



INFORME:

ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA INVASORA, COMUNIDAD DE MADRID, EDO 2013

ÍNDICE

| | |
|--|----|
| Resumen..... | 4 |
| 1. Introducción..... | 5 |
| 2. Material y métodos..... | 7 |
| 2.1. Definición de caso..... | 7 |
| 2.2. Identificación del serotipo..... | 7 |
| 2.3. Población de estudio..... | 7 |
| 2.4. Recogida de datos y categorización de variables.... | 7 |
| 2.5 Análisis..... | 8 |
| 3. Resultados | |
| 3.1. Clasificación casos y fuentes de notificación..... | 8 |
| 3.2. Incidencia por edad y sexo..... | 9 |
| 3.3. Forma presentación clínica de la enfermedad.... | 11 |
| 3.4. Evolución clínica..... | 12 |
| 3.5. Distribución de serotipos..... | 13 |
| 3.6. Vacunación antineumocócica..... | 17 |
| 3.7. Sensibilidad antibiótica..... | 18 |
| 3.8. Antecedentes patológicos..... | 20 |
| 3.9. Distribución temporal..... | 21 |
| 3.10. Incidencia por grupo de edad y sexo..... | 22 |
| 4. Discusión y conclusiones..... | 23 |
| 5. Recomendaciones..... | 25 |
| Anexo 1..... | 26 |
| Anexo 2..... | 27 |
| Anexo 3..... | 28 |
| Bibliografía..... | 29 |

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 2013.

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 2013. 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 de 2013.

Resultados

En el año 2013 se registraron 399 casos de ENI (58,4% hombres, 19,0% menores de 15 años y 50,1% mayores de 59 años). La incidencia global fue de 6,14 casos por 100.000 habitantes. Los grupos de edad con mayor incidencia fueron los menores de 5 años (15,77) y los mayores de 59 años (14,74). La forma de presentación más frecuente fue la neumonía (50,6%), seguida de la sepsis (17,5%). La letalidad global fue del 14,0%, siendo más elevada en los mayores de 59 años (24,6%), en los pacientes con antecedentes patológicos (17,6%) y en la forma clínica de sepsis (30,1%). Se dispone de serotipado en el 79,1% de los casos. Los serotipos más frecuentes fueron 8, 3, 19A, 1 y 22F. Los serotipos incluidos en la VCN13 fueron responsables del 32,2% de los casos en población general y del 25,0% en los niños de la cohorte de vacunación. Los serotipos incluidos en la VPN23 causaron el 67,4% de los casos en población general y el 62,0% en los mayores de 59 años. La proporción de casos debidos a cepas con sensibilidad reducida a penicilina fue del 30,7% y a eritromicina del 22,6%. El 65,6% de los pacientes presentaban antecedentes patológicos, de los que el 60,3% habían recibido vacunación antineumocócica.

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 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, así como recordar la importancia de vacunar a los pacientes pertenecientes a grupos de riesgo.

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 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 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 ésta⁶. 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 2012 presentó una proporción de aislamientos no susceptibles a penicilina y a macrólidos en el rango del 25-50%, situándose entre los países con resistencia más elevada. Además en el período 2009-2012 se observó un incremento en la no susceptibilidad a macrólidos y en la no susceptibilidad dual a penicilina y macrólidos.

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 2013 fue del 61,36%.

En España en el año 2001 se comercializó una vacuna neumocócica conjugada heptavalente (VCN7), indicada desde los 2 meses hasta los 5 años de edad¹⁰. 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 VIH¹¹.

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 infantil¹².

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). Asimismo, 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 2004¹³.

Además, para reforzar la vigilancia de la enfermedad, en febrero de 2007 en la Comunidad de Madrid se incluyó 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). En junio de 2010 se comercializó una vacuna neumocócica conjugada frente a 13 serotipos (VCN13)¹⁴ 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%¹⁵. 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 2013.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1. 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.

2.2. 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)¹⁶. Para el estudio de resistencia a antibióticos se tuvieron en cuenta los puntos de corte clínicos del European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)¹⁷.

2.3. 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 2013.

2.4. 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 abril de 2012 (teniendo en cuenta que la primera dosis de vacuna se pone a los 2 meses de edad). 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 |

2.5. Análisis

Se calcula la incidencia por 100.000 habitantes global y específica 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 de 2013.

3. RESULTADOS

3.1. Clasificación de los casos y fuentes de notificación

En la Comunidad de Madrid se han registrado 399 casos de ENI con inicio de síntomas en el año 2013.

