

**INFORME:****ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA INVASORA,
COMUNIDAD DE MADRID, EDO 2012****ÍNDICE**

Resumen.....	4
1. Introducción	5
2. Material y métodos	7
3. Resultados	
3.1. Clasificación de los casos y fuentes de notificación	8
3.2. Incidencia por edad y sexo.....	9
3.3. Forma de presentación clínica de la enfermedad.....	10
3.4. Vacunación antineumocócica	12
3.5. Antecedentes patológicos.....	12
3.6. Distribución de serotipos	13
3.7. Sensibilidad antibiótica.....	15
3.8. Evolución clínica	15
3.9. Patrón estacional.....	16
4. Discusión y conclusiones	17
5. Recomendaciones	19
Anexo 1.....	20
Anexo 2.....	21
Anexo 3.....	22
Bibliografía	23

RESUMEN

Introducción

La vacuna conjugada neumocócica 7-valente (VCN7) se comercializó en España en 2001 y en noviembre de 2006 se incluyó en el calendario de vacunaciones sistemáticas infantiles de la Comunidad de Madrid, recomendándose en los niños nacidos a partir del 1 de noviembre de 2004. En junio de 2010 la VCN7 fue sustituida por la vacuna conjugada 13-valente (VCN13), que en julio de 2012 se excluyó del calendario vacunal por razones presupuestarias, manteniéndose para grupos de riesgo. La vacuna antineumocócica de polisacárido capsular (VPN23) se recomienda en mayores de 59 años y en personas pertenecientes a grupos de riesgo. 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 estimar la incidencia y describir las características epidemiológicas de los casos de ENI registrados en la Comunidad de Madrid en el año 2012.

Métodos

Se consideran casos de ENI aquellos en los que se identifica *S. pneumoniae* en una muestra de un sitio normalmente estéril. Se analizan los casos registrados en el sistema EDO, residentes en la Comunidad de Madrid y que iniciaron síntomas durante el año 2012. El serotipado y estudio de resistencias antibióticas de las cepas de *S. pneumoniae* aisladas en los diferentes hospitales se realiza de manera centralizada en el Laboratorio Regional de Salud Pública. Para el cálculo de la incidencia se utilizan como denominadores los datos del padrón continuo de habitantes a 1 de enero de 2012.

Resultados

En el año 2012 se registraron 429 casos de ENI en la Comunidad de Madrid (58,7% hombres, 14,5% menores de 5 años y 49,9% mayores de 59 años). La incidencia global fue de 6,60 casos por 100.000 habitantes, siendo los grupos de edad con mayor incidencia los menores de 5 años (16,86) y los mayores de 59 años (16,11). La forma de presentación más frecuente fue la neumonía (45,2%), seguida de la sepsis (19,8%). El 60,1% de los pacientes presentaban antecedentes patológicos considerados factores de riesgo de enfermedad neumocócica, de los que el 48,2% habían recibido vacunación antineumocócica. La letalidad global fue del 16,1%, siendo más elevada en los mayores de 59 años (24,3%), en los pacientes con antecedentes patológicos (22,1%) y en la forma clínica de sepsis (35,3%).

Se dispone de serotipado en el 79,3% de los casos. Los serotipos más frecuentes fueron 8, 3, 19A, 1 y 11A. Los serotipos incluidos en la VCN13 fueron responsables del 34,4% de los casos en población general y del 28,8% en los niños de la cohorte de vacunación. Los serotipos incluidos en la VPN23 causaron el 71,2% de los casos en población general y el 69,5% en los mayores de 59 años. La proporción de casos debidos a cepas con sensibilidad reducida a penicilina fue del 1,5% y con resistencia a eritromicina del 23,7%.

Conclusiones

La ENI afecta preferentemente a los varones, a las edades extremas de la vida y a los pacientes con patología de base, y presenta una elevada letalidad (especialmente en los pacientes de mayor edad). Es necesario recordar la importancia de vacunar a los pacientes pertenecientes a grupos de riesgo, ya que menos de la mitad habían recibido vacuna antineumocócica. Es fundamental una vigilancia epidemiológica continua de la ENI con una recogida sistemática de datos clínico-epidemiológicos y de laboratorio para poder valorar adecuadamente la evolución de la incidencia y el impacto de la vacunación.

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: 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 hematogena. La neumonía neumocócica puede originarse por diseminación directa o hematogena. La vigilancia epidemiológica suele centrarse en las denominadas formas invasoras (producidas por diseminación hematogena) 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 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 presentan en los menores de 2 años y en los mayores de 65 años. La letalidad en Europa en 2006 osciló según países entre 6,5% y 20%². La letalidad es superior 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 neumococo 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 modo de transmisión es por diseminación de gotitas, por contacto bucal directo o de manera indirecta por objetos recién contaminados con secreciones respiratorias. La afectación 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; pero un número limitado de serotipos causa la mayoría de los casos de enfermedad invasiva en todo el mundo⁷.

La penicilina ha sido el tratamiento de elección de la infección neumocócica durante el último medio siglo, pero en las últimas décadas se ha observado en todo el mundo una resistencia creciente de neumococo a este antibiótico. Según el informe del European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)⁸, España en el año 2011 presentó una proporción de aislamientos no-susceptibles a penicilina de un 30% y no-susceptibles a eritromicina de un 25%, situándose entre los países con más elevada resistencia. Además en el período 2008-2011 se observó un incremento en la no susceptibilidad dual a penicilina y eritromicina.

En la actualidad se dispone de dos tipos de vacunas frente a neumococo. Una vacuna de polisacáridos capsulares de los 23 serotipos (VPN23) que causan infección neumocócica

con mayor frecuencia, que en España desde 2001 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, transplante de órganos asociados con inmunosupresión)⁹.

En la Comunidad de Madrid en el año 2005 se incluyó la VPN23 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. La cobertura acumulada de esta vacuna en mayores de 59 años en el año 2011 fue del 70,98%¹⁰.

En España en el año 2001 se comercializó una vacuna neumocócica conjugada heptavalente (VCN7), indicada desde los 2 meses hasta los 5 años de edad¹¹. A nivel nacional las autoridades sanitarias recomendaron 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 VIH¹².

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda la inclusión de las vacunas conjugadas en los programas de inmunización infantil de todo el mundo, especialmente en los países con una alta mortalidad infantil¹³.

En noviembre de 2006 la Comunidad de Madrid incluyó la VCN7 en el calendario de vacunaciones sistemáticas infantiles con dosis a los 2, 4, 6 y 18 meses de edad (Orden 1869/2006, de 10 de octubre). 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 a partir del 1 de noviembre de 2004¹⁴.

