecuentes

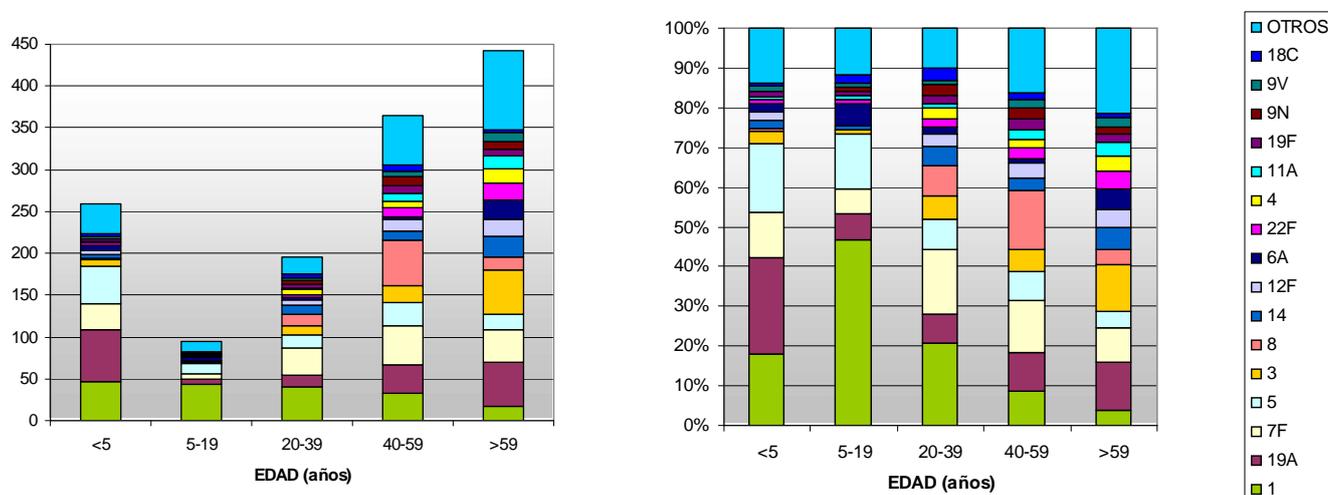


4.3.- DISTRIBUCIÓN POR EDAD

La proporción de cada serotipo varía para los diferentes grupos de edad estudiados (figura 3) destacando la mayor proporción del serotipo 1 en el grupo de 5 a 19 años (si bien este grupo es el que cuenta con menor número de casos), y la mayor proporción del serotipo 19A en los menores de 5 años. Se observa una disminución con la edad de la proporción del serotipo 5 y un aumento del 3, el 8 y el 14 entre otros.

El grupo de edad con mayor variedad de serotipos aislados es el de mayores de 59 años que es también el más numeroso en cuanto a casos.

Figura 3
Número de casos y proporción de los serotipos más frecuentes por grupos de edad



En el **grupo de edad de los menores de 5 años** (N=212) el serotipo más frecuente es el 19A superando al 1 (figura 4). Los serotipos 3 y 8 tienen menor número de casos proporcionalmente en este grupo que en la población general a estudio.

Los serotipos incluidos en la VCN_7 en este grupo de edad causan el 4,2% de los casos de ENI (9 casos). Podemos observar también que los cuatro serotipos más frecuentes en este grupo de edad están incluidos en la VCN_13.

Si analizamos este grupo de edad según el estado vacunal de los niños, se observan grandes diferencias entre los correctamente vacunados y los no vacunados (figura 5). El serotipo 19A aparece mucho más representado en el grupo de los correctamente vacunados.

Figura 4
Distribución de serotipos en menores de 5 años

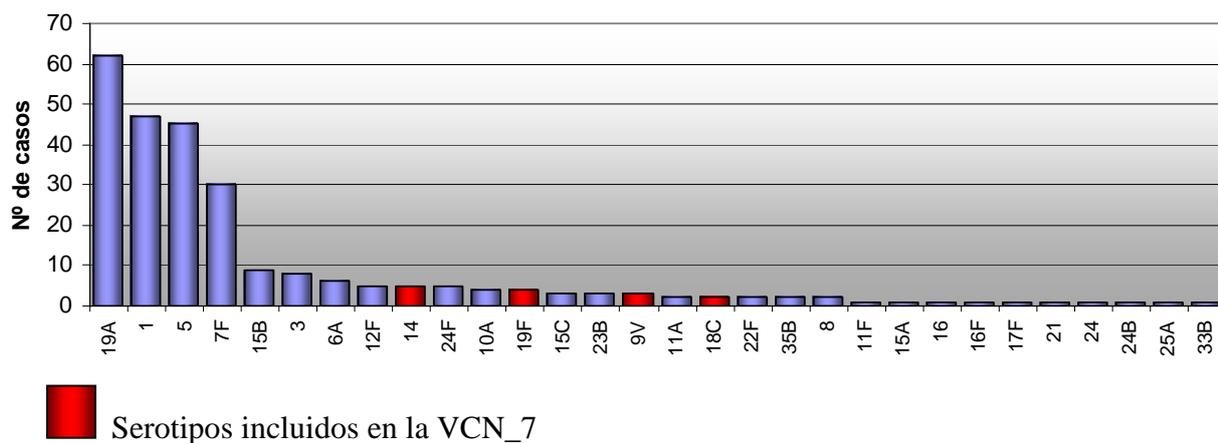
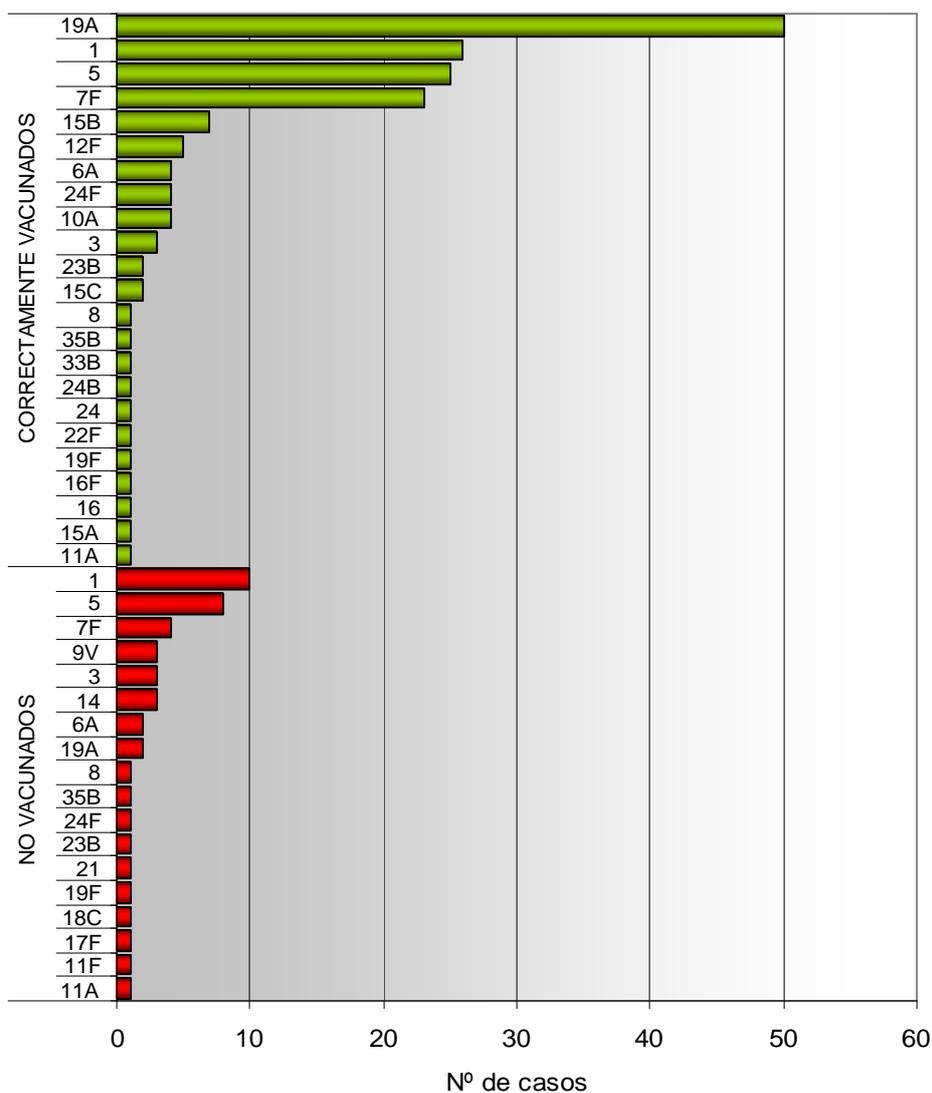


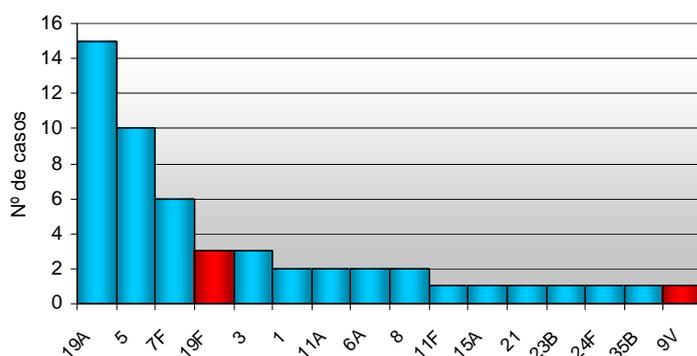
Figura 5
Serotipos en niños menores de 5 años según estado vacunal



En cuanto a los casos originados por serotipos contenidos en la VCN_7, se presentó un caso por serotipo 19F en un niño correctamente vacunado, pero que por su edad no había recibido la primovacunación completa. Como era esperable se observan más casos debidos a serotipos vacunales en los menores de 5 años no vacunados (8 casos).

Si analizamos los **menores de 6 meses** (N=52) (grupo de edad en el que no se ha podido completar la primovacunación), observamos que disminuye la frecuencia del serotipo 1 pasando a ocupar el sexto lugar, no aparece el serotipo 14 y el serotipo vacunal más frecuente es el 19F (figura 6).

Figura 6
Distribución de serotipos en menores de 6 meses

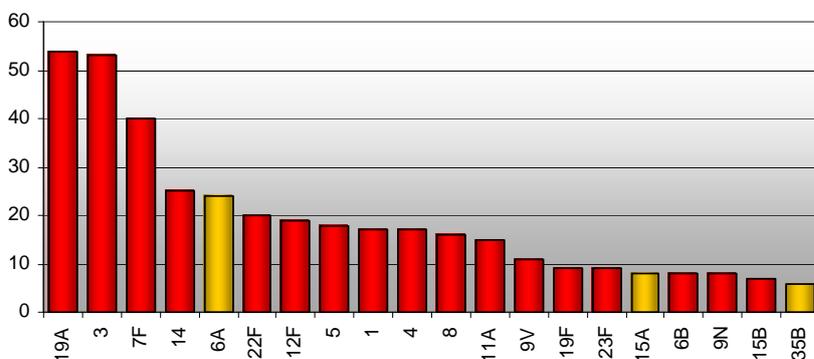


 Serotipos incluidos en la VCN_7

En cuanto al **grupo de edad de mayores de 59 años** (N=443) (figura 7), las diferencias más importantes con respecto a la población general a estudio se debe a los serotipos 1, 5 y 8 que tienen una frecuencia menor; siendo el serotipo más frecuente de este grupo de edad el 19A.

Las ENI causadas por serotipos incluidos en la VPN_23 suponen el 60,9% en este grupo de edad. De los serotipos no incluidos en la VPN_23 el más frecuente es el 6A que está incluido en la nueva VCN_13.

Figura 7
Distribución de serotipos más frecuentes en mayores de 59 años



 Serotipos incluidos en la vacuna polisac_23

4.4.- DISTRIBUCIÓN POR FORMA CLÍNICA

En la distribución de los serotipos por forma clínica de presentación de la enfermedad (figuras 8-11) se observan los siguientes aspectos, en comparación con la distribución general.

La **neumonía** al ser la forma clínica más frecuente (N=797) es la que más se parece a la muestra total en su distribución de serotipos (figura 8). Así el más frecuente es el serotipo 1, seguido por el 7F y el 19A (que alteran su puesto en comparación con la distribución general). En esta forma clínica los serotipos incluidos en la VCN_7 suponen el 13,5%.

En la **bacteriemia** (N=243) la distribución de los serotipos es diferente a la general pasando el serotipo 1 a ocupar el cuarto lugar en frecuencia (figura 9). En esta forma clínica los serotipos incluidos en la VCN_7 suponen el 13,6%.

En la **meningitis** (N=115) llama la atención que no hay ningún caso por serotipo 1, que es el serotipo más frecuente en la muestra general (figura 10). En esta forma clínica los serotipos incluidos en la VCN_7 suponen el 13%.