Clasificación de los casos: del total de casos registrados, 391 fueron confirmados (97,9%) y 8 fueron probables (2,1%) (tabla 3.1.1).

Tipo de muestra: la mayoría de los casos se identificaron mediante aislamiento en sangre.

Fuente de notificación: la notificación de los casos de ENI procedió de los laboratorios de microbiología en el 47,4% de los casos, del nivel clínico-asistencial en el 52,1% y por otras fuentes en el resto.

Tabla 3.1.1.- Clasificación del caso: Técnica y tipo de muestra. Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid. Año 2013.

| Clasificación | Técnica | Tipo de muestra | N | % |
|---------------|-----------------------|--------------------|------------|--------------|
| Confirmado | Aislamiento | Sangre | 333 | 83,5 |
| | | LCR | 15 | 3,8 |
| | | Sangre y LCR | 10 | 2,5 |
| | | Líquido pleural | 15 | 3,8 |
| | | Líquido peritoneal | 3 | 0,8 |
| | | Líquido articular | 1 | 0,3 |
| | | Otras | 3 | 0,8 |
| | PCR | Sangre | 2 | 0,5 |
| | | LCR | 2 | 0,5 |
| | | Líquido pleural | 1 | 0,3 |
| | Desconocido | | 6 | 1,5 |
| Probable | Detección de antígeno | Sangre | 1 | 0,3 |
| | | LCR | 1 | 0,3 |
| | | Líquido pleural | 6 | 1,5 |
| Total | | | 399 | 100,0 |

3.2. Incidencia por grupo de edad y sexo

Los 399 casos de ENI registrados en el año 2013 suponen una incidencia de 6,14 casos por 100.000 habitantes.

Distribución por edad y sexo: el 58,4% de los casos eran hombres, con una incidencia superior en hombres que en mujeres (RR=1,52 IC95% 1,24-1,85) (tabla 3.2.1). La media de edad de los casos ha sido de 53,54 años (DE= 29,39). El 19,0% eran menores de 15 años y el 50,1% eran mayores de 59 años.

Incidencia por grupo de edad: la mayor incidencia se presenta en los menores de 1 año (25,19), los mayores de 59 años (14,74) y el grupo de edad de 1 a 4 años (13,61) (tabla 3.2.1).

Incidencia por sexo: la incidencia en hombres fue superior a la de las mujeres en todos los grupos de edad menos en el de menores de 1 año (figura 3.2.1).

Comparación de la incidencia por grupo de edad y por sexo con 2012: se observa un descenso en todos los grupos de edad excepto en el de 5-14 años, aunque estas diferencias no son estadísticamente significativas (tabla 3.2.2).

**Tabla 3.2.1. Incidencia y letalidad por grupos de edad y por sexo.
Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid. Año 2013.**

| | Casos | % | Tasas | Fallecidos | Letalidad (%) |
|-----------------------|------------|--------------|-------------|------------|---------------|
| Grupos de edad | | | | | |
| <1a | 17 | 4,3 | 25,19 | 1 | 5,9 |
| 1-4a | 40 | 10,0 | 13,61 | 0 | 0,0 |
| 5-9a | 14 | 3,5 | 4,03 | 0 | 0,0 |
| 10-14a | 4 | 1,0 | 1,31 | 0 | 0,0 |
| 15-19a | 1 | 0,3 | 0,35 | 0 | 0,0 |
| 20-29a | 6 | 1,5 | 0,79 | 0 | 0,0 |
| 30-39a | 18 | 4,5 | 1,53 | 0 | 0,0 |
| 40-49a | 50 | 12,5 | 4,64 | 5 | 10,0 |
| 50-59a | 49 | 12,3 | 5,99 | 6 | 12,2 |
| >59a | 200 | 50,1 | 14,74 | 44 | 22,0 |
| Total | 399 | 100,0 | 6,14 | 56 | 14,0 |
| <2a | 40 | 10,0 | 28,80 | 1 | 2,5 |
| <5a | 57 | 14,3 | 15,77 | 1 | 1,8 |
| >64a | 176 | 44,1 | 17,20 | 40 | 22,7 |
| Sexo | | | | | |
| Hombres | 233 | 58,4 | 7,46 | 27 | 11,6 |
| Mujeres | 166 | 41,6 | 4,92 | 29 | 17,5 |