Además, para reforzar la vigilancia de la enfermedad, en febrero de 2007 en la Comunidad de Madrid se incluyó toda la enfermedad neumocócica invasora como enfermedad de declaración obligatoria (EDO) (Orden 74/2007, de 22 de enero) y se montó la técnica de serotipado de neumococo en el Laboratorio Regional de Salud Pública.

En marzo de 2009 se comercializó una vacuna neumocócica conjugada frente a 10 serotipos (VCN10) y en junio de 2010 se comercializó una vacuna neumocócica conjugada frente a 13 serotipos (VCN13)¹⁵ que sustituyó a la VCN7 utilizada en la Comunidad de Madrid hasta entonces, con una pauta de dosis a los 2, 4 y 15 meses de edad. La cobertura de esta vacuna en el año 2011 fue de un 99,8%¹⁶. En julio de 2012 se excluyó la VCN13 del calendario de vacunaciones sistemáticas infantiles por razones presupuestarias, manteniéndose para grupos de riesgo.

El objetivo del presente informe es estimar la incidencia y describir las características clínicas, epidemiológicas y de laboratorio de los casos de ENI registrados en el sistema EDO en el año 2012.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

Definición de caso

Se considera caso de ENI aquel producido por diseminación hematogena del patógeno ocasionando diferentes síndromes clínicos, con aislamiento o detección de ADN de *S. pneumoniae* (caso confirmado), o bien detección de antígeno (caso probable), requiriéndose en todos los casos que la muestra proceda de sitios normalmente estériles (anexo 1). 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 recibe las cepas de *S. pneumoniae* aisladas en los laboratorios de microbiología de los hospitales públicos y privados de la Comunidad de Madrid (anexo 2). Para la identificación del serotipo se utilizan 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)¹⁷. Para el estudio de resistencia a antibióticos se utilizó la técnica de E-test de acuerdo con los criterios del Clinical and Laboratory Standards Institut¹⁸

Población de estudio

Se analizaron los casos de ENI registrados en el sistema EDO, residentes en la Comunidad de Madrid y que iniciaron síntomas en 2012.

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, datos de laboratorio, estado vacunal y otros (anexo 3).

La población diana de la vacunación sistemática con vacuna conjugada son los niños nacidos entre el 1 de noviembre de 2004 y el 30 de junio de 2012. Puesto que la vacuna estaba disponible desde 2001 y era recomendada por los pediatras, muchos niños se vacunaron con anterioridad. Igualmente como sigue recomendada por los pediatras, aunque desde julio de 2012 no se encuentra en calendario, los niños pueden seguir recibéndola.

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).

Los antecedentes patológicos considerados fueron: inmunodeficiencia, traumatismo o cirugía craneal, fístula de líquido cefalorraquídeo, esplenectomía, patología hepática, patología cardíaca, patología renal, patología respiratoria y otros (cáncer, VIH, diabetes mellitus, alcoholismo, etc). En caso de coexistencia de varios se asignó el primero de la anterior lista citada.

La información sobre el estado vacunal se completa a partir del Registro de Vacunas de la Comunidad de Madrid. La pauta vacunal de vacuna antineumocócica conjugada varía en

función de la edad de inicio de la vacunación. Se considera **fracaso vacunal de vacuna antineumocócica conjugada** cuando se presenta ENI debida a un serotipo incluido en la vacuna 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).

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

Vacuna	Serotipos incluidos
Conjugada heptavalente (VCN7)	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F
Conjugada decavalente (VCN10)	Los incluidos en la VCN7 más: 1, 5 y 7F
Conjugada trecevalente (VCN13)	Los incluidos en la VCN10 más: 3, 6A y 19A
Polisacárida 23-valente (VPN23)	Los incluidos en la VCN10 más: 2, 3, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 19A, 20, 22F y 33F

Análisis

Se calculan tasas de incidencia por 100.000 habitantes globales y específicas por grupos de edad y forma clínica de presentación. Se determina la letalidad global, por grupo de edad y forma clínica. Como población de referencia se utiliza el Padrón continuo de habitantes de la Comunidad de Madrid a 1 de enero de 2012.

3. RESULTADOS

3.1 Clasificación de los casos y fuentes de notificación

En la Comunidad de Madrid se han registrado 429 casos de ENI con inicio de síntomas en el año 2012. Del total de casos registrados, 417 fueron confirmados (97,2 %) y 12 probables (2,8%). La mayoría de los casos se identificaron mediante aislamiento en sangre (tabla 1).

Tabla 1.- Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid, 2012
Clasificación del caso: Técnica y tipo de muestra

Clasificación	Técnica	Tipo de muestra	n	%		
CONFIRMADO	Aislamiento	Sangre	354	82,5		
		LCR	25	5,8		
		LCR y sangre	16	3,7		
		Líquido pleural	11	2,6		
		Líquido peritoneal	5	1,2		
		Líquido articular	1	0,2		
	PCR	LCR	3	0,6		
		Líquido pleural	2	0,4		
		PROBABLE	Detección de antígeno	Líquido pleural	8	1,8
				Sangre	2	0,4
Total		LCR	2	0,4		
			429	100,0		

La notificación de los casos de ENI procedió de los laboratorios de microbiología en el 56,9% de los casos, del nivel clínico-asistencial en el 41,8% y por otras fuentes en el resto.

3.2 Incidencia por edad y sexo

Los 429 casos de ENI registrados en el año 2012 suponen una incidencia de 6,60 casos por 100.000 habitantes. El 58,7% de los casos eran varones, con una incidencia superior en varones que en mujeres (RR=1,53 IC95% 1,26-1,86) (tabla 2).

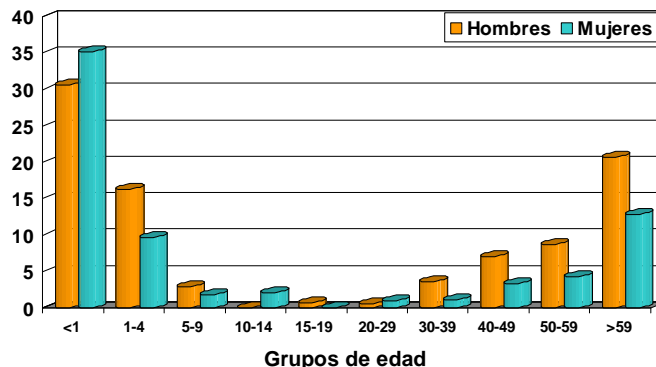
La media de edad de los casos ha sido de 54 años (DE= 28,8). El 17,0% eran menores de 15 años y el 49,9% eran mayores de 59 años. La mayor incidencia se presenta en los menores de 1 año (32,86), los mayores de 59 años (16,11) y el grupo de edad de 1 a 4 años (13,10) (tabla 2). La incidencia en hombres fue superior a la de las mujeres en la mayoría de los grupos de edad (figura 1).