En la **sepsis** (N=90) el serotipo más frecuente es el 5, y también hay que destacar la elevada frecuencia del serotipo 8 (figura 11).

Figuras 8-11

Distribución de serotipos más frecuentes por forma clínica:



Serotipos incluidos en la VCN_7

Figura 8. Neumonía

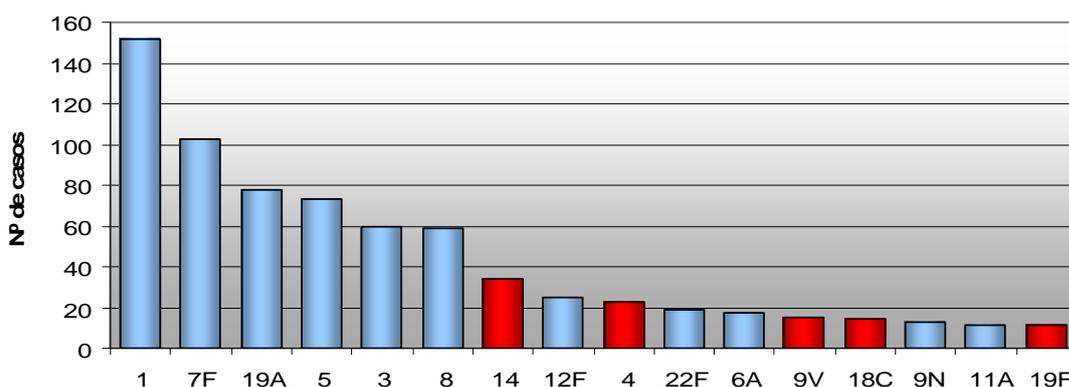


Figura 9. Bacteriemia

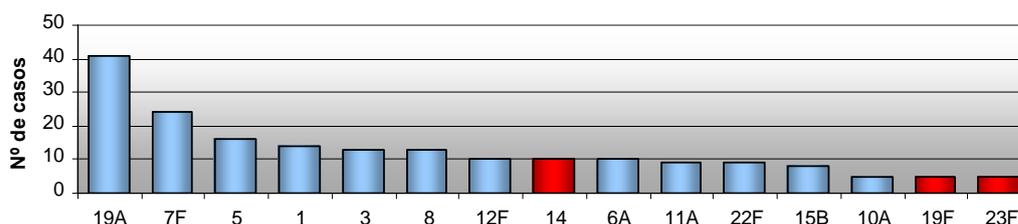


Figura 10. Meningitis

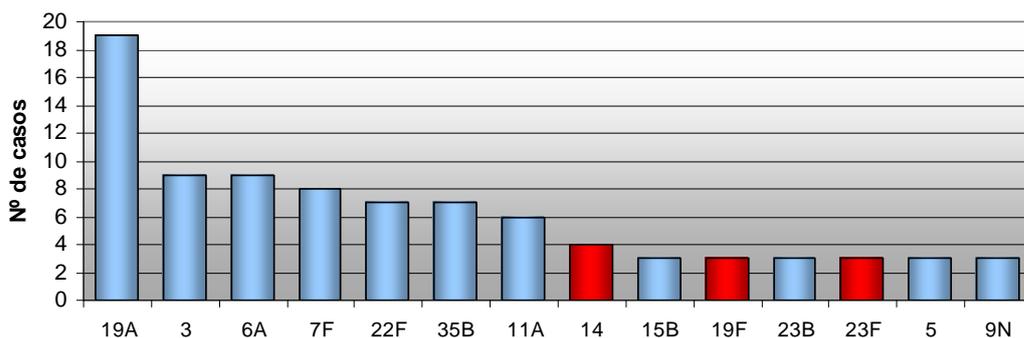
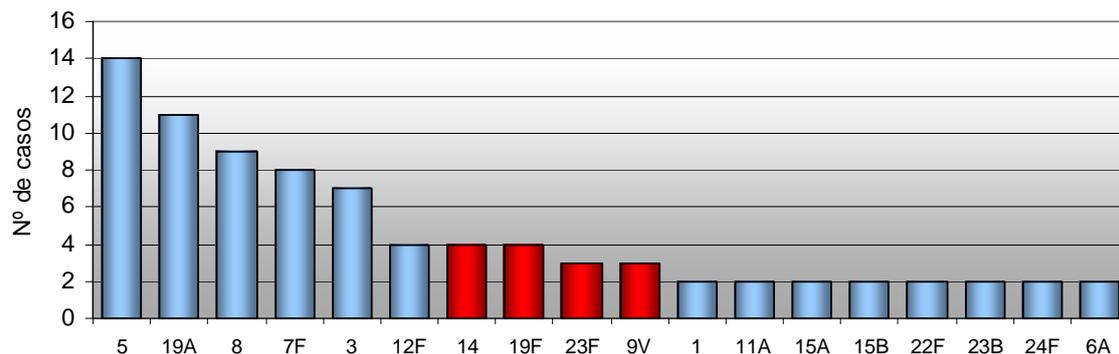


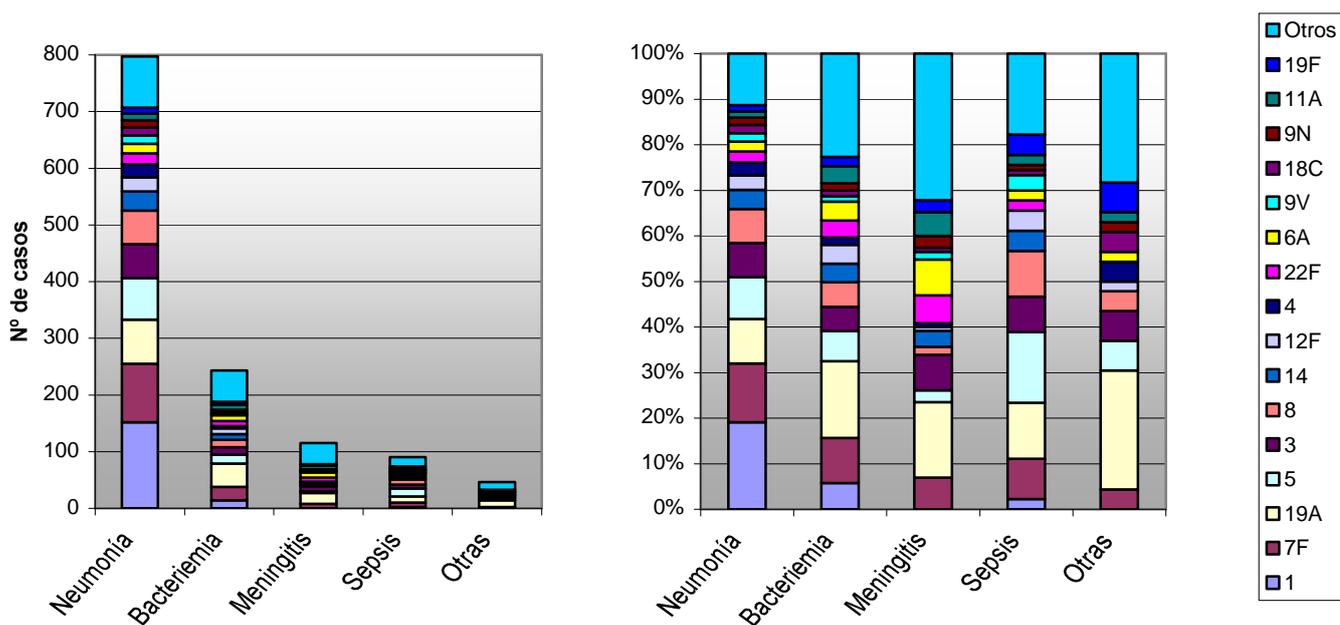
Figura 11. Sepsis



En la figura 12 se presenta la distribución de los serotipos más frecuentes para las diferentes formas clínicas. El serotipo 19A es el que muestra una mayor presencia proporcional en todas las formas clínicas, seguido por los serotipos 7F y 5.

Figura 12

Número de casos y proporción de los serotipos más frecuentes según la forma clínica de presentación



Si representamos la distribución por formas clínicas de cada serotipo, para los serotipos más frecuentes (figuras 13-14), observamos de nuevo las mismas diferencias: el gran predominio de las neumonías y la ausencia de meningitis en el serotipo 1; la mayor proporción de bacteriemias y meningitis en los serotipos 6A, 22F y 11A; la mayor proporción de sepsis en los serotipos 5, 8, 19F y 9V; la ausencia de otras formas clínicas en los serotipos 1, 14, 22F y 9V y la mayor proporción de éstas en los serotipos 19A, 19F y 18C.

Figura 13
Formas de presentación para los serotipos más frecuentes

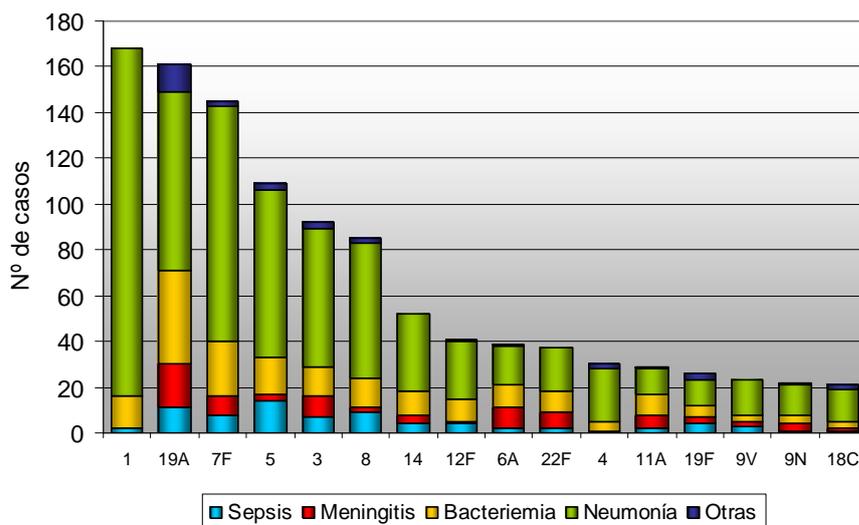
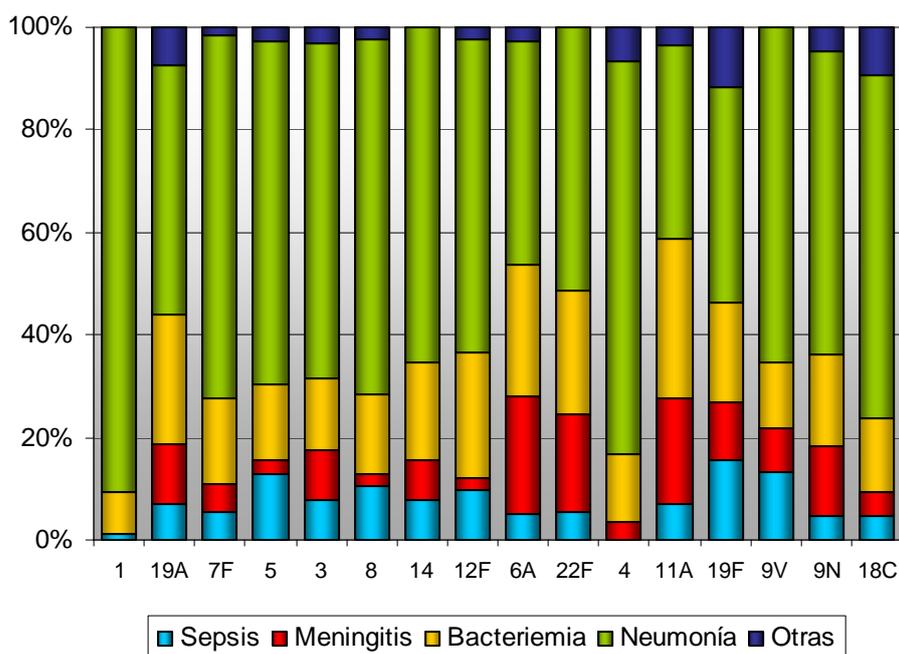
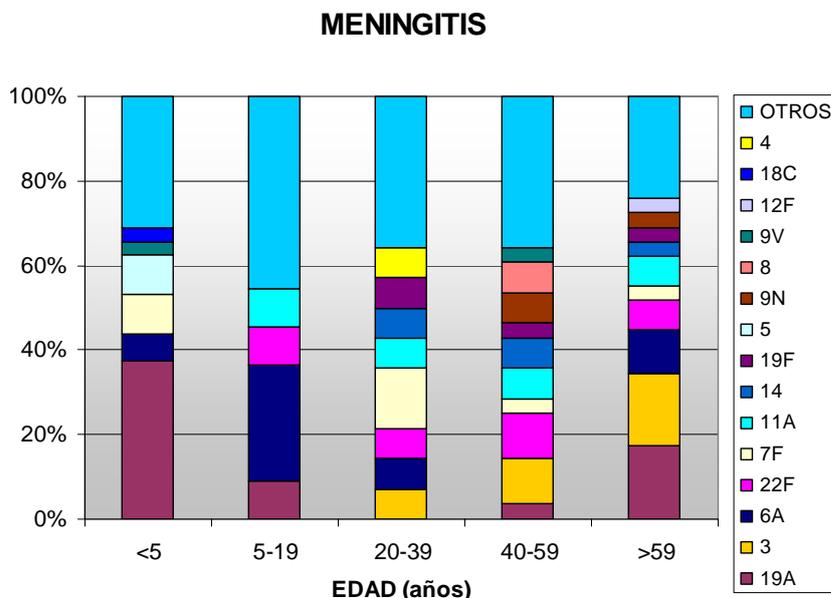