**Figura 3.2.1. Incidencia por grupos de edad y sexo.
Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid. Año 2013.**

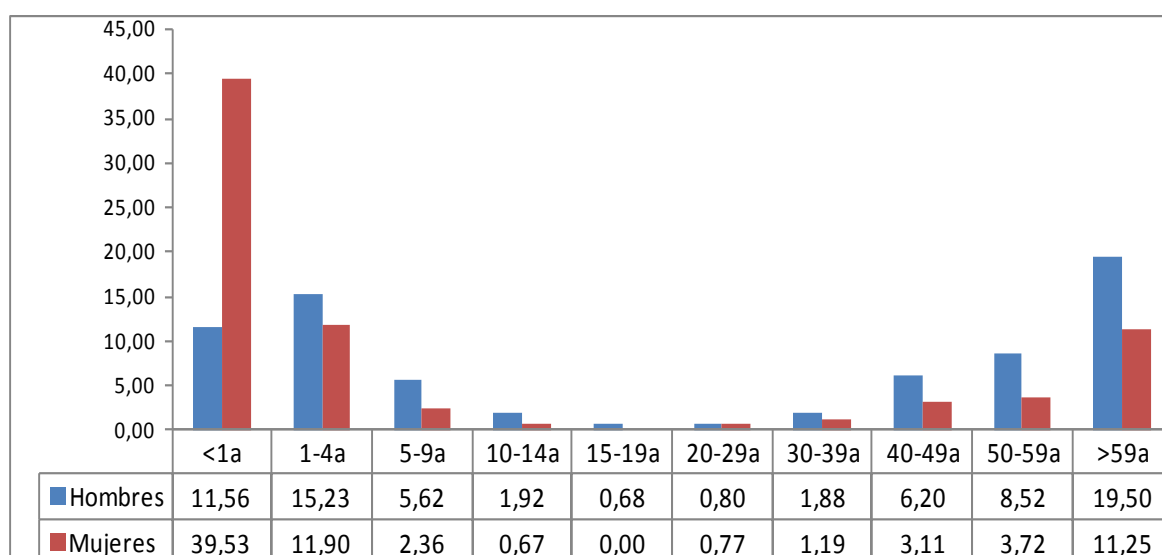


Tabla 3.2.2. Incidencia por grupos de edad y por sexo. Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid. Años 2012 y 2013.

| | 2012 | | 2013 | | RR 2013/2012 | IC 95% |
|-----------------------|------------|-------------|------------|-------------|-----------------|------------------|
| | Casos | Tasas | Casos | Tasas | | |
| GRUPOS DE EDAD | | | | | | |
| < 5 | 62 | 16,86 | 57 | 15,77 | 0,94 | 0,65-1,34 |
| 5-14 | 11 | 1,72 | 18 | 2,76 | 1,61 | 0,76-3,40 |
| 15-39 | 37 | 1,61 | 25 | 1,12 | 0,70 | 0,42-1,16 |
| 40-59 | 106 | 5,68 | 99 | 5,22 | 0,92 | 0,70-1,21 |
| > 59 | 214 | 16,11 | 200 | 14,74 | 0,91 | 0,75-1,11 |
| TOTAL | 430 | 6,62 | 399 | 6,14 | 0,93 | 0,81-1,06 |
| < 2 | 41 | 28,57 | 40 | 28,80 | 1,01 | 0,65-1,56 |
| > 64 | 189 | 18,95 | 176 | 17,20 | 0,91 | 0,74-1,11 |
| SEXO | | | | | | |
| Hombres | 252 | 8,05 | 233 | 7,46 | 0,93 | 0,78-1,11 |
| Mujeres | 178 | 5,28 | 166 | 4,92 | 0,93 | 0,75-1,15 |