**Tabla 2.- Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid, 2012
Incidencia y letalidad por grupos de edad**

GRUPOS DE EDAD	Casos	%	Tasas	Fallecidos	Letalidad
< 1	23	5,4	32,86	1	4,3
1 a 4	39	9,1	13,10	1	2,6
5 a 9	8	1,9	2,35	0	0,0
10 a 14	3	0,7	1,00	0	0,0
15 a 19	1	0,2	0,34	0	0,0
20 a 29	6	1,4	0,75	0	0,0
30 a 39	29	6,8	2,40	1	3,4
40 a 49	55	12,8	5,16	9	16,4
50 a 59	51	11,9	6,37	5	9,8
> 59	214	49,9	16,11	52	24,3
Total	429	100,0	6,60	69	16,1
OTROS GRUPOS DE EDAD					
< 2	41	9,6	28,57	2	4,9
< 5	62	14,5	16,86	2	3,2
>64	189	44,1	18,95	51	27,0
SEXO					
Hombres	252	58,7	8,05	32	12,7
Mujeres	177	41,3	5,25	22	12,4

Fig. 1.-Enfermedad neumocócica invasora
Comunidad de Madrid, año 2012
Incidencia por sexo y grupos de edad

Tasas por 100.000 habitantes



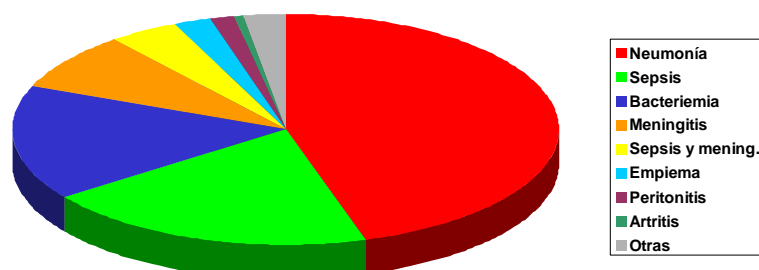
3.3 Forma de presentación clínica de la enfermedad

La principal forma clínica de presentación fue la neumonía (45,2%), seguida de la sepsis (19,8%) y la bacteriemia sin foco (16,1%). La incidencia de neumonía fue de 2,99 casos por 100.000, la de sepsis de 1,31, la de bacteriemia de 1,06 y la de meningitis (con o sin sepsis) de 0,80 casos por 100.000 (tabla 3 y figura 2).

Tabla 3.- Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid, 2012
Formas clínicas de presentación

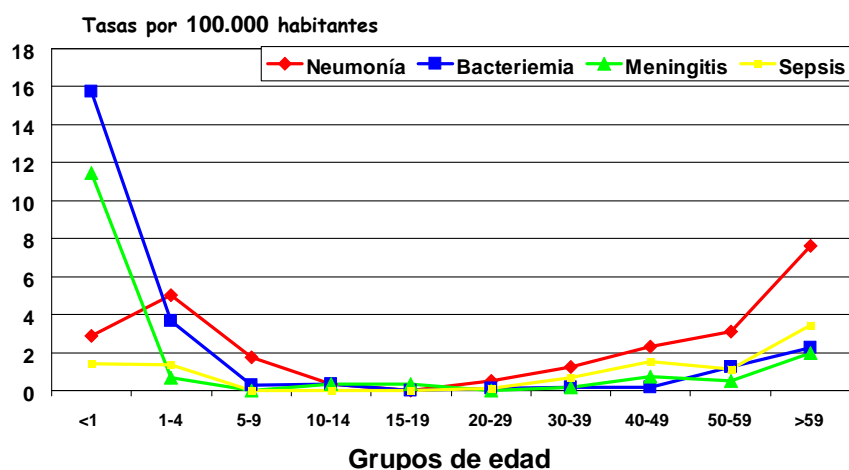
Formas clínicas	Casos	%	Tasas	Fallecidos	Letalidad
Neumonía	194	45,2	2,99	19	9,8
Sepsis	85	19,8	1,31	30	35,3
Bacteriemia	69	16,1	1,06	11	15,9
Meningitis	35	8,2	0,54	2	5,7
Meningitis y sepsis	17	4,0	0,26	4	23,5
Empiema	10	2,3	0,15	1	10,0
Peritonitis	6	1,4	0,09	1	16,7
Artritis	2	0,5	0,03	0	0,0
Otras	11	2,6	0,17	1	9,1

Fig.2.- Enfermedad neumocócica invasora
Comunidad de Madrid, año 2012
Distribución por formas clínicas



La incidencia de las principales formas clínicas de presentación de la enfermedad, por grupos de edad, se muestra en la figura 3. La neumonía afecta fundamentalmente a los mayores de 59 años (7,61 casos por 100.000) y el grupo de 1 a 4 años (5,04). La sepsis a los mayores de 59 años (3,46) y a los menores de 1 año (1,43). La bacteriemia sin foco muestra las mayores tasas en los menores de 1 año (15,72 casos por 100.000) y el grupo de edad de 1 a 4 años (3,69). La meningitis (con o sin sepsis) afecta preferentemente a los menores de 1 año (11,43 casos por 100.000) y a los mayores de 59 años (1,96). La mayor incidencia de empiema se presenta en el grupo de edad de 1 a 4 años (0,67 casos por 100.000) y la de peritonitis en el de 50 a 59 años (0,37).

Fig. 3.-Enfermedad neumocócica invasora
Comunidad de Madrid, año 2012
Incidencia por grupos de edad y forma clínica



3.4 Vacunación antineumocócica

3.4.1 Vacuna antineumocócica conjugada

Se han registrado 66 casos de ENI en los niños pertenecientes a la cohorte en la que se ha recomendado la vacunación sistemática con vacuna antineumocócica conjugada (nacidos entre el 1 de noviembre de 2004 y el 30 de junio de 2012). Se dispone de información sobre el estado vacunal en 64 casos (97,0%). De ellos 63 habían recibido alguna dosis de vacuna (98,4%) y uno no estaba vacunado (ya que era menor de 2 meses).