Figura 14
Distribución proporcional de las formas de presentación para los serotipos más frecuentes



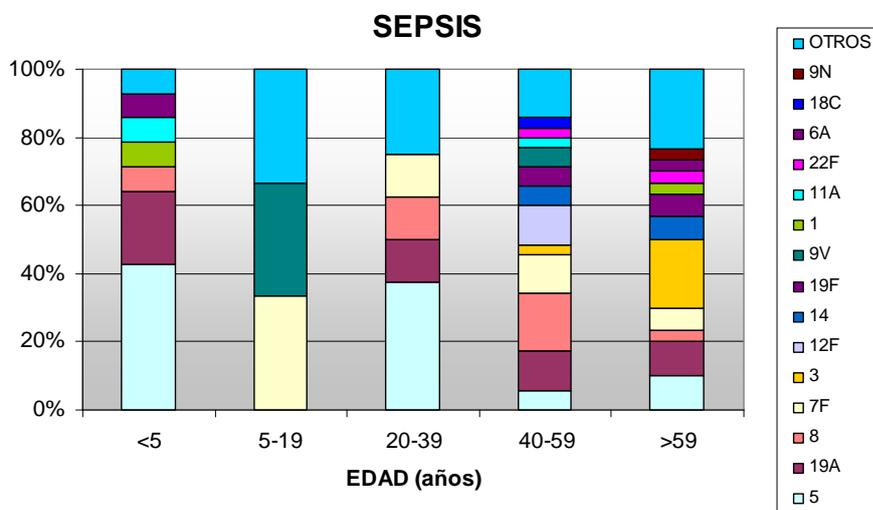
En la distribución de los serotipos por grupos de edad se observan grandes diferencias según las distintas formas clínicas. Como ya se ha comentado, el serotipo 1 no aparece en la meningitis (figura 15), donde cobran más importancia los serotipos 19A, 3 y 6A; así como los serotipos menos frecuentes (otros). Pero el serotipo 3 no se encuentra en los menores de 20 años.

Figura 15
Proporción de serotipos causantes de meningitis por grupos de edad



Por otro lado, en las sepsis (figura 16) el serotipo 1, que es el mayoritario en la población general a estudio, ocupa un lugar minoritario y tan solo aparece en el grupo de menores de 5 años y en el de mayores de 59. Hay que destacar también la importancia que cobra el serotipo 5 en esta forma clínica de presentación.

Figura 16
Proporción de serotipos causantes de sepsis por grupos de edad



Se observan diferencias en la distribución por formas clínicas de los serotipos incluidos en cada vacuna y los no vacunales (tabla 4). Los serotipos no vacunales son más frecuentes en las meningitis y los incluidos en la vacuna polisacárida en las neumonías.

Tabla 4. Distribución de serotipos vacunales según forma clínica

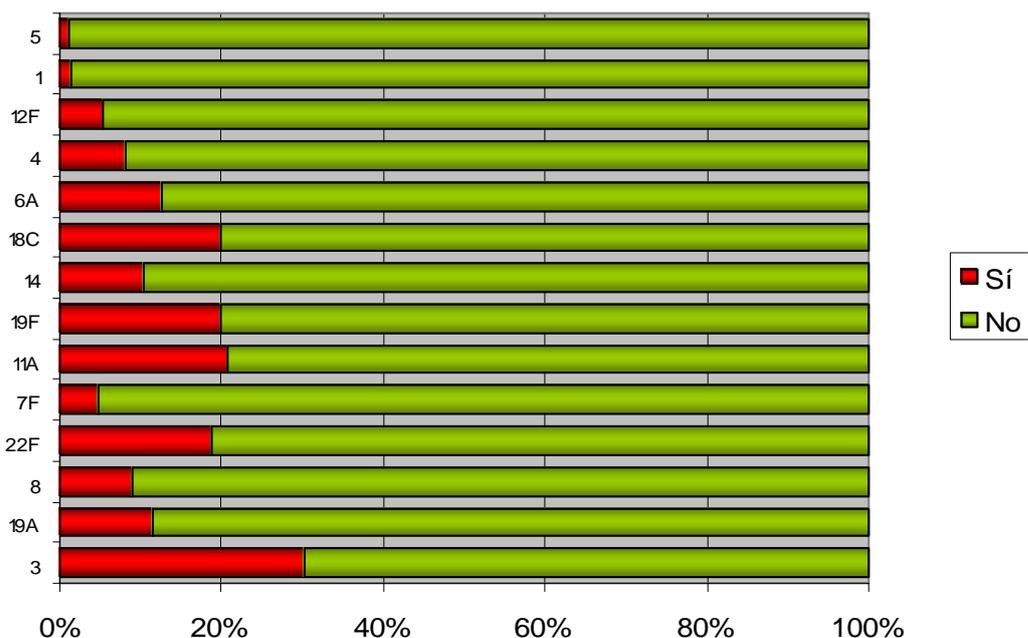
FORMA CLÍNICA	SEROTIPOS		
	VCN_7	VPN_23	No vacunales
Neumonía	108 (13,5%)	715 (89,7%)	82 (10,3%)
Bacteriemia	33 (13,6%)	200 (82,7%)	43 (17,7%)
Meningitis	15 (13%)	79 (68,6%)	36 (31,3%)
Sepsis	15 (16,7%)	78 (86,7%)	12 (13,3%)
Otras	8 (17,4%)	35 (76,1%)	11 (23,9%)

4.5.- LETALIDAD

La letalidad total de los casos de ENI serotipados fue de un 11,1% siendo mayor en los casos debidos a serotipos incluidos en la VCN_7 (15%) y menor en los casos producidos por otros serotipos de la VPN_23.

Si estudiamos la letalidad de los serotipos más frecuentes (figura 17) se observa que el más letal proporcionalmente es el 3, seguido del 11A, el 18C y el 19F. Destaca la baja letalidad del serotipo 1 que es el más frecuente de la muestra global.

Figura 17
Letalidad proporcional de los serotipos más frecuentes

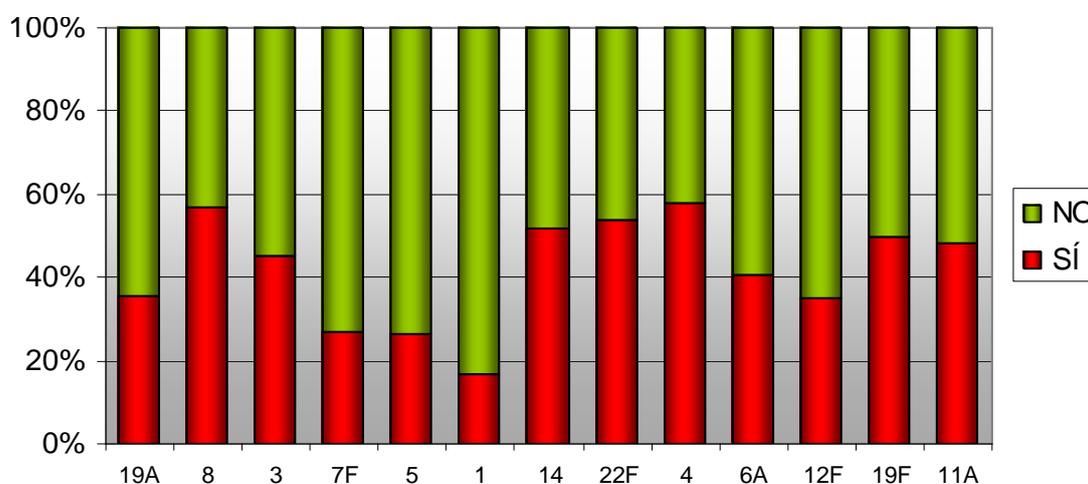


4.6.- FACTORES DE RIESGO

En el 37,3% de los casos serotipados se registró algún factor de riesgo. En los casos de ENI causados por serotipos incluidos en la VCN_7 la proporción de pacientes con algún factor de riesgo registrado fue mayor (44,8%), y en los causados por otros serotipos de la vacuna polisacárida fue menor (33,6%).

Estudiando cada serotipo por separado (figura 18) destacan el 4, el 8, el 22F y el 14 como los que cuentan con mayor proporción de individuos con algún factor de riesgo. Por otro lado el 1, el 5 y el 7F son los que tienen menor proporción de factores predisponentes.

Figura 18
Proporción de pacientes con factores de riesgo registrados para los serotipos más frecuentes

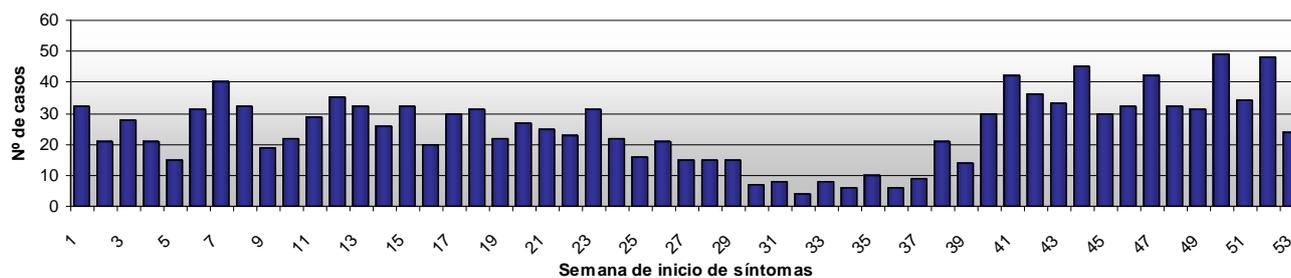


4.7.- ESTACIONALIDAD

En la figura 19 se muestra la estacionalidad por semanas epidemiológicas según la fecha de inicio de síntomas de cada caso.

Se observa una menor frecuencia de casos coincidiendo con el verano, entre las semanas 26 y la 39. El mayor número de casos se registra en la semana 50.

Figura 19
Estacionalidad general del total de casos



4.8.- DESCRIPCIÓN DE LOS SEROTIPOS MÁS FRECUENTES

SEROTIPO 1 (N=181)

En la distribución por edad (figura 20) destaca la elevada frecuencia de casos de 1 a 4 años de edad y, no siendo lo normal, en este serotipo predominan las mujeres (52%). Como ya se ha mencionado predomina la forma clínica de neumonía bacteriémica (91%) y no hay ningún caso de meningitis (figura 20). Un 17% de estos pacientes tenían algún factor de riesgo siendo el más frecuente la patología respiratoria. La letalidad de este serotipo fue de 1,1%. En la figura 22 se muestra el patrón estacional según la fecha de inicio de síntomas.