3.3. Forma de presentación clínica de la enfermedad

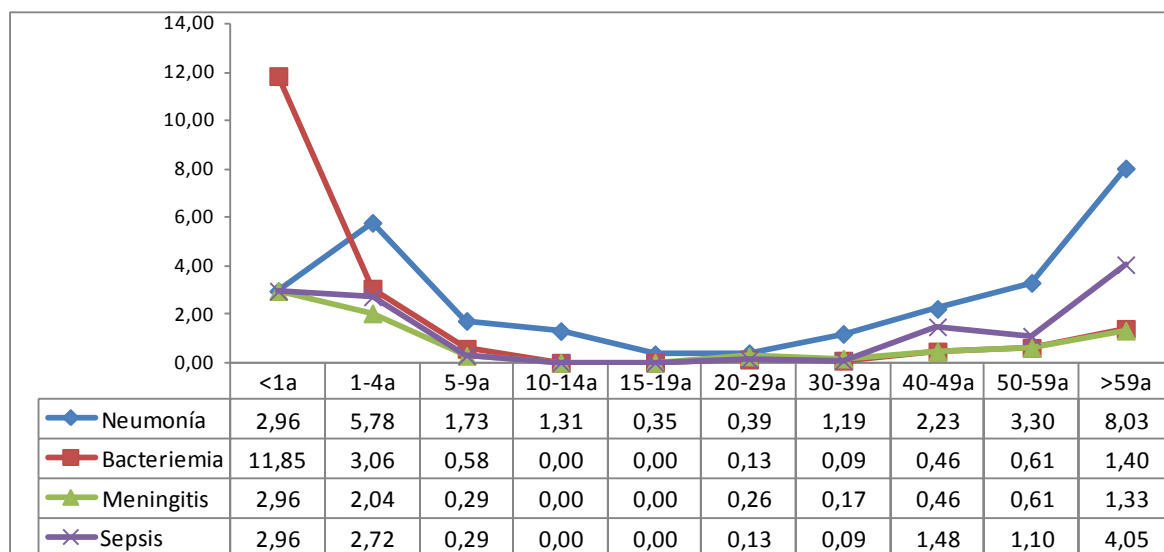
Distribución de formas clínicas: la principal forma clínica de presentación fue la neumonía (50,6%), seguida de la sepsis (17,5%) y de la bacteriemia sin foco (12,5%) (tabla 3.3.1).

Incidencia de formas clínicas: la incidencia de neumonía (con o sin sepsis) fue de 3,2 casos por 100.000, la de sepsis de 1,43, la de bacteriemia de 0,77 y la de meningitis (con o sin sepsis) de 0,63.

Incidencia de formas clínicas por grupo de edad: la incidencia de las principales formas clínicas de presentación de la enfermedad, por grupos de edad, se muestra en la figura 3.3.1. La neumonía (con o sin sepsis) afecta fundamentalmente a los mayores de 59 años (8,03 casos por 100.000) y al grupo de 1 a 4 años (5,78) y la sepsis a los mayores de 59 años (4,05), a los menores de 1 año (2,96) y a los de 1 a 4 años (2,72). La bacteriemia sin foco muestra la mayor incidencia en los menores de 1 año (11,85) y en el grupo de edad de 1 a 4 años (3,06). La meningitis (con o sin sepsis) afecta preferentemente a los menores de 1 año (2,96 casos por 100.000), a los de 1 a 4 años (2,04) y a los mayores de 59 años (1,33). La mayor incidencia de empiema se presenta en el grupo de edad de 5 a 9 años (1,15).

Tabla 3.3.1. Formas clínicas de presentación. Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid. Año 2013.

| | N | % | Incidencia | Fallecidos | Letalidad |
|---------------------|------------|--------------|-------------|------------|-------------|
| Neumonía | 202 | 50,6 | 3,11 | 19 | 9,4 |
| Sepsis | 70 | 17,5 | 1,08 | 24 | 34,3 |
| Bacteriemia | 50 | 12,5 | 0,77 | 4 | 8,0 |
| Meningitis | 23 | 5,8 | 0,35 | 2 | 8,7 |
| Meningitis y sepsis | 18 | 4,5 | 0,28 | 3 | 16,7 |
| Empiema | 13 | 3,3 | 0,20 | 2 | 15,4 |
| Otra | 11 | 2,8 | 0,17 | 0 | 0,0 |
| Neumonía y sepsis | 5 | 1,3 | 0,08 | 1 | 20,0 |
| Mastoiditis | 3 | 0,8 | 0,05 | 0 | 0,0 |
| Peritonitis | 2 | 0,5 | 0,03 | 1 | 50,0 |
| Artritis | 1 | 0,3 | 0,02 | 0 | 0,0 |
| Desconocido | 1 | 0,3 | -- | -- | -- |
| Total | 399 | 100,0 | 6,14 | 56 | 14,0 |

Figura 3.3.1. Formas clínicas de presentación por grupos de edad. Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid. Año 2013.

3.4. Evolución clínica

Ingreso hospitalario: el 91,9% de los casos requirió ingreso hospitalario (367 casos).