Se dispone de información sobre el serotipo causante de la enfermedad en el 81,8% de los casos. Entre los pacientes que habían recibido al menos una dosis de vacuna la proporción de casos debidos a serotipos incluidos en la VCN7 fue del 1,9% y la de serotipos incluidos en la VCN13 del 35,8%. Teniendo en cuenta los pacientes que presentaban una primovacunación completa, se registraron 6 fallos vacunales de VCN13. Los serotipos identificados en estos casos han sido el serotipo 1 (1 caso), 19F (1 caso) y 19A (4 casos). Dos de estos pacientes presentaban antecedentes patológicos y uno de ellos falleció.

3.4.2 Vacuna antineumocócica de polisacárido capsular

En el año 2012 se han registrado 214 casos en los mayores de 59 años, grupo de edad en el que se recomienda la vacunación con vacuna de polisacárido capsular. Se dispone de información sobre el estado vacunal en el 81,3% de los casos, de los que el 76,7% había recibido VPN23 (132 casos).

Entre los pacientes vacunados se dispone de información sobre el serotipo en el 78,8% (104 casos) y se han detectado 74 casos producidos por serotipos incluidos en la VPN23; siendo los serotipos 3 (11,5%) y 19A (10,6%) los más frecuentes. El 76,5% de los pacientes vacunados presentaban algún factor de riesgo para la enfermedad diferente a la edad.

En los mayores de 59 años la proporción de casos debidos a serotipos incluidos en la VPN23 ha sido de un 63,5% en vacunados y de un 85,3% en no vacunados (RR=0,74 IC95% 0,61-0,91); siendo la proporción de casos debidos a serotipos incluidos en la VPN23 y no en las vacunas conjugadas de un 27,9% en vacunados y de un 44,1% en no vacunados (RR=0,63 IC95% 0,39-1,03).

3.5 Antecedentes patológicos

En 258 casos (60,1%) se registró algún antecedente patológico que podría considerarse un factor de riesgo para la enfermedad neumocócica. La presencia de antecedentes patológicos fue mayor en hombres que en mujeres (65,5% vs. 52,5%) y aumentó con la edad (figura 4). En el grupo de edad de 15 a 19 años sólo hay un paciente y presentaba antecedentes patológicos.

De los antecedentes patológicos el más frecuente fue la inmunodeficiencia (13,3%), seguida de la patología cardíaca (12,4%), la patología respiratoria (11,4%) y la patología hepática (6,8%) (tabla 4).

El 48,4% de los casos con antecedentes patológicos habían recibido vacunación antineumocócica. El 93,6% de dichos pacientes habían recibido VPN23 y el resto habían recibido vacuna conjugada.

La letalidad de los pacientes con antecedentes patológicos fue del 22,1%, siendo del 7% para los pacientes sin antecedentes patológicos.

Fig. 4.-Enfermedad neumocócica invasora
Comunidad de Madrid, año 2012
Antecedentes patológicos por grupos de edad

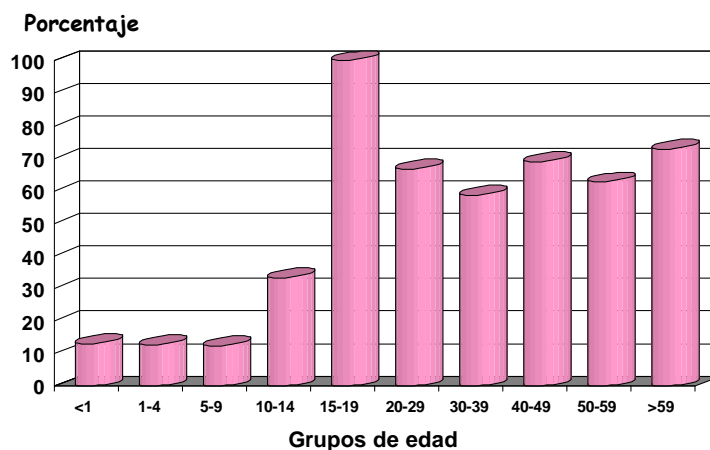


Tabla 4.- Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid, 2012
Antecedentes patológicos

Antecedentes patológicos	Casos	%
Inmunodeficiencia	57	13,3
Patología cardíaca	53	12,4
Patología respiratoria	49	11,4
Patología hepática	29	6,8
Patología renal	16	3,7
Esplenectomía	4	0,9
Fístula de LCR	1	0,2
Traumatismo o cirugía craneal	3	0,7
Otros	46	10,7
Total	258	60,1

3.6 Distribución de serotipos

De los 429 casos de ENI registrados en el año 2012, se dispone de información sobre el serotipo de neumococo causante de la enfermedad en el 79,3% de ellos. En este año se han identificado más de 40 serotipos diferentes. Los serotipos más frecuentes en población general fueron el 8 (11,5%), 3 (8,8%), 19A (8,5%), 1 (8,2%) y 11A (6,2%) (figura 5). Este año no se ha identificado ningún caso por serotipo 5. La proporción de casos con serotipos incluidos en la VCN7 fue del 4,7%, en la VCN13 fue del 34,4% y en la VPN23 del 71,2%.

En la cohorte de recomendación de vacuna conjugada los serotipos más frecuentes fueron: 1 (16,7%), 22F (9,3%), 10A, 19A y 23B (7,4% respectivamente) (figura 6). La proporción de casos con serotipos incluidos en la VCN7 fue del 1,5% y en la VCN13 fue del 28,8%.

En mayores de 59 años los serotipos más frecuentes fueron el 3 (13,4%), 19A (9,1%), 11A (7,9%), 8 (6,7%) y 6C (6,1%) (figura 7). La proporción de casos con serotipos incluidos en la VCN7 fue del 5,5%, en la VCN13 fue del 34,1% y en la VPN23 del 69,5%.

En los pacientes que fallecieron los principales serotipos identificados fueron el serotipo 3 (14,0%), el serotipo 19A (10,5%), los serotipos 8, 9N y 31 (7,0% respectivamente).

Entre los serotipos identificados en más de 5 casos, la mayor letalidad se observa para el serotipo 31 (57,1%), el serotipo 9N (30,8%), el serotipo 3 (26,7%), el serotipo 15B (25,0%) y el serotipo 19A (20,7%).