Figura 20. Distribución por grupos de edad del serotipo 1

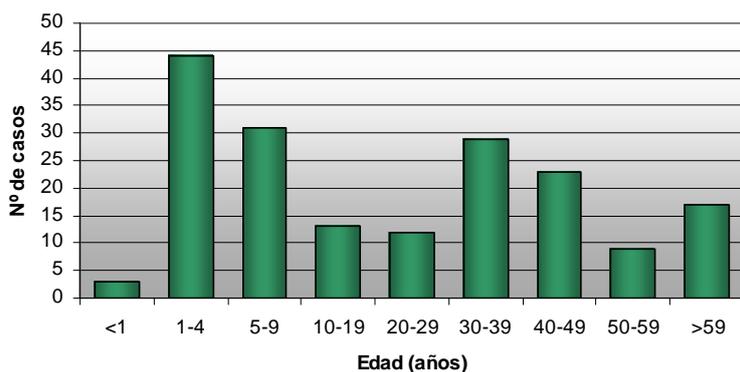


Figura 21. Distribución de formas clínicas causadas por el serotipo 1

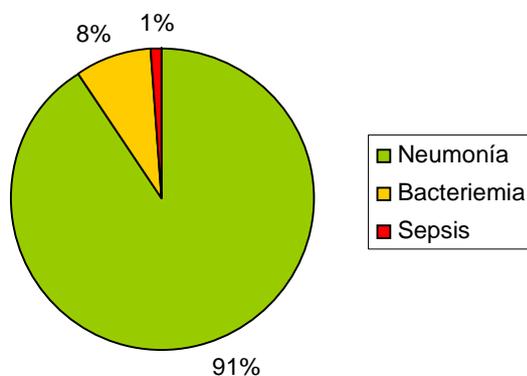
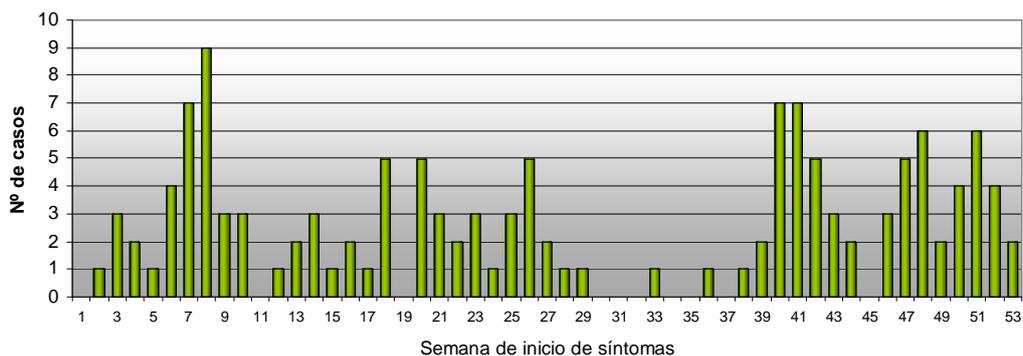


Figura 22. Estacionalidad del serotipo 1



SEROTIPO 19A (N=171)

En la distribución por edad (figura 23) destaca la elevada frecuencia de menores de 5 y mayores de 59 años de edad. En este serotipo predominan los hombres (54%). En las formas clínicas destaca la gran proporción de bacteriemias (figura 24). Un 36% de estos pacientes tenían algún factor de riesgo, siendo el más frecuente la inmunodeficiencia. La letalidad de este serotipo fue de 9,4%. En la figura 25 se muestra el patrón estacional según la fecha de inicio de síntomas.

Figura 23. Distribución por grupos de edad del serotipo 19A

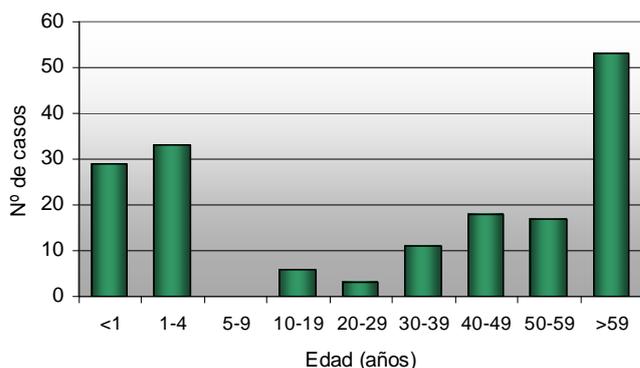


Figura 24. Distribución de formas clínicas causadas por el serotipo 19A

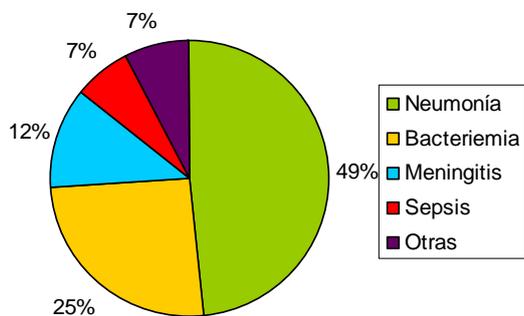
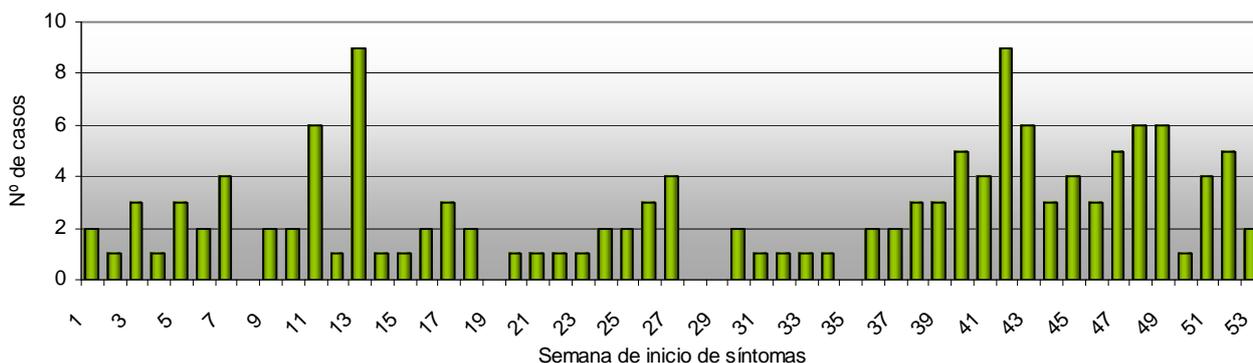
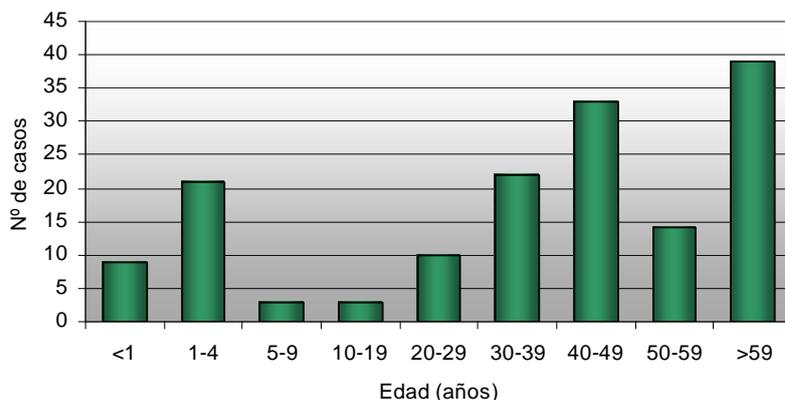
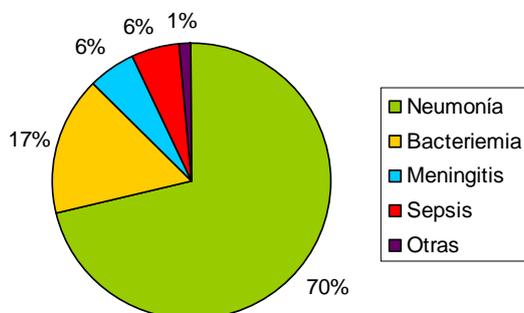
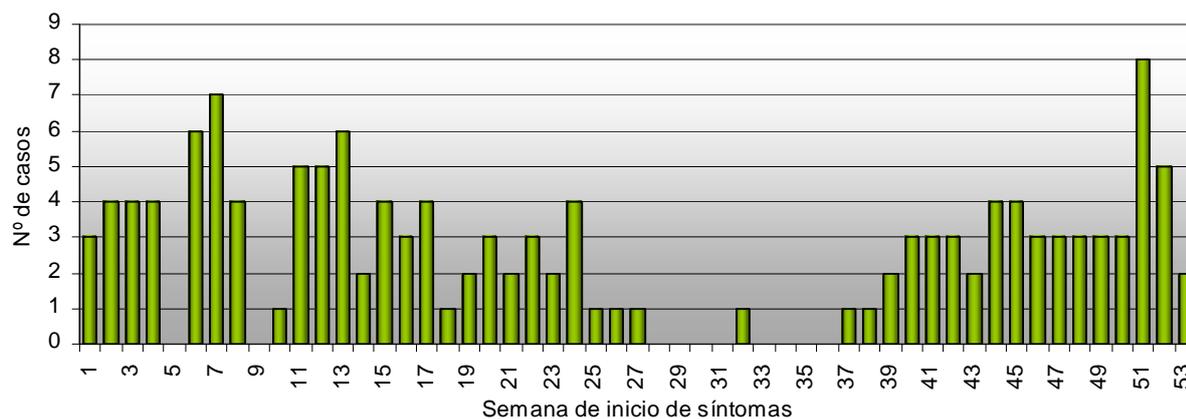


Figura 25. Estacionalidad del serotipo 19A



SEROTIPO 7F (N=155)

En la distribución por edad (figura 26) destaca la elevada frecuencia de casos de 40 a 49 y mayores de 59 años de edad. En este serotipo predominan los hombres (54%). La distribución de las formas clínicas (figura 27) es muy similar a la de la muestra general. Un 27% de estos pacientes tenían algún factor de riesgo, siendo el más frecuente la inmunodeficiencia. La letalidad de este serotipo fue de 3,9%. En la figura 28 se muestra el patrón estacional según la fecha de inicio de síntomas.

Figura 26. Distribución por grupos de edad del serotipo 7F**Figura 27. Distribución de formas clínicas causadas por el serotipo 7F****Figura 28. Estacionalidad del serotipo 7F**

SEROTIPO 5 (N=118)

En la distribución por edad (figura 29) destaca la elevada frecuencia de casos de 1 a 4 años de edad. En este serotipo predominan los hombres (58%). En las formas clínicas destaca la gran proporción de sepsis y el pequeño número de meningitis (figura 30). Un 26% de estos pacientes tenían algún factor de riesgo, siendo el más frecuente la inmunodeficiencia. La letalidad de este serotipo fue de 0,8%. En la figura 31 se muestra el patrón estacional según la fecha de inicio de síntomas.

Figura 29. Distribución por grupos de edad del serotipo 5

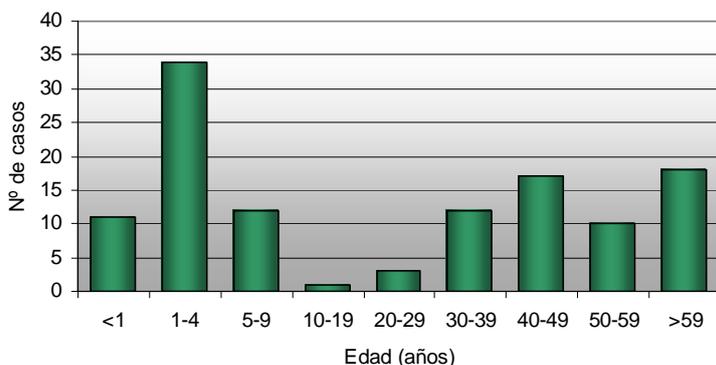


Figura 30. Distribución de formas clínicas causadas por el serotipo 5

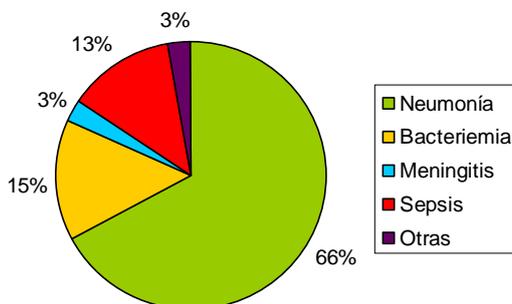
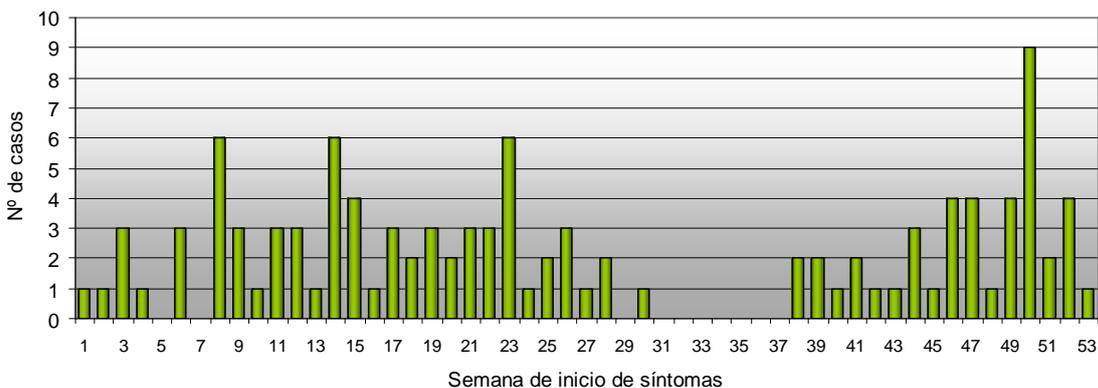
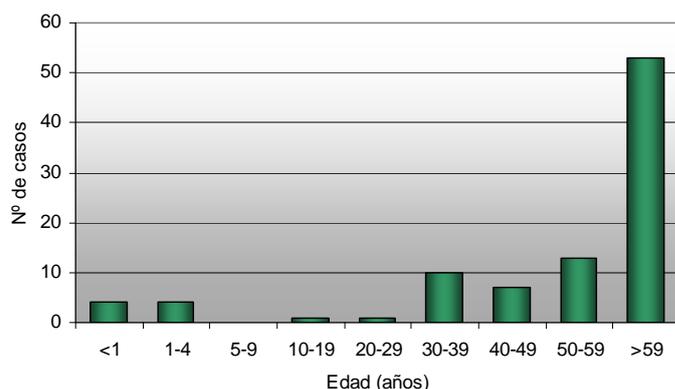
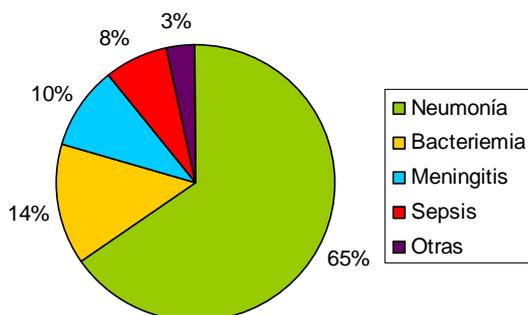
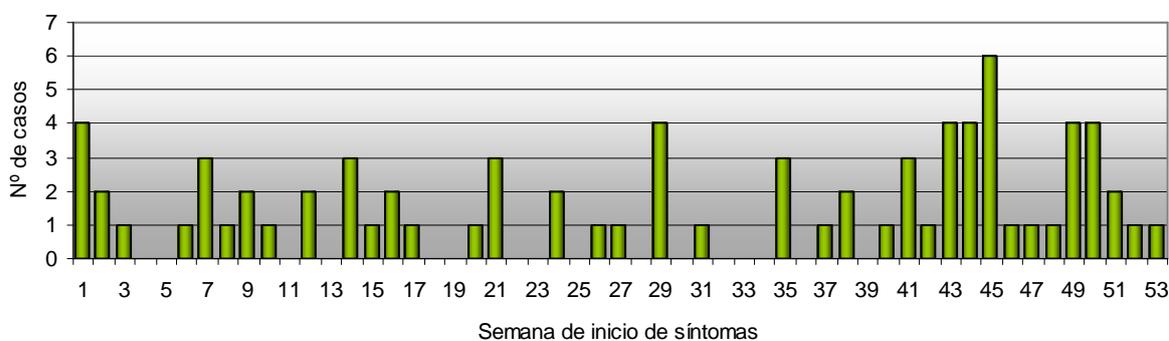