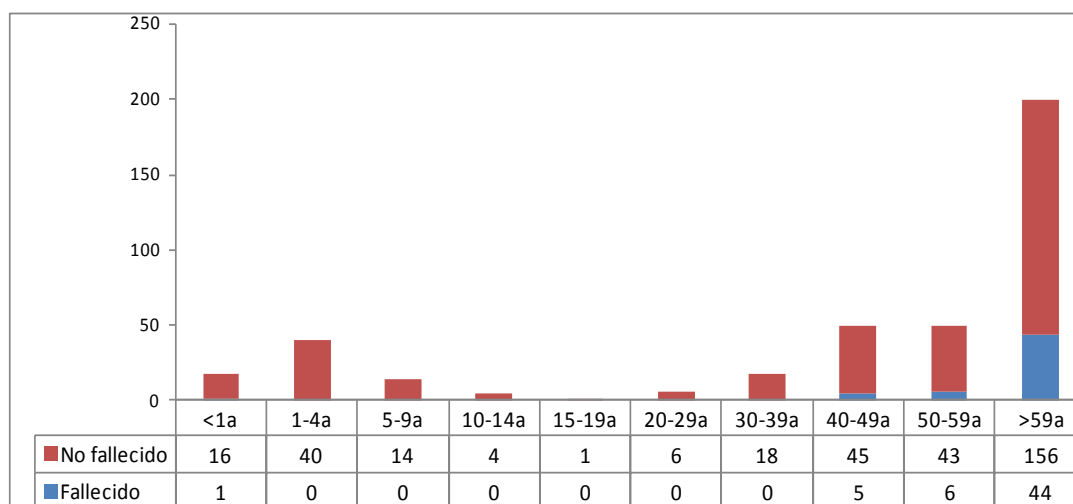
Letalidad: el 14,0% de los casos fallecieron (56 de 399). La letalidad en 2012 fue de 16,1%.

Letalidad por grupo de edad: la mayor letalidad se observó en los mayores de 59 años (22,0%), seguida de la de los grupos de 50-59 años (12,2%) y 40-49 años (10,0%). Por debajo del grupo de 40-49 años falleció una niña de 5 meses (gráfico 3.4.1).

Letalidad por forma clínica: la letalidad por forma clínica de presentación se muestra en la tabla 3.3.1. La letalidad fue mayor en los casos que presentaron un cuadro de sepsis con o sin meningitis o neumonía (30,1%). La letalidad fue superior en los casos de ENI con algún antecedente patológico (17,6% vs 7,3%).

Secuelas: se registraron 8 casos con secuelas al alta (2,0%), 5 hombres y 3 mujeres. Tres casos eran menores de 10 años, 4 tenían entre 40 y 59 años y 1 era mayor de 59 años. Las secuelas registradas fueron hipoacusia, encefalitis vegetativa, derrame residual, neumatocele residual, neuromiopatía, tetraparesia y hemiparesia.

Gráfico 3.4.1. Letalidad por grupos de edad. Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid. Año 2013.



3.5. Distribución de serotipos

Serotipos más frecuentes: se dispone de información sobre el serotipo en el 79,1% de los casos (316 casos). Se han identificado más de 40 serotipos diferentes. Los cinco serotipos más frecuentes fueron el 8 (14,9%), 3 (8,5%), 19A (6,6%), 1 (5,4%) y 22F (5,1%), que suponen el 40,1% de los casos con serotipo conocido (figura 3.5.1). De ellos, los serotipos 1, 3 y 19A están incluidos en la VCN13 y los serotipos 1, 3, 8 y 19A en la VPN. Se ha producido un incremento en el número de casos por los serotipos 8, 23B, 16F, 19F, 24F y 33 con respecto a 2012 (figura 3.5.2). Cabe destacar el descenso de la proporción de casos por los serotipos 19A, 1, 11A, 7F, 12F, 15B y 9N.

Serotipos por grupo de edad: en la tabla 3.5.1 se presenta el número de casos por grupo de edad y serotipo (sólo serotipos que hayan producido al menos 5 casos). El 82,9% de los casos por serotipo 8 se han producido en mayores de 40 años. El serotipo 19A se observa a partir del grupo de edad de 30-39 años. Los serotipos más frecuentes en menores de un año fueron el 10A, 24F y 3 (2 casos cada uno), de los que sólo el 3 está incluido en la VCN13. Los más frecuentes en menores de 15 años fueron el 1 (8 casos), el 23B (7 casos) y el 24F (6 casos).