Fig. 5.-Enfermedad neumocócica invasora
Comunidad de Madrid, año 2012
Distribución por serotipos

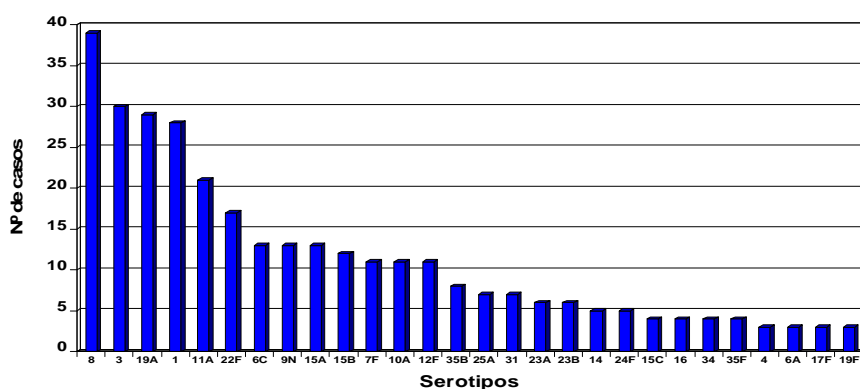


Fig. 6.-ENI en niños cohorte vacuna conjugada
Comunidad de Madrid, año 2012
Distribución por serotipos

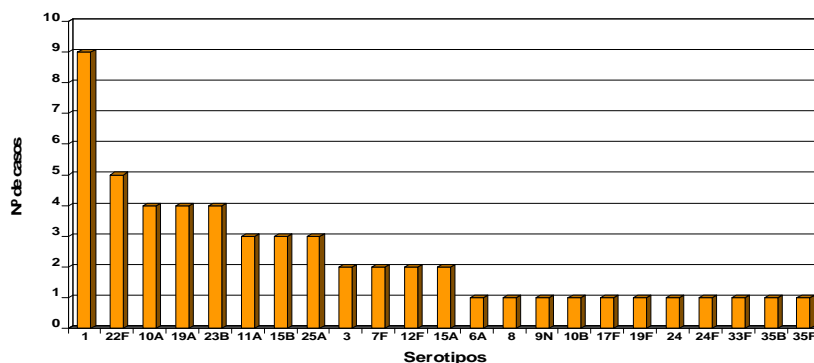
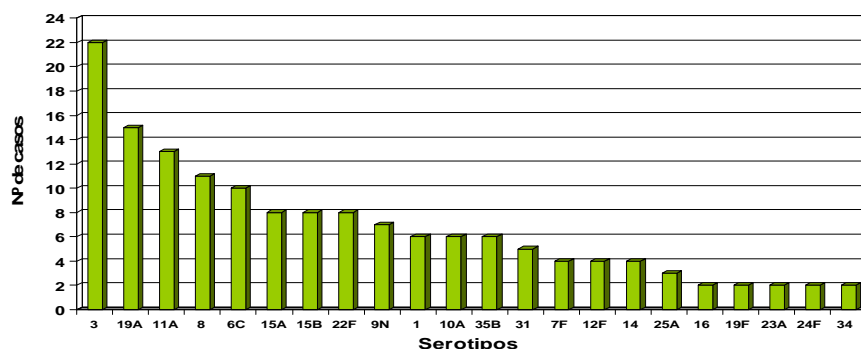


Fig. 7.-ENI en mayores de 59 años
Comunidad de Madrid, año 2012
Distribución por serotipos



3.7 Sensibilidad antibiótica

La sensibilidad antibiótica de las cepas de neumococo productoras de ENI en el año 2012 se muestra en la tabla 5. Un 23,7% de las cepas presentaron resistencia a eritromicina, un 6,1% a levofloxacina y un 0,9% a amoxicilina. Para el resto de antibióticos testados no se identificaron cepas resistentes. Se observó sensibilidad reducida a penicilina en un 1,5% de los casos.

Tabla 5.- Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid, 2012
Porcentaje de casos según la sensibilidad antibiótica

	PG	EM	CT	AC	LE	VA
Sensible	98,5	73,9	97,3	92,4	93,0	100,0
Intermedia (I)	1,5	2,4	2,7	6,7	0,9	0,0
Resistente (R)	0,0	23,7	0,0	0,9	6,1	0,0
Sensibilidad reducida (R+I)	1,5	26,1	2,7	7,6	7,0	0,0
Total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

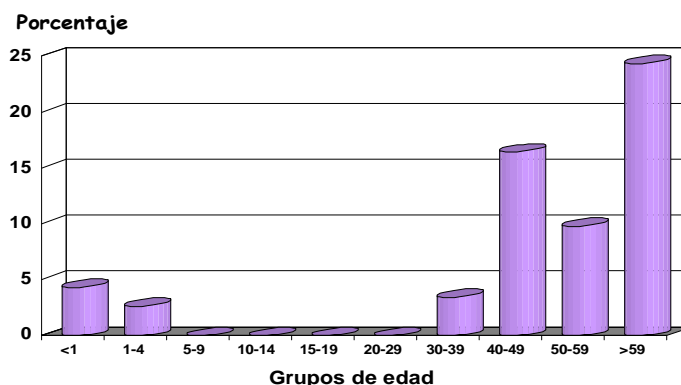
PG=penicilina, EM=eritromicina, CT=cefotaxima, AC=amoxicilina, LE=levofloxacina,VA=vancomicina

Para los serotipos incluidos es la VCN13 se observó una resistencia a eritromicina del 25,0% y una sensibilidad reducida a penicilina del 4,5%. El serotipo 19A presentó una resistencia a eritromicina del 75,0% y una sensibilidad reducida a penicilina del 3,6%. Entre los serotipos más prevalentes no incluidos en las vacunas conjugadas, el que ha mostrado una mayor resistencia ha sido el 11A con una resistencia a eritromicina del 22,2% y una sensibilidad reducida a penicilina del 5,6%.

3.8 Evolución clínica

Se registró el ingreso hospitalario en 384 casos (89,5%) y se dispuso de información sobre la evolución clínica en el 96,7% de los pacientes. En 69 pacientes se registró el fallecimiento, por lo que la letalidad global fue de un 16,1%, siendo superior en los mayores de 59 años (24,3%). Este año no se ha registrado ningún fallecimiento en los grupos de edad de 5 a 29 años (tabla 2 y figura 8).

Fig. 8.-Enfermedad neumocócica invasora
Comunidad de Madrid, año 2012
Letalidad por grupos de edad



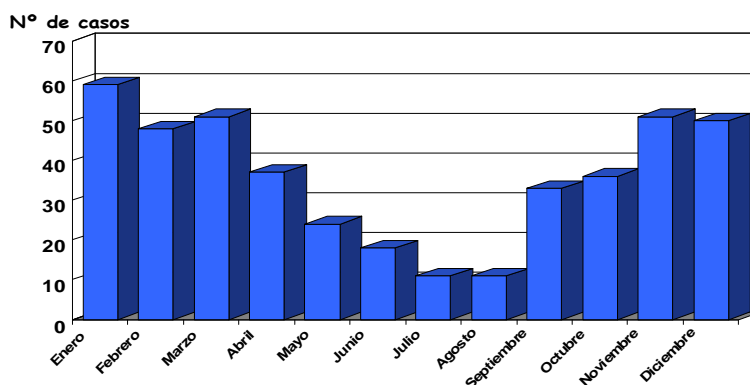
La letalidad por forma clínica de presentación se muestra en la tabla 3. La letalidad fue mayor en los casos de sepsis (35,3%) y más baja en los de meningitis (5,7%) y en los de neumonía (9,8%). La letalidad fue superior en los casos de ENI con algún antecedente patológico (22,1% vs 7,0%).