Figura 31. Estacionalidad del serotipo 5



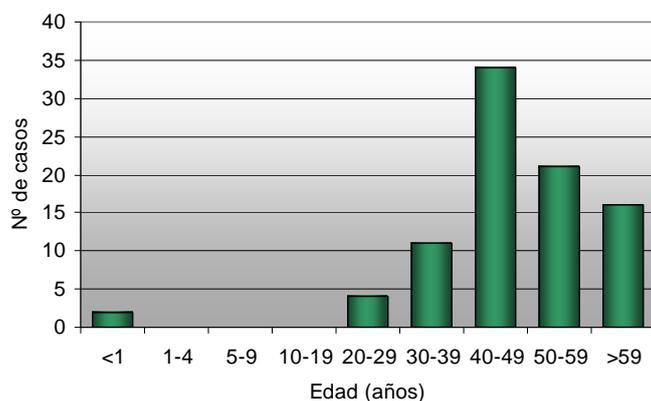
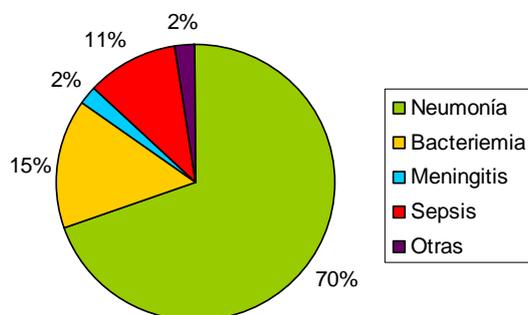
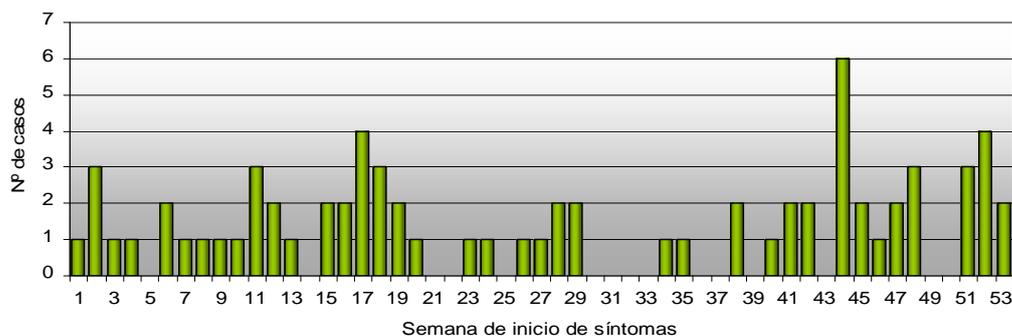
SEROTIPO 3 (N=93)

En la distribución por edad (figura 32) destaca la elevada frecuencia de mayores de 59 años de edad. En este serotipo predominan los hombres (59%). La distribución de las formas clínicas es similar a la de la muestra total (figura 33). Un 45,2% de estos pacientes tenían algún factor de riesgo siendo el más frecuente la inmunodeficiencia. La letalidad de este serotipo fue de 25,8%. En la figura 34 se muestra el patrón estacional según la fecha de inicio de síntomas.

Figura 32. Distribución por grupos de edad del serotipo 3**Figura 33. Distribución de formas clínicas causadas por el serotipo 3****Figura 34. Estacionalidad del serotipo 3**

SEROTIPO 8 (N=88)

En la distribución por edad (figura 35) destaca la elevada frecuencia de casos de 40 a 49 años de edad. En este serotipo predominan los hombres (70%). En las formas clínicas destaca la pequeña proporción de meningitis (figura 36). Un 57% de estos pacientes tenían algún factor de riesgo, siendo el más frecuente la inmunodeficiencia. La letalidad de este serotipo fue del 8%. En la figura 37 se muestra el patrón estacional según la fecha de inicio de síntomas.

Figura 35. Distribución por grupos de edad del serotipo 8**Figura 36. Distribución de formas clínicas causadas por el serotipo 8****Figura 37. Estacionalidad del serotipo 8**

4.9.- FACTORES RELACIONADOS CON LA EVOLUCIÓN FATAL, LA FORMA CLÍNICA DE PRESENTACIÓN Y LA ENFERMEDAD PRODUCIDA POR LOS SEROTIPOS MÁS FRECUENTES

A continuación se presentan los resultados del análisis estadístico. Se han ajustado modelos de regresión logística para determinar los factores relacionados con la evolución fatal, la forma clínica de presentación y la enfermedad por los serotipos más frecuentes. Se ha realizado un análisis separado para los menores de 5 años, ya que en este grupo de edad se administra la VCN_7, y para los mayores de 4 años.

4.9.1.- MENORES DE 5 AÑOS

4.9.1.1.- Evolución fatal

En el modelo se han incluido las siguientes variables:

- Serotipo: 1, 3, 5, 7F, 8, 19A, serotipos contenidos en la VCN_7 y otros (referencia).
- Sexo: hombre, mujer (referencia).
- Edad: 1-4 años, menores de 1 año (referencia).
- Antecedentes de riesgo de ENI: sí, no (referencia).
- Vacunación con VCN_7: no, sí (referencia).
- Forma clínica de presentación de la enfermedad: sepsis, meningitis, bacteriemia, neumonía y otras formas clínicas (referencia).

Ninguna variable se ha asociado significativamente a la evolución fatal en menores de 5 años, ya que solo hubo 4 exitus en este grupo de edad.

4.9.1.2.- Forma clínica de presentación

Se ha ajustado un modelo para cada forma clínica de presentación y se han incluido las siguientes variables:

- Serotipo: 1, 3, 5, 7F, 8, 19A, serotipos contenidos en la VCN_7 y otros (referencia).
- Edad: 1-4 años, menores de 1 año (referencia).
- Antecedentes de riesgo de ENI: sí, no (referencia).
- Sexo: hombre, mujer (referencia).
- Vacunación con VCN_7: no, sí (referencia).

Neumonía

Los factores que se han mantenido independientemente asociados con la forma clínica de neumonía han sido los serotipos 1, 3, 5 y 7F y la edad. Los pacientes que presentan ENI causada por los serotipos 1, 3, 5 y 7F y los de 1-4 años tienen mayor riesgo de desarrollar neumonía como forma de presentación (tabla 5).

Tabla 5. Factores relacionados con la forma de presentación neumonía

NEUMONÍA	OR	IC 95%	
		Inferior	Superior
SEROTIPOS			
Otros	1	-	-
Serotipo 1	14,809*	4,704	46,626
Serotipo 3	11,669*	1,859	73,238
Serotipo 5	4,933*	1,962	12,405
Serotipo 7F	7,108*	2,415	20,92
Serotipo 8	0,000	-	-
Serotipo 19A	1,156	0,489	2,735
Serotipos VCN_7	2,673	0,679	10,519
EDAD			
Menores de 1	1	-	-
1-4 años	4,621*	2,387	8,947
ANTECEDENTES DE RIESGO			
No	1	-	-
Sí	1,211	0,524	2,797
SEXO			
Mujer	1	-	-
Hombre	0,961	0,527	1,752
VACUNACIÓN VCN_7			
Sí	1	-	-
No	0,869	0,412	1,833

* p<0,05

Sepsis

El único factor que se ha mantenido independientemente asociado con la forma clínica de sepsis ha sido el estado vacunal, teniendo menor riesgo de desarrollar sepsis los pacientes vacunados con VCN_7 (tabla 6).

Tabla 6. Factores relacionados con la forma de presentación sepsis

SEPSIS	OR	IC 95%	
		Inferior	Superior
SEROTIPOS			
Otros	1	-	-
Serotipo 1	0,461	0,078	2,724
Serotipo 3	0,000	-	-
Serotipo 5	2,899	0,836	10,046
Serotipo 7F	0,000	-	-
Serotipo 8	5,182	0,241	111,403
Serotipo 19A	1,205	0,327	4,445
Serotipos VCN_7	0,000	-	-
EDAD			
Menores de 1	1	-	-
1-4 años	0,542	0,202	1,454
ANTECEDENTES DE RIESGO			
No	1	-	-
Sí	0,556	0,118	2,619
SEXO			
Mujer	1	-	-
Hombre	0,96	0,384	2,398
VACUNACIÓN VCN_7			
Sí	1	-	-
No	3,199*	1,176	8,703

* p<0,05

Meningitis

Los factores que se han mantenido independientemente asociados con la forma clínica de meningitis han sido el serotipo 5 y la edad, teniendo menor riesgo de desarrollar meningitis los que presentan enfermedad por serotipo 5 y los de 1-4 años de edad (tabla 7).

Tabla 7. Factores relacionados con la forma de presentación meningitis

MENINGITIS	OR	IC 95%	
		Inferior	Superior
SEROTIPOS			
Otros	1	-	-
Serotipo 1	0,000	-	-
Serotipo 3	0,000	-	-
Serotipo 5	0,237*	0,058	0,970
Serotipo 7F	0,383	0,093	1,581
Serotipo 8	0,000	-	-
Serotipo 19A	0,725	0,274	1,921
Serotipos VCN_7	0,452	0,074	2,776
EDAD			
Menores de 1	1	-	-
1-4 años	0,226*	0,096	0,532
ANTECEDENTES DE RIESGO			
No	1	-	-
Sí	2,880	0,993	8,354
SEXO			
Mujer	1	-	-
Hombre	1,330	0,585	3,022
VACUNACIÓN VCN_7			
Sí	1	-	-
No	1,107	0,386	3,177

* p<0,05

Bacteriemia

El factor que se ha mantenido independientemente asociado con la bacteriemia ha sido tener ENI por los serotipos 1, 5 y 7F, teniendo éstos un menor riesgo de presentar esta forma clínica (tabla 8).

Tabla 8. Factores relacionados con la forma de presentación bacteriemia

BACTERIEMIA	OR	IC 95%	
		Inferior	Superior
SEROTIPOS			
Otros	1	-	-
Serotipo 1	0,147*	0,038	0,563
Serotipo 3	0,261	0,029	2,386
Serotipo 5	0,092*	0,020	0,431
Serotipo 7F	0,206*	0,054	0,788
Serotipo 8	1,450	0,078	26,841
Serotipo 19A	0,636	0,278	1,456
Serotipos VCN_7	1,669	0,406	6,85
EDAD			
Menores de 1	1	-	-
1-4 años	0,550	0,273	1,109
ANTECEDENTES DE RIESGO			
No	1	-	-
Sí	0,559	0,174	1,797
SEXO			
Mujer	1	-	-
Hombre	0,945	0,482	1,85
VACUNACIÓN VCN_7			
Sí	1	-	-
No	0,509	0,195	1,327

* $p < 0,05$

4.9.1.3.- Enfermedad por los serotipos más frecuentes

Se ajusta un modelo para cada serotipo y se incluyen las siguientes variables:

- Sexo: hombre, mujer (referencia).
- Edad: 1-4 años, menores de 1 año (referencia).
- Antecedentes de riesgo de ENI: sí, no (referencia).
- Vacunación con VCN_7: no, sí (referencia).

Ningún factor ha resultado asociado con presentar ENI por los serotipos 3, 5, 7F y 8.

Serotipos incluidos en la VCN_7

El único factor que se ha mantenido independientemente asociado con presentar ENI causada por los serotipos incluidos en la VCN_7 (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F) ha sido no estar vacunado con dicha vacuna (tabla 9).

Tabla 9.**Factores relacionados con la enfermedad por los serotipos incluidos en la VCN_7**

Serotipos de la VCN_7	OR	IC 95%	
		Inferior	Superior
SEXO	1	-	-
Mujer			
Hombre	1,974	0,598	6,512
EDAD	1	-	-
Menores de 1			
1-4 años	0,910	0,271	3,058
ANTECEDENTES DE RIESGO	1	-	-
No			
Sí	1,505	0,352	6,434
VACUNACIÓN VCN_7	1	-	-
Sí			
No	22,673*	4,862	105,722

* p<0,05

Enfermedad por serotipo 1

El único factor que se ha mantenido independientemente asociado con presentar ENI por serotipo 1 ha sido tener de 1-4 años de edad (tabla 10).

Tabla 10. Factores relacionados con la enfermedad por serotipo 1

Serotipo 1	OR	IC 95%	
		Inferior	Superior
SEXO	1	-	-
Mujer			
Hombre	0,715	0,367	1,393
EDAD	1	-	-
Menores de 1			
1-4 años	10,154*	3,029	34,037
ANTECEDENTES DE RIESGO	1	-	-
No			
Sí	0,300	0,086	1,048
VACUNACIÓN VCN_7	1	-	-
Sí			
No	1,503	0,712	3,174

* p<0,05

Enfermedad por serotipo 19A

Los factores que se han mantenido independientemente asociados con presentar ENI por serotipo 19A han sido la edad y el estado vacunal, presentando mayor riesgo de enfermedad por este serotipo los menores de 1 año y los pacientes vacunados con la VCN_7 (tabla 11).

Tabla11. Factores relacionados con la enfermedad por serotipo 19A.

Serotipo 19A	OR	IC 95%	
		Inferior	Superior
SEXO			
Mujer	1	-	-
Hombre	1,144	0,627	2,085
EDAD			
Menores de 1	1	-	-
1-4 años	0,404*	0,219	0,745
ANTECEDENTES DE RIESGO			
No	1	-	-
Sí	1,013	0,402	2,555
VACUNACIÓN VCN_7			
Sí	1	-	-
No	0,233*	0,094	0,58

* p<0,05

4.9.2.- MAYORES DE 4 AÑOS

4.9.2.1.- Evolución fatal

Las variables que se incluyen en el modelo son las siguientes:

- Serotipo: 1, 3, 5, 7F, 8, 19A, serotipos contenidos en la VCN_7 y otros (referencia).
- Edad: 5-19, 20-59, mayores de 59 años (referencia).
- Forma clínica de presentación de la enfermedad: sepsis, meningitis, bacteriemia, neumonía y otras formas clínicas (referencia).
- Antecedentes de riesgo de ENI: sí, no (referencia).
- Sexo: hombre, mujer (referencia).

Los factores que se han mantenido independientemente asociados con la evolución fatal han sido el sexo, la edad, la forma clínica de sepsis y los serotipos 3, 5 y 7F. Los hombres, los mayores de 59 años, los que presentan sepsis y los que tienen ENI causada por el serotipo 3 tienen mayor riesgo de presentar una evolución fatal. Por el contrario los pacientes con ENI causada por los serotipos 5 y 7F tienen un menor riesgo de evolución fatal (tabla 12).

Tabla 12. Factores relacionados con la evolución fatal

EVOLUCIÓN FATAL	OR	IC 95%	
		Inferior	Superior
SEROTIPOS			
Otros	1	-	-
Serotipo 1	0,266	0,060	1,189
Serotipo 3	2,599*	1,358	4,975
Serotipo 5	0,088*	0,011	0,698
Serotipo 7F	0,355*	0,130	0,972
Serotipo 8	0,625	0,248	1,576
Serotipo 19A	1,231	0,629	2,407
Serotipos VCN_7	0,971	0,536	1,759
EDAD			
>59 años	1	-	-
5-19 años	0,082*	0,011	0,628
20-59 años	0,372*	0,235	0,587
FORMA CLÍNICA			
Otras	1	-	-
Sepsis	5,758*	1,717	19,311
Meningitis	0,906	0,249	3,293
Bacteriemia	1,144	0,355	3,693
Neumonía	0,640	0,207	1,983
ANTECEDENTES DE RIESGO			
No	1	-	-
Sí	1,333	0,853	2,083
SEXO			
Mujer	1	-	-
Hombre	1,723*	1,103	2,694

* p<0,05

4.9.2.2.- Forma clínica de presentación

Se ajusta un modelo para cada forma clínica de presentación y se incluyen las siguientes variables:

- Serotipo: 1, 3, 5, 7F, 8, 19A, serotipos contenidos en la VCN_7 y otros (referencia).
- Edad: 5-19, 20-59, mayores de 59 años (referencia).
- Antecedentes de riesgo de ENI: sí, no (referencia).
- Sexo: hombre, mujer (referencia).

Neumonía

Los factores que se han mantenido independientemente asociados con la presentación clínica de neumonía han sido tener antecedentes de riesgo y ENI causada por los serotipos 1, 3, 5, 7F, 8 y los incluidos en la VCN_7; presentando todos ellos un mayor riesgo de desarrollar neumonía (especialmente el serotipo 1 que tiene un OR elevado) (tabla 13).

Tabla 13. Factores relacionados con la forma de presentación neumonía

NEUMONÍA	OR	IC 95%	
		Inferior	Superior
SEROTIPOS			
Otros	1	-	-
Serotipo 1	6,676*	3,909	11,401
Serotipo 3	1,901*	1,156	3,126
Serotipo 5	1,792*	1,058	3,037
Serotipo 7F	2,304*	1,484	3,578
Serotipo 8	2,610*	1,553	4,386
Serotipo 19A	1,326	0,854	2,059
Serotipos VCN_7	1,662*	1,137	2,430
EDAD			
>59 años	1	-	-
5-19 años	0,609	0,359	1,033
20-59 años	0,79	0,602	1,038
ANTECEDENTES DE RIESGO			
No	1	-	-
Sí	1,372*	1,058	1,781
SEXO			
Mujer	1	-	-
Hombre	0,869	0,672	1,123

* p<0,05

Sepsis

El único factor que se ha mantenido independientemente asociado con la forma clínica de sepsis ha sido presentar antecedentes de riesgo (tabla 14).

Tabla 14. Factores relacionados con la forma de presentación sepsis

SEPSIS	OR	IC 95%	
		Inferior	Superior
SEROTIPOS			
Otros	1	-	-
Serotipo 1	0,163	0,021	1,255
Serotipo 3	1,320	0,531	3,280
Serotipo 5	2,390	0,965	5,917
Serotipo 7F	1,263	0,530	3,013
Serotipo 8	1,232	0,509	2,982
Serotipo 19A	1,123	0,475	2,652
Serotipos VCN_7	1,448	0,715	2,929
EDAD			
>59 años	1	-	-
5-19 años	1,088	0,300	3,946
20-59 años	1,258	0,751	2,109
ANTECEDENTES DE RIESGO			
No	1	-	-
Sí	4,961*	2,794	8,81
SEXO			
Mujer	1	-	-
Hombre	0,884	0,537	1,457

* p<0,05

Meningitis

Los factores que se han mantenido independientemente asociados con la forma clínica de meningitis han sido la edad, los antecedentes de riesgo y los serotipos 1, 5, 7F, 8 y los incluidos en la VCN_7; presentando un menor riesgo de desarrollar meningitis los pacientes mayores de 59 años, los que presentan antecedentes de riesgo y los que presentan ENI causada por los serotipos anteriormente citados (tabla 15).

Tabla 15. Factores relacionados con la forma de presentación meningitis

MENINGITIS	OR	IC 95%	
		Inferior	Superior
SEROTIPOS			
Otros	1	-	-
Serotipo 1	0,220*	0,107	0,453
Serotipo 3	0,591	0,284	1,229
Serotipo 5	0,250*	0,101	0,621
Serotipo 7F	0,423*	0,225	0,796
Serotipo 8	0,240*	0,091	0,631
Serotipo 19A	0,594	0,312	1,130
Serotipos VCN_7	0,486*	0,276	0,857
EDAD			
>59 años	1	-	-
5-19 años	2,666*	1,363	5,217
20-59 años	1,663*	1,104	2,506
ANTECEDENTES DE RIESGO			
No	1	-	-
Sí	0,369*	0,244	0,560
SEXO			
Mujer	1	-	-
Hombre	1,019	0,702	1,481

* p<0,05

Bacteriemia

Los factores que se han mantenido independientemente asociados con la forma clínica de bacteriemia han sido el serotipo 1 y presentar antecedentes de riesgo. Tanto los pacientes con ENI por serotipo 1 como los que tienen antecedentes de riesgo, presentan menor riesgo de desarrollar bacteriemia como forma clínica (tabla 16).

Tabla 16. Factores relacionados con la forma de presentación bacteriemia

BACTERIEMIA	OR	IC 95%	
		Inferior	Superior
SEROTIPOS			
Otros	1	-	-
Serotipo 1	0,320*	0,158	0,649
Serotipo 3	0,549	0,281	1,073
Serotipo 5	0,837	0,434	1,616
Serotipo 7F	0,666	0,384	1,156
Serotipo 8	0,603	0,305	1,192
Serotipo 19A	0,947	0,554	1,618
Serotipos VCN_7	0,664	0,408	1,081
EDAD			
>59 años	1	-	-
5-19 años	0,779	0,379	1,600
20-59 años	0,818	0,582	1,150
ANTECEDENTES DE RIESGO			
No	1	-	-
Sí	0,574*	0,41	0,803
SEXO			
Mujer	1	-	-
Hombre	1,286	0,925	1,787

* p<0,05

4.9.2.3.- Enfermedad por los serotipos más frecuentes

Se ajusta un modelo para cada serotipo y se incluyen las siguientes variables:

- Sexo: hombre, mujer (referencia).
- Edad: 5-19, 20-59, mayores de 59 años (referencia).
- Antecedentes de riesgo de ENI: sí, no (referencia).

Ningún factor ha resultado asociado con la presentación de ENI por el serotipo 19A.

Enfermedad por los serotipos incluidos en la VCN_7

El único factor que se ha mantenido independientemente asociados con presentar ENI por los serotipos incluidos en la VCN_7 es la edad, teniendo mayor riesgo los mayores de 59 años (tabla 17).

Tabla 17. Factores relacionados con la enfermedad por serotipos incluidos en la VCN_7

Serotipos de la VCN_7	OR	IC 95%	
		Inferior	Superior
SEXO	1	-	-
Mujer			
Hombre	0,907	1,788	0,907
EDAD	1	-	-
>59 años			
5-19 años	0,411*	0,190	0,889
20-59 años	0,708*	0,505	0,993
ANTECEDENTES DE RIESGO	1	-	-
No			
Sí	1,102	0,789	1,537

* p<0,05

Enfermedad por serotipo 1

Los factores que se han mantenido independientemente asociados con presentar ENI por serotipo 1 son el sexo (mayor riesgo las mujeres), la edad (mayor riesgo los menores de 59 años) y tener antecedentes de riesgo (mayor riesgo los pacientes sin antecedentes) (tabla 18).

Tabla 18. Factores relacionados con la enfermedad por serotipo 1

Serotipo 1	OR	IC 95%	
		Inferior	Superior
SEXO	1	-	-
Mujer			
Hombre	0,580*	0,390	0,861
EDAD	1	-	-
>59 años			
5-19 años	18,911*	9,890	36,163
20-59 años	3,825*	2,210	6,620
ANTECEDENTES DE RIESGO	1	-	-
No			
Sí	0,417*	0,262	0,664

* p<0,05

Enfermedad por serotipo 3

El único factor que se ha mantenido independientemente asociado con presentar ENI por serotipo 3 es la edad (mayor riesgo los mayores de 59 años) (tabla 19).

Tabla 19. Factores relacionados con la enfermedad por serotipo 3

Serotipo 3	OR	IC 95%	
		Inferior	Superior
SEXO	1	-	-
Mujer			
Hombre	1,098	0,696	1,734
EDAD	1	-	-
>59 años			
5-19 años	0,083*	0,011	0,609
20-59 años	0,429*	0,269	0,682
ANTECEDENTES DE RIESGO	1	-	-
No			
Sí	1,155	0,737	1,810

* p<0,05

Enfermedad por serotipo 5

El único factor que se ha mantenido independientemente asociado con presentar ENI por serotipo 5 es la edad (mayor riesgo los menores de 59 años) (tabla 20).