Se registraron 13 casos con secuelas al alta (3,0%). El 61,5% de los casos eran mujeres. El 38,5% eran menores de 15 años y el 46,2% eran mayores de 59 años. La meningitis con sepsis y la neumonía han sido las principales formas clínicas que han producido secuelas, siendo las secuelas registradas: hipoacusia, parálisis de cuerdas vocales, infarto cerebral, crisis comiciales, deterioro cognitivo, paquipleuritis y derrame pleural persistente.

3.9 Patrón estacional

En la figuras 9 se muestra la distribución mensual de los casos de ENI, observándose un patrón estacional en el que el mayor número de casos se registra de octubre a marzo.

Fig. 9.-Enfermedad neumocócica invasora
Comunidad de Madrid, año 2012
Patrón estacional



4. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La incidencia de ENI es muy variable tanto a nivel europeo^{2 19 20} como en otros países desarrollados^{21 22}. En España actualmente se dispone de datos homogéneos a nivel nacional de meningitis neumocócica, con una incidencia en 2010 de 0,78 por 100.000²³; cifra ligeramente inferior a la registrada en la Comunidad de Madrid en 2012 (0,80).

Según el último informe sobre vigilancia de ENI publicado en Europa con datos referentes al año 2010, la incidencia a nivel europeo fue de 5,22 casos por 100.000; siendo la incidencia para España en dicho año de 4,74 casos por 100.000 habitantes, aunque se aclara que no se trata de una cobertura nacional y que la incidencia será probablemente superior²⁰.

La incidencia de ENI en otras CCAA también muestra cifras muy dispares, siendo de 20,3 casos por 100.000 en Cataluña en 2009²⁴, de 11,3 en Galicia en 2010²⁵, de 11,2 en Navarra en 2012²⁶, de 7,7 en la Comunidad Valenciana en 2012²⁷, de 4,8 en Castilla y León en 2011²⁸, y de 2,67 en Andalucía en 2012²⁹. La incidencia de la Comunidad de Madrid en el año 2012 ha presentado un valor intermedio (6,06), si bien es cierto que hasta hace poco la Comunidad de Madrid era la única región de España en la que se incluía la vacuna antineumocócica conjugada en el calendario de vacunación infantil, lo que podría explicar en parte las diferencias observadas.

La comparabilidad de la incidencia de ENI entre diferentes áreas geográficas es limitada, dado que los criterios y la sensibilidad de los diferentes sistemas de vigilancia son variables^{2 19 30}. Sin embargo, la meningitis neumocócica presenta habitualmente valores más comparables. La incidencia registrada en la Comunidad de Madrid en 2012 se sitúa en un valor intermedio tanto de las registradas en Europa², como de las registradas en otras CCAA (0,4 en Castilla y León en 2011²⁸, 0,75 en Andalucía en 2012²⁹, 0,9 en Galicia en 2010²⁵, y 1,1 en la Comunidad Valenciana en 2012²⁷).

La letalidad global por ENI en la Comunidad de Madrid en 2012 (16,1%), así como la debida a meningitis con o sin sepsis (11,5%) se sitúan también en el rango de lo observado en distintos países europeos (6,5%-20% y 5,9%-18% respectivamente)². En los niños la situación es similar, con una letalidad por ENI en la Comunidad de Madrid en 2012 de 3,2% en menores de 5 años, inferior a la media europea para este grupo de edad (7,4%)¹⁹.

En el año 2012 en la Comunidad de Madrid no se ha registrado ningún caso de fallo vacunal de VCN7 en niños con primovacunación completa. Este hecho sugiere una elevada efectividad de la vacuna, como se muestra en otros estudios tanto en el ámbito nacional³¹ como en otros países^{32 33 34}. Respecto a la VCN13 este año se han registrado seis fallos vacunales en la Comunidad de Madrid, aunque ha disminuido la proporción de casos por serotipos incluidos en dicha vacuna tanto en la cohorte de recomendación de la vacunación (28,8% en 2012 y 63% en 2011) como en población general (34,4% en 2012 y 53,0% en 2011)³⁵.

En el grupo de edad de los mayores de 59 años, en los que en la Comunidad de Madrid se recomienda la vacunación con VPN23, este año se han registrado 66 casos por serotipos incluidos en dicha vacuna en pacientes vacunados. Sin embargo se ha observado un menor riesgo de enfermedad por dichos serotipos en los pacientes vacunados respecto a los no vacunados (RR=0,74), especialmente de enfermedad por los serotipos sólo incluidos en la VPN23 y no en las vacunas conjugadas (RR=0,63). Esto es compatible con la efectividad

vacunal descrita para esta vacuna y con la recomendación de mantener su uso para prevenir la enfermedad invasiva en adultos^{36 37 38}.

Sólo el 48,4% de los pacientes con antecedentes patológicos habían recibido vacunación antineumocócica, por lo que habría que enfatizar la importancia de vacunar a este grupo de pacientes pertenecientes, a pesar de que la eficacia de la vacuna pueda ser menor en ellos^{36 37}.

La evolución de la incidencia de ENI en la Comunidad de Madrid, tras el uso sistemático de la vacuna conjugada, ha mostrado una reducción tanto en el grupo de edad de la vacunación como en otros grupos de edad³⁵; lo que se ha relacionado con un efecto de inmunidad de grupo³⁹.

Uno de los efectos observados tras la introducción de la VCN7 fue el reemplazo de los serotipos vacunales por no vacunales, tanto a nivel de portadores como de enfermos; pero en general dicho efecto no supuso un incremento en la incidencia de la enfermedad^{40 41 42 43 44 45}. En la Comunidad de Madrid, tras la introducción de la vacuna conjugada en calendario en 2006, también se observó un incremento de la proporción de casos debidos a serotipos no incluidos en la VCN7, especialmente de aquellos serotipos posteriormente incluidos en la VCN13.