Tabla 20. Factores relacionados con la enfermedad por serotipo 5

Serotipo 5	OR	IC 95%	
		Inferior	Superior
SEXO	1	-	-
Mujer			
Hombre	1,105	0,675	1,807
EDAD	1	-	-
>59 años			
5-19 años	3,269*	1,519	7,033
20-59 años	1,858*	1,052	3,282
ANTECEDENTES DE RIESGO	1	-	-
No			
Sí	0,617	0,364	1,049

* p<0,05

Enfermedad por serotipo 7F

Los factores que se han mantenido independientemente asociados con presentar ENI por serotipo 7F son la edad (mayor riesgo los pacientes de 20-59 años) y tener antecedentes de riesgo (mayor riesgo los pacientes sin antecedentes) (tabla 21).

Tabla 21. Factores relacionados con la enfermedad por serotipo 7F

Serotipo 7F	OR	IC 95%	
		Inferior	Superior
SEXO	1	-	-
Mujer			
Hombre	0,793	0,542	1,159
EDAD	1	-	-
>59 años			
5-19 años	0,589	0,240	1,447
20-59 años	1,710*	1,137	2,573
ANTECEDENTES DE RIESGO	1	-	-
No			
Sí	0,530*	0,353	0,797

* p<0,05

Enfermedad por serotipo 8

Los factores que se han mantenido independientemente asociados con presentar ENI por serotipo 8 son la edad (mayor riesgo los pacientes de 20-59 años) y tener antecedentes de riesgo (mayor riesgo los pacientes con antecedentes) (tabla 22).

Tabla 22. Factores relacionados con la enfermedad por serotipo 8

Serotipo 8	OR	IC 95%	
		Inferior	Superior
SEXO	1	-	-
Mujer			
Hombre	1,599	0,977	2,619
EDAD	1	-	-
>59 años			
5-19 años	0,000	-	-
20-59 años	3,778*	2,153	6,628
ANTECEDENTES DE RIESGO	1	-	-
No			
Sí	1,775*	1,123	2,804

* p<0,05

5.- DISCUSIÓN

Al igual que se describe en la mayoría de estudios, en el que aquí se presenta, la incidencia global de la enfermedad neumocócica invasora es mayor en hombres que en mujeres tanto durante la vida adulta como durante la infancia^{6,14}.

No resulta sencillo comparar la frecuencia de las formas de presentación con otros estudios europeos por la variabilidad en su definición y agrupación, pero la más frecuente es la neumonía coincidiendo con la literatura.

Los serotipos más frecuentes en la Comunidad de Madrid (1, 19A, 7F, 5, 3 y 8), coinciden con los observados a nivel nacional en 2007^{15,16} con algunas diferencias (1, 19A, 3, 7F, 14, 6A, 5 y 8). También coinciden con los serotipos más frecuentes en los países europeos en los que se ha introducido la VCN_7: Bélgica, Francia, Alemania, Noruega, Portugal y Reino Unido (1, 19A, 3, 6A y 7F)¹⁷. Al comparar con la distribución de serotipos observada en la Comunidad Valenciana en 2008¹⁴, encontramos diferencias especialmente en relación con el serotipo 5, que no se ha identificado en dicha Comunidad y sin embargo es uno de los más prevalentes en la Comunidad de Madrid. Se han descrito brotes de este serotipo a nivel poblacional, y en nuestro país se observó un brote en Barcelona en el año 2005¹⁸.

Los casos producidos por serotipos incluidos en la VCN_7 suman el 13,6%, porcentaje similar al estudio valenciano¹⁹ siendo en ambos casos el serotipo 14 el más frecuente de los vacunales.

Desde la comercialización de la VCN_7, se ha observado un descenso en la proporción de casos de enfermedad debida a los serotipos incluidos en la misma. En España, según datos del Laboratorio de Referencia de Neumococos del Centro Nacional de Microbiología, esta proporción ha pasado de un 43% en 2000 a un 19% en 2007 para el conjunto de la población¹⁵, y de un 62,4% a un 14,6% en los menores de 15 años¹⁶. En la Comunidad de Madrid también se ha observado esta tendencia, así la proporción de serotipos incluidos en VCN_7 en menores de 5 años fue de un 3,1% en el año 2008¹⁹, inferior al 10% observado en el año 2007²⁰ y al 39% observado en el estudio realizado en el año 2003²¹. Esta proporción también se ha reducido en el conjunto de la población y en los mayores de 59 años. Aunque esto puede deberse a una mayor utilización de la vacuna polisacárida en adultos (que también cubre los serotipos de la VCN_7), no se puede descartar que haya existido un efecto de inmunidad de grupo, tal como han mostrado diferentes estudios^{22,23}.

Otro de los efectos observados tras la introducción de la VCN_7 es el reemplazamiento de los serotipos vacunales por no vacunales, que se ha descrito en diversos estudios²⁴⁻³⁰. Para evaluar el fenómeno de reemplazamiento, no es suficiente con analizar la evolución de la proporción de serotipos no vacunales, sino que es necesario disponer de tasas de incidencia por serotipos³¹. La reducción observada en sucesivos estudios de la Comunidad de Madrid¹⁹⁻²¹ en la incidencia por serotipos vacunales es esperable por la introducción de la VCN_7 en el calendario sistemático de vacunaciones infantiles y el incremento en la incidencia de serotipos no vacunales sugiere un posible reemplazamiento. Las nuevas vacunas conjugadas frente a 13 serotipos, cubrirían la mayoría de los serotipos causantes de enfermedad en la actualidad en nuestro medio.

Desde que se ha introducido la vacuna conjugada en calendario en la Comunidad de Madrid no se ha registrado ningún caso de fallo vacunal de VCN_7 en niños con primovacunación completa. Este hecho sugiere una elevada efectividad de la vacuna, como se muestra en otros estudios tanto en el ámbito español³² como en otros países desarrollados³³⁻³⁵. En cuanto a la vacuna de polisacáridos, la dificultad para obtener la información sobre el estado vacunal en la población diana impide la estimación de la proporción real de fallos vacunales en este grupo.

En cuanto a la distribución de serotipos por forma clínica, los más frecuentes tanto para la neumonía como para la meningitis prácticamente coinciden con el estudio valenciano¹⁴, excepto por la ya mencionada frecuencia elevada del serotipo 5 en las neumonías en la Comunidad de Madrid y alguna diferencia en el orden de frecuencia.

La proporción de pacientes con factores subyacentes de riesgo ha sido del 38%, proporción inferior a la descrita en el estudio valenciano (56,3%)¹⁴. En nuestro estudio los pacientes con neumonía o sepsis se han asociado con un mayor riesgo de presentar factores subyacentes de riesgo, al contrario de los que tenían meningitis o bacteriemia, que se presentan en pacientes sin antecedentes de riesgo.

La letalidad global por ENI mostrada en distintos países europeos, osciló en 2006 entre el 6,5% en Eslovenia y el 20% en Dinamarca². La letalidad en la Comunidad de Madrid en este estudio (11,1%) se encuentra en el margen inferior de este rango. En cuanto a la letalidad por serotipos existe gran variabilidad por grupos de edad y los resultados difieren entre países³⁶⁻³⁸, existiendo similitudes como la asociación del serotipo 3 con mayor letalidad y la asociación entre los serotipos definidos como de menor potencial invasivo con mayor severidad y letalidad^{37,39}.

Se ha descrito que la neumonía neumocócica muestra un patrón estacional con mayor incidencia en los meses fríos, coincidiendo con la temporada de gripe^{5,14,40}, lo que coincide con lo presentado en este informe.

El serotipo 1 en nuestro estudio produce mayoritariamente neumonías y no aparece en ninguna meningitis. Su distribución por edad (gran frecuencia entre 1-4 años) no coincide con otros resultados en Europa en los que la frecuencia es mayor en edades pediátricas tardías (5-19 años)¹⁷.

El serotipo 19A en nuestro estudio es el más frecuente en menores de 5 años, como en otros estudios⁴¹, y en mayores de 59 años. En el análisis multivariante observamos que los niños menores de 5 años vacunados tienen un mayor riesgo de enfermedad por este serotipo, relacionado con el efecto de reemplazo generado por la vacuna²⁴⁻³⁰.

El serotipo 7F, que en algún estudio se ha presentado como el más letal, en este estudio presenta baja letalidad³⁶. Así, en el análisis multivariante observamos que en nuestro medio este serotipo se asocia con la forma clínica de neumonía y con una buena evolución clínica, presentando mayor riesgo de enfermedad por este serotipo los pacientes de 20 a 59 años y los que no tienen factores subyacentes de riesgo.

La frecuencia del serotipo 5 en la Comunidad de Madrid es inusualmente elevada desde hace años, aunque parece estar disminuyendo. Este serotipo se ha identificado como causante de brotes poblacionales en otros países⁴². En nuestro estudio este serotipo se asocia con la forma clínica de neumonía y con una buena evolución, presentando un mayor riesgo el grupo de edad de 5 a 59 años.

El serotipo 3, acorde con lo recogido en la literatura³⁶⁻³⁹, es el más asociado a la evolución fatal de la ENI. En nuestro estudio también se ha asociado a la forma clínica de neumonía y al grupo de edad de los mayores de 59 años.

El serotipo 8, que se encuentra también entre los 10 más frecuentes a nivel nacional¹⁵ y en la Comunidad Valenciana¹⁴, en nuestro estudio presenta un mayor riesgo en el grupo de edad de 5 a 59 años y es el único que se ha asociado claramente con la presencia de factores de riesgo; sin embargo su letalidad no ha sido muy elevada (8%).

Un hallazgo a señalar de nuestro estudio sería el mayor riesgo de presentar sepsis en los niños menores de 5 años no vacunados. Lo que puede estar relacionado con una menor severidad de los casos en los pacientes vacunados. Por otro lado no se han podido determinar los factores relacionados con la letalidad en los menores de 5 años, debido al número tan reducido de fallecidos en este grupo de edad.

6.- CONCLUSIONES

- Los serotipos más frecuentemente aislados han sido el 1, el 19A y el 7F coincidiendo esta distribución con el entorno europeo. En la Comunidad de Madrid aparece una mayor proporción de serotipo 5 en comparación con otras poblaciones de nuestro entorno.
- Los serotipos incluidos en la VCN_7 representan el 13,6% del total. La VCN_13 cubriría los serotipos más frecuentes en la actualidad en la Comunidad de Madrid.
- La distribución de serotipos varía ampliamente según edad y forma clínica de presentación.
- Las cifras de letalidad son similares a otros estudios europeos pero difiere el patrón de serotipos más letales.
- Los serotipos 1, 3, 5 y 7F en todas las edades, y el 8 y los incluidos en la VCN_7 en mayores de 4 años, están asociados con presentar neumonía.
- Los menores de 5 años que no han recibido vacunación con VCN_7 tienen mayor riesgo de desarrollar sepsis como forma de presentación de ENI.
- Los menores de 5 años vacunados con la VCN_7 tienen mayor riesgo de enfermedad por serotipo 19A que los no vacunados.
- La evolución fatal está asociada en pacientes mayores de 4 años con presentar ENI por serotipo 3 y con la sepsis como forma clínica.
- La presencia de factores de riesgo es mayor en pacientes con enfermedad por serotipo 8 y en los que presentan neumonía o sepsis.