Tras el uso sistemático de la VCN13 desde junio de 2010 hasta junio de 2012, se ha observado una reducción de casos debidos a serotipos incluidos en dicha vacuna (53% en 2011³⁵ y 34,4% en 2012); así como una reducción en la incidencia de ENI, especialmente en menores de 5 años (20,05 en 2011³⁵ y 16,86 en 2012). El efecto de esta vacuna, recomendada por la Asociación Española de Pediatría⁴⁶, en la incidencia de ENI en los próximos años, dependerá de las coberturas alcanzadas y del posible efecto reemplazo que pueda ocasionar.

En Europa en 2010 los serotipos más prevalentes fueron el serotipo 19A (10%), el serotipo 1 (9,8%) y el serotipo 7F (7,7%)²⁰. En la Comunidad de Madrid en 2012 el serotipo más prevalente ha sido el serotipo 8, que ha ocasionado el 11,5% de los casos (6,7% en 2011³⁵). Este serotipo ocupaba el séptimo lugar en frecuencia en Europa en 2010²⁰, el quinto en Castilla y León en 2012²⁸ y el cuarto en la Comunidad Valenciana en 2012²⁷. El incremento de este serotipo podría estar en parte relacionado con el reemplazo de serotipos, ya que no se encuentra en las vacunas conjugadas, aunque sí en la VPN23.

El serotipo 11A también ha presentado un importante incremento este año en la Comunidad de Madrid (1,9% en 2011³⁵ y 6,7% en 2012), ocupando el quinto lugar en frecuencia a nivel global y el tercero en los mayores de 59 años. Este serotipo, que se incluye en la VPN23 pero no en las vacunas conjugadas, ha presentado además una elevada resistencia antibiótica.

En la Comunidad de Madrid en el año 2012 la proporción de casos de ENI producidos por cepas de *S. pneumoniae* con susceptibilidad reducida a penicilina ha sido inferior a la registrada en España en 2011, aunque estos valores siguen siendo superiores a los registrados en otros países europeos⁸. Las diferencias en las resistencias antibióticas se han relacionado con diferentes factores entre los que se encuentra el consumo de antibióticos a nivel individual y poblacional, así como diferencias en la distribución de serotipos y los clones dominantes a nivel local.

Este año en la Comunidad de Madrid se ha observado un incremento de la resistencia antibiótica, con una proporción de cepas con sensibilidad reducida a penicilina del 1,5% (0,2%

en 2011³⁵) y una resistencia a levofloxacin del 6,1% (3,2% en 2011³⁵). En Europa, entre los serogrupos más frecuentes, los principalmente relacionados con no susceptibilidad dual a penicilina y eritromicina son los serogrupos 19, 14 y 6⁸. En la Comunidad de Madrid, este año los principales serotipos con resistencia antibiótica han sido el 19A y el 11A.

5. RECOMENDACIONES

- Es necesaria una vigilancia epidemiológica de la ENI continua y de calidad, con una recogida sistemática de datos clínico-epidemiológicos, vacunales y de laboratorio para poder valorar adecuadamente la evolución de la incidencia de la enfermedad y el efecto de la vacunación.
- Es fundamental la colaboración activa de los Servicios de Microbiología de todos los hospitales enviando sistemáticamente al Laboratorio Regional de Salud Pública las cepas de *Streptococcus pneumoniae* aisladas en líquidos normalmente estériles, dado que la información sobre el serotipo causante de la enfermedad es fundamental para determinar la efectividad de las vacunas antineumocócicas.
- Es preciso recordar a los profesionales sanitarios la importancia de vacunar a los grupos de riesgo.

ANEXO 1

DEFINICIÓN DE CASO DE ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA INVASORA

Definición clínica

Se considera enfermedad invasora aquella producida por diseminación hematógena del patógeno, ocasionando diferentes síndromes clínicos: meningitis, sepsis, bacteriemia, neumonía, artritis, peritonitis, osteomielitis, endocarditis, etc.

Criterio diagnóstico

De confirmación:

- Aislamiento de *S. pneumoniae* en sitios normalmente estériles (sangre, LCR, líquido pleural, líquido articular, líquido peritoneal, líquido pericárdico...).
- Detección de ADN de *S. pneumoniae* en sitios normalmente estériles.

De presunción:

- Detección de antígeno de *S. pneumoniae* en sitios normalmente estériles

Clasificación de caso

Probable: Caso compatible con la definición clínica y que cumple el criterio de laboratorio de presunción.

Confirmado: Caso compatible con la definición clínica y que cumple alguno de los criterios de laboratorio de confirmación.

ANEXO 2



**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 3

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 Mujer Fecha de nacimiento: ___/___/___ Edad: _____ Meses Años
 País de nacimiento: España Otros Especificar: _____ Año de llegada a España: _____
 Pertenencia a grupos sociales desfavorecidos (especificar): _____

CLASIFICACIÓN EPIDEMIOLÓGICA

Clasificación de caso: Esporádico Agrupación de casos Asociado
 Tipo de caso asociado: Primario Coprimario* Secundario*
 *(especificar filiación del caso primario) _____

DATOS CLÍNICOS

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

DATOS DE LABORATORIO

Tipo de caso: Probable Confirmado
 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/13-valente
 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 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 Johnson HL, Deloria-Knoll M, Levide OS, Stoszek SK, Freimanis Hance L, Reithinger R, Muenz LR, O'Brien KL. Systematic evaluation of serotypes causing invasive pneumococcal disease among children under five: The Pneumococcal Global Serotypes Project. *PLoS Med* 2010; 7(10): e1000348.
- ⁸ European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2011. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2012. <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2011.pdf>
- ⁹ Vacunación en Adultos. Recomendaciones. Subdirección General de Promoción de la Salud y Epidemiología. Ministerio de Sanidad y Consumo 2005.
- ¹⁰ Informe campaña de vacunación frente a la gripe y neumococo, año 2012. Servicio de Prevención de la Enfermedad. Subdirección de Promoción de la Salud y Prevención. Dirección General de Atención Primaria. Servicio Madrileño de Salud.
- ¹¹ Ficha técnica de Prevenar® <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Prevenar/H-323-PI-es.pdf>
- ¹² Grupo de Estudio "ad hoc". Vacuna Neumococo Conjugada. Recomendaciones de Salud Pública. Dirección General de Salud Pública. Ministerio de Sanidad y Consumo 2001.
- ¹³ Pneumococcal vaccines. WHO position paper – 2012. Weekly Epidemiological Record 2012; Vol. 87, nº 14: 129-144. <http://www.who.int/wer>
- ¹⁴ 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.
- ¹⁵ Ficha técnica de Prevenar 13® http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001104/WC500057247.pdf
- ¹⁶ Memoria 2011. Subdirección de Promoción de la Salud y Prevención. Dirección General de Atención Primaria. Consejería de Sanidad. Comunidad de Madrid.
- ¹⁷ Sanz JC, Wilhelmi I, Méndez N, Fenoll A. Evaluación de una técnica de aglutinación por látex para el serotipado de *Streptococcus pneumoniae*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008;26(8):531-3.
- ¹⁸ Clinical and Laboratory Standards Institut 2008. CLSI document M100-S18.
- ¹⁹ Isaacman DJ, McIntosh ED, Reinert RR. 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* 2010; 14:e197-e209.
- ²⁰ European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of invasive pneumococcal disease in Europe, 2010. Stockholm:ECDC;2012. <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/invasive-pneumococcal-disease-surveillance-2010.pdf>
- ²¹ Roche PW, Krause V, Cook H, Barralet J, Coleman D, Sweeny A et al. Invasive pneumococcal disease in Australia, 2006. [Commun Dis Intell](#) 2008; 32(1):18-30.