ANEXO 1



**VOLANTE DE SOLICITUD DE TIPADO DE
STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE**
Laboratorio Regional de Salud Pública
Unidad de Microbiología Clínica

Datos del Solicitante

Área de Salud _____

Dr. (Nombre, Apellidos y Nº de Colegiado)
_____Centro solicitante:
_____Dirección

Localidad _____ Firma

Teléfono _____ Fax _____ a

Fecha de Toma Muestras ____/____/____

Fecha de Aislamiento ____/____/____

Nº de Laboratorio Emisor**Nº de Laboratorio Receptor
(a rellenar por LRSP)****Muestra Original**

Hemocultivo •

Líquido Cefalorraquídeo •

Líquido Pleural •

Otros •

Especificar _____
_____**Datos del Paciente****C.I.P.A.:** _____

Nº Historia Clínica _____

Nombre _____

Apellidos _____

Fecha Nacimiento ____/____/____ Edad ____ Sexo ____

Fecha de inicio de sintomatología ____/____/____

Tipo de Infección

Neumonía •

Bacteriemia sin neumonía •

Meningitis •

Otros •

Especificar _____

Las cepas se remitirán en agar-sangre o agar-chocolate (pases frescos, en placas incubadas máximo 24 horas)

ANEXO 2

FORMULARIO DE NOTIFICACIÓN DE CASO DE ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA INVASORA
--

DATOS DEL ENFERMO

Apellidos: _____	
Nombre: _____	
Domicilio: _____	Nº: _____
Piso: _____ Teléfono: _____	
Municipio: _____	Código postal: _____ Área: _____
Distrito: _____ Zona Básica: _____	
Sexo: Hombre <input type="checkbox"/> Mujer <input type="checkbox"/>	Fecha de nacimiento: ___/___/_____ Edad: _____
Meses <input type="checkbox"/> Años <input type="checkbox"/>	
País de nacimiento: España <input type="checkbox"/> Otros <input type="checkbox"/> Especificar: _____	Año de llegada a España: _____
Pertenencia a grupos sociales desfavorecidos (especificar): _____	

CLASIFICACIÓN EPIDEMIOLÓGICA

Clasificación de caso: Esporádico <input type="checkbox"/>	Agrupación de casos <input type="checkbox"/>	Asociado <input type="checkbox"/>
Tipo de caso asociado: Primario <input type="checkbox"/>	Coprimario* <input type="checkbox"/>	Secundario* <input type="checkbox"/>
*(especificar filiación)		del caso
primario) _____		

DATOS CLÍNICOS

Fecha de inicio de síntomas ___/___/___	Ingreso en hospital: Sí <input type="checkbox"/>
No <input type="checkbox"/>	
Fecha de hospitalización: ___/___/___	Centro Hospitalario: _____
Forma de presentación de la enfermedad:	
Sepsis <input type="checkbox"/> Meningitis <input type="checkbox"/> Meningitis+Sepsis <input type="checkbox"/> Bacteriemia <input type="checkbox"/>	
Artritis <input type="checkbox"/>	
Neumonía <input type="checkbox"/> Peritonitis <input type="checkbox"/> Otras <input type="checkbox"/>	
Especificar _____	
Evolución: Curación <input type="checkbox"/>	Fecha de alta: ___/___/___
Secuelas (al alta) <input type="checkbox"/>	Especificar _____
Fallecimiento <input type="checkbox"/>	Fecha fallecimiento: ___/___/___
Desconocida <input type="checkbox"/>	
¿Ha recibido tratamiento antibiótico previo al ingreso? Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No consta <input type="checkbox"/>	
Antecedentes patológicos de interés: Inmunodeficiencia <input type="checkbox"/>	Traumatismo craneal <input type="checkbox"/>
Cirugía craneal <input type="checkbox"/>	Fístula LCR <input type="checkbox"/> Patología cardíaca <input type="checkbox"/>
Patología respiratoria <input type="checkbox"/>	Patología hepática <input type="checkbox"/>
Patología renal <input type="checkbox"/> Esplenectomía <input type="checkbox"/>	Otros <input type="checkbox"/>
Especificar _____	

DATOS DE LABORATORIO

Tipo de caso: Probable <input type="checkbox"/>	Confirmado <input type="checkbox"/>
---	-------------------------------------

Serogrupo/serotipo: _____

Técnica diagnóstica: Aislamiento Detección de antígeno PCR

Otras Especificar _____

Tipo de muestra: LCR Sangre LCR y sangre

Líquido pleural

Líquido articular Líquido peritoneal Otras Especificar _____

Estudio de sensibilidad a antibióticos: Sí No No consta

Resistencia a: Penicilina Eritromicina Levofloxacino

Otros antibióticos Especificar _____

ESTADO VACUNAL

Vacunación antineumocócica: Sí No No consta

Tipo de vacuna antineumocócica: V. polisacárido V. conjugada heptavalente

Otras vacunas antineumocócicas Especificar _____

Dosis de vacuna de polisacárido: ____ Fecha última dosis: ____/____/____

Lote: _____

Dosis de vacuna conjugada: ____ Fecha última dosis: ____/____/____

Lote: _____

¿Correctamente vacunado?: Sí No No consta

DATOS DEL COLECTIVO

Colectivo: Sí No No consta

Tipo de colectivo: Escolar Laboral Otros Especificar: _____

Nombre _____ del _____ colectivo: _____

Municipio: _____ Área: _____

Distrito _____ Zona básica _____

Información al colectivo: Sí No No consta

DATOS DEL NOTIFICADOR

Nombre: _____

Centro _____ de _____ trabajo: _____

_____ Teléfono: _____

Municipio: _____ Área: _____

Distrito: _____

Fecha de notificación: ____/____/____ Semana: _____

OBSERVACIONES:

BIBLIOGRAFÍA

1. WHO. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine WHO position paper. Weekly Epidemiological Record 2008; Vol. 83, nº 42: 373-84. <http://www.who.int/wer>
2. 2-Pebody RG, Hellenbrand W, D'Ancona F, Ruutu P on behalf of the [European Union funded Pnc-EURO contributing group](#). Pneumococcal disease surveillance in Europe. [Euro Surveill](#) 2006; 11(9):171-8.
3. Ghaffar F, Friedland IR and Mccracken GH. Dynamics of nasopharyngeal colonization by *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatr Infect Dis* 1999; 18:638-46.
4. Gray BM, Converse GM and Dillon HC. Epidemiologic studies of *Streptococcus pneumoniae* in infants: acquisition, carriage, and infection during the first 24 months of life. *J Infect Dis* 1980; 142:923-33.
5. Manual para el control de las enfermedades transmisibles. David L. Heymann, editor. Decimotava edición. Washington, D.C.: OPS, 2005.
6. Musher DM. *Streptococcus pneumoniae*. En Enfermedades infecciosas. Principios y práctica. Mandell, Douglas y Bennett. Elsevier España SA, 6ª ed. Madrid, 2006.
7. Infecciones que causan meningitis. Comunidad de Madrid, 2006. Sección de Enfermedades Transmisibles. Servicio de Epidemiología. Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid. 2007; vol.13, nº2:15-46.
8. Vacunación en Adultos. Recomendaciones. Subdirección General de Promoción de la Salud y Epidemiología. Ministerio de Sanidad y Consumo 2005.
9. Ficha técnica de Prevenar ®
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Prevenar/H-323-PI-es.pdf>
10. Grupo de Estudio "ad hoc". Vacuna Neumococo Conjugada. Recomendaciones de Salud Pública. Dirección General de Salud Pública. Ministerio de Sanidad y Consumo 2001.
11. Servicio de Prevención de la Enfermedad y Servicio de Epidemiología. Calendario de vacunación infantil 2006. Calendarios acelerados. Consejería de Sanidad. Comunidad de Madrid. Mayo 2007.
12. Ficha técnica Prevenar 13 ®
<http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Prevenar13/emea-combined-h1104es.pdf>
13. Sanz JC, Wilhelmi I, Méndez N, Fenoll A. Evaluación de una técnica de aglutinación por látex para el serotipado de *Streptococcus pneumoniae*. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* (en prensa).
14. Direcció General de Salut Pública. Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat. Área de Epidemiología. Informes epidemiológicos. Enfermedad neumocócica invasora. Informe 2008.
http://www.sp.san.gva.es/DgspPortal/docs/Inf_Enf_Neumo_Inv_2008.pdf
15. Fenoll A, Granizo JJ, Aguilar L, Jiménez MJ, Aragoneses-Fenoll L, Tarrago D et al. Trends of serotypes included in the 7-valent conjugate vaccine among invasive pneumococci in Spain over the last 29 years (1979-2007). 26th Annual meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, 2008.
16. Fenoll A, Granizo JJ, Aguilar L, Jiménez MJ, Aragoneses-Fenoll L, Méndez C et al. Prevalence of vaccine serotypes (7-valent conjugate vaccine) and penicilin/erythromycin non-susceptibility among Spanish paediatric *S. Pneumoniae* invasive isolates (2000-2007). 6th International Symposium on Pneumococci & Pneumococcal Diseases, 2008.
17. Isaacman DJ, et al. Burden of invasive pneumococcal disease and serotype distribution among *Streptococcus pneumoniae* isolates in young children in Europe: impact of the

- 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and considerations for future conjugate vaccines. *Int J Infect Dis* (2009) (en prensa).
18. Ardanuy C, Fenoll A, Rolo D, Tarrago D, Calatayud L, Linares J. Caracterización de un brotes de enfermedad neumocócica invasiva (ENI) en 2005 causada por neumococo del serotipo 5 en Barcelona, España. ICAAC 2008, Abstract C2-246.
 19. Informe de la enfermedad neumocócica invasora en la Comunidad de Madrid, año 2008.
 20. Informe de la enfermedad neumocócica invasora en la Comunidad de Madrid, año 2007. *Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid*. 2008; vol. 14, nº 9.
 21. Enfermedad Invasiva por *Streptococcus pneumoniae* en menores de 5 años. Comunidad de Madrid, 2003. Sección de Enfermedades Transmisibles. Servicio de Epidemiología. *Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid*. 2004; vol.10, nº5:13-35.
 22. Grijalva CG, Nuorti JP, Arbogast PG, Martin SW, Edwards KM, Griffin MR. Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunisation with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-series analysis. *Lancet* 2007 7; 369(9568):1179-86.
 23. 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 (18):1737-46.
 24. [Muñoz-Almagro C](#), [Jordan I](#), [Gene A](#), [Latorre C](#), [García-García JJ](#), [Pallares R](#). Emergence of invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes in the era of 7-valent conjugate vaccine. [Clin Infect Dis](#). 2008 15; 46(2):174-82
 25. Hicks LA, Harrison LH, Flannery B, Hadler JL, Schaffner W, Craig AS et al. Incidence of pneumococcal disease due to non-pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) serotypes in the United States during the era of widespread PCV7 vaccination, 1998-2004. *J Infect Dis*. 2007 1; 196(9):1346-54.
 26. Singleton RJ, Hennessy TW, Bulkow LR, Hammitt LL, Zulz T, Hurlburt DA et al. Invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes among Alaska native children with high levels of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine coverage. *JAMA* 2007 25; 297(16):1784-92
 27. Beall B, McEllistrem MC, Gertz RE Jr, Wedel S, Boxrud DJ, Gonzalez AL et al; Active Bacterial Core Surveillance Team. Pre- and postvaccination clonal compositions of invasive pneumococcal serotypes for isolates collected in the United States in 1999, 2001, and 2002. *J Clin Microbiol* 2006; 44(3):999-1017.
 28. 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 1; 41(1):21-9.
 29. 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(3 Pt 1):443-9.
 30. Ardanuy C, Tubau F, Pallares R, Calatayud L, Domínguez MA, Rolo D, Grau I, Martín R, Linares J. Epidemiology of invasive pneumococcal disease among adult patients in Barcelona before and after pediatric 7-valent pneumococcal conjugate vaccine introduction, 1997-2007. *Clin Infect Dis*. 2009 Jan 1;48(1):57-64
 31. Salleras L. La emergencia de serotipos no vacunales en la enfermedad neumocócica: un probable origen multifactorial. *Vacunas*. 2008; 9 Supl 1:3-11.

32. Barricarte A, Castilla J, Gil-Setas A, Torroba L, Navarro-Alonso JA, Irisarri F et al. Effectiveness of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine: a population-based case-control study. *Clin Infect Dis.* 2007 1; 44(11):1436-41.
33. [Vestheim DF](#), [Løvoll O](#), [Aaberge IS](#), [Caugant DA](#), [Høyby EA](#), [Bakke H](#) et al. Effectiveness of a 2+1 dose schedule pneumococcal conjugate vaccination programme on invasive pneumococcal disease among children in Norway. *Vaccine* 2008 19;26(26):3277-81.
34. Oosterhuis-Kafeja F, Beutels P, Van Damme P. Immunogenicity, efficacy, safety and effectiveness of pneumococcal conjugate vaccines (1998-2006). *Vaccine* 2007 8; 25(12):2194-212.
35. Whitney CG, Pilishvili T, Farley MM, Schaffner W, Craig AS, Lynfield R et al. Effectiveness of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease: a matched case-control study. *Lancet* 2006 28; 368(9546):1495-502.
36. Rückinger S et al. Association of Serotype of Streptococcus pneumoniae With Risk of Severe and Fatal Outcome. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28: 118–122
37. Jansen AG et al. Invasive pneumococcal disease among adults: associations among serotypes, disease characteristics, and outcome. *Clin Infect Dis.* 2009 Jul 15;49(2):e23-9.
38. Harboe ZB et al. Pneumococcal serotypes and mortality following invasive pneumococcal disease: a population-based cohort study. *PLoS Med.* 2009 May 26;6(5):e1000081. Epub 2009 May 26.
39. Luján M et al. Influence of pneumococcal serotype group on outcome in adults with bacteremic pneumonia. *Eur Respir J.* 2010
40. Kyaw MH, Clarke S, Jones IG, Campbell H. Incidence of invasive pneumococcal disease in Scotland, 1988-99. *Epidemiol Infect.* 2002; 128(2):139-47.
41. Kaplan SL et al. Serotype 19A Is the Most Common Serotype Causing Invasive Pneumococcal Infections in Children. *Pediatrics.* 2010; 125 (3):429-36
42. Romney MG et al. Large community outbreak of streptococcus pneumoniae serotype 5 invasive infection in an impoverished, urban population. *Clinical Infectious Diseases* 2008; 47:768–74