- ²² Center for Disease Control and Prevention. 2013. Active Bacterial Core Surveillance (ABCs) Report, Emerging Infections Program Network, *Streptococcus pneumoniae*, 2011. <http://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/survreports/spneu11.pdf>
- ²³ La enfermedad neumocócica invasora en España. Resultados de la vigilancia epidemiológica en el período 2000-2010. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica de España. Centro Nacional de Epidemiología. Madrid 2011.
- ²⁴ Muñoz-Almagro C, Ciruela P, Esteva C, Marco F, Navarro M, Bartolome R et al. Serotypes and clones causing invasive pneumococcal disease before the use of new conjugate vaccines in Catalonia, Spain. *J Infect* 2011, doi:10.1016/j.jinf.2011.06.002.
- ²⁵ Resultado da enquisa sobre illamentos de *S. pneumoniae* realizados en Galicia durante 2010. SIMG. Rede Galega Vixilancia. Saúde Pública. http://www.sergas.es/gal/DocumentacionTecnica/docs/SaudePublica/meningococica/Spn_2010.pdf
- ²⁶ Situación de las enfermedades de declaración obligatoria en Navarra 2012. Instituto de Salud Pública de Navarra. Boletín informativo nº 71. Febrero de 2013. <http://www.navarra.es/NR/rdonlyres/AECCD760-AB2A-4841-818A-FA53478FD6DC/247355/BOL71INTed0s2012.pdf>
- ²⁷ Direcció General de Salut Pública. Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat. Área de Epidemiología. Informes epidemiológicos. Enfermedad neumocócica invasora. Informe 2012. http://www.sp.san.gva.es/DgspPortal/docs/Inf_Enf_Neumo_Inv_2012.pdf
- ²⁸ Informe sobre la enfermedad invasora por neumococo en Castilla y León. Año 2011. Informes epidemiológicos. Año 2012. Servicio de Vigilancia Epidemiológica y Enfermedades Transmisibles. Red de Vigilancia Epidemiológica de Castilla y León. Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad. Junta de Castilla y León. <http://www.saludcastillayleon.es/profesionales/es/inf-epidemiologicos/informes-epidemiologicos-castilla-leon/enfermedad-invasora-neumococo-ein>
- ²⁹ Enfermedad neumocócica invasiva. Andalucía, año 2012. Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Andalucía. Informe semanal 2012, vol.18, nº 20. http://www.csalud.junta-andalucia.es/principal/documentos.asp?pagina=profesionales_vigilancia
- ³⁰ Hanquet G, Perrocheau A, Kissling E, Bruhl DL, Tarragó D, Stuart J et al. Surveillance of invasive pneumococcal disease in 30 EU countries: towards a European system?. *Vaccine* 2010; 28:3920-28.
- ³¹ 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.
- ³² [Vestrheim DF](#), [Løvoll O](#), [Aaberge IS](#), [Caugant DA](#), [Høiby 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; 26(26):3277-81.
- ³³ Oosterhuis-Kafeja F, Beutels P, Van Damme P. Immunogenicity, efficacy, safety and effectiveness of pneumococcal conjugate vaccines (1998-2006). *Vaccine* 2007; 25(12):2194-212.
- ³⁴ Pishvili T, Lexau C, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett MN et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *JID* 2010; 201:32-41.
- ³⁵ Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid, EDO año 2011. Boletín epidemiológico de la Comunidad de Madrid Vol. 18 nº 4. Abril 2012
- ³⁶ Moberley SA, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(1):CD000422.
- ³⁷ Andrews NJ, Waight PA, George RC, Slack ME, Miller E. Impact and effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against invasive pneumococcal disease in the elderly in England and Wales. *Vaccine* 2012;30:6802-8.
- ³⁸ JCVI statement on the routine pneumococcal vaccination programme for adults aged 65 years and older 16. 20 July 2011. http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@ab/documents/digitalasset/dh_125122.pdf
- ³⁹ 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.
- ⁴⁰ Weinberger DM, Malley R, Lipsitch M. Serotype replacement in disease after pneumococcal vaccination. *Lancet* 2011, doi:10.1016/S0140-6736(10)62225-8.

⁴¹ Miller E, Andrews NJ, Waight PA, Slack MPE, George RC. Herd immunity and serotype replacement 4 years after seven-valent pneumococcal conjugate vaccination in England and Wales: an observational cohort study. *Lancet* 2011, doi:10.1016/S1473-3099(11)70090-1.

⁴² Flasche S, Van Hoek AJ, Sheasby E, Waight P, Andrews N, Sheppard C et al. Effect of pneumococcal conjugate vaccination on serotype-specific carriage and invasive disease in England: a cross-sectional study. *PLoS Med* 2011; 8(4): e1001017. doi:10.1371/journal.pmed.1001017.

⁴³ Yildirim I, Hanage WP, Lipsitch M, Shea KM, Stevenson A, Finkelstein J et al. Serotype specific invasive capacity and persistent reduction in invasive pneumococcal disease. *Vaccine* 2011; 29:283-288.

⁴⁴ Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *JID* 2010; 201:32-41.

⁴⁵ Hanage WP, Finkelstein JA, Huang SS, Pelton SI, Stevenson AE, Kleinman K et al. Evidence that pneumococcal serotype replacement in Massachusetts following conjugate vaccination is now complete. *Epidemics* 2010; 2(2):80-84.

⁴⁶ Moreno-Pérez D, Álvarez García FJ, Arístegui Fernández J, Barrio Corrales F, Cilleruelo Ortega MJ, Corretger Rauet JM, González-Hachero J, Hernández-Sampelayo Matos T, Merino Moína M, Ortigosa del Castillo L, Ruiz-Contreras J. Calendario de Vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones 2013. *An Pediatr (Barc)*. 2013; 78(1):59.e159.e27.