Serotipos y manifestaciones clínicas: en relación con las manifestaciones clínicas, los serotipos 8 y 3 fueron los responsables del mayor número de casos de bacteriemia y sepsis y los serotipos 8 y 19A de neumonía. El serotipo 23B fue el responsable del mayor número de casos de meningitis (5 casos).

Serotipos y letalidad: entre los 49 casos con serotipo conocido que fallecieron los principales serotipos identificados fueron el 19A (12,2%), 3 (12,2%), 11A (10,2%), 8 (8,1%) y 22F (6,1%). Si consideramos los serotipos que han producido al menos 5 casos, la letalidad más elevada se observó con el 11A (41,7%), 23A (33,3%), 19A (28,6%), 9N (28,6%), 3 (22,0%), 15A (20,0%) y 22F (18,8%).

Serotipos vacunales: la proporción de casos con serotipos incluidos en la VCN7 fue del 9,1%, en la VCN13 del 32,2% y en la VPN23 del 67,4%.

Serotipos en las cohortes con recomendación de VCN: de los 42 niños pertenecientes a las cohortes con recomendación de VCN se conoce el serotipo en 32 casos. Los serotipos más frecuentes se presentan en la figura 3.5.3. La proporción de casos con serotipos incluidos en la VCN13 fue del 25,0% (28,8% en 2012). No se identificó ningún caso con serotipo incluido en la VCN7 (tabla 3.5.2). En relación con el año 2012 cabe destacar la desaparición del serotipo 19 A, el descenso de los serotipos 25A y 7F y el aumento de los serotipos 1, 23B, 24F y 33.

Serotipos en mayores de 59 años: entre los mayores de 59 años se conoce el serotipo en 158 casos. Los serotipos más frecuentes se presentan en la figura 3.5.4. La proporción de casos con serotipos incluidos en la VCN7 fue del 9,4% (5,5% en 2012), en la VCN13 del 31,6% (34,1% en 2012) y en la VPN23 del 62,0% (69,5% en 2012) (tabla 3.5.2). En relación con el año 2012, cabe destacar el incremento en el número de casos por los serotipos 22F, 16F, 23B, 8 y 9V y el descenso de casos por los serotipos 1, 3 y 11A.

Comparación de la incidencia por serotipos con 2012: se observa un descenso en la incidencia por serotipos incluidos en la VCN13, en la VCN13 pero no en la VCN7, en la VPN y en la VPN pero no en la VCN13, pero estas diferencias no son estadísticamente significativas (tabla 3.5.3).

Figura 3.5.1. Distribución de serotipos. Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid. Año 2013.

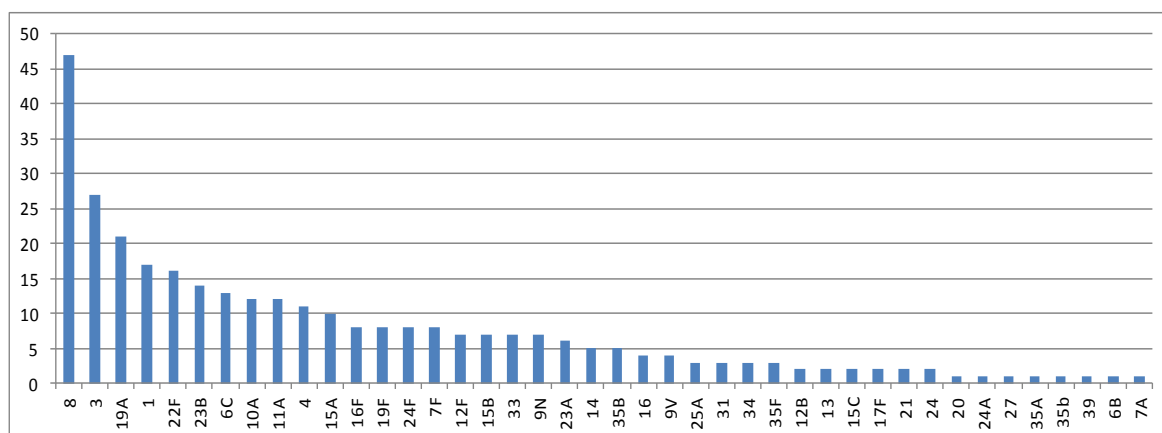


Figura 3.5.2. Distribución de serotipos (serotipos en al menos 5 casos). Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid. Años 2012 y 2013.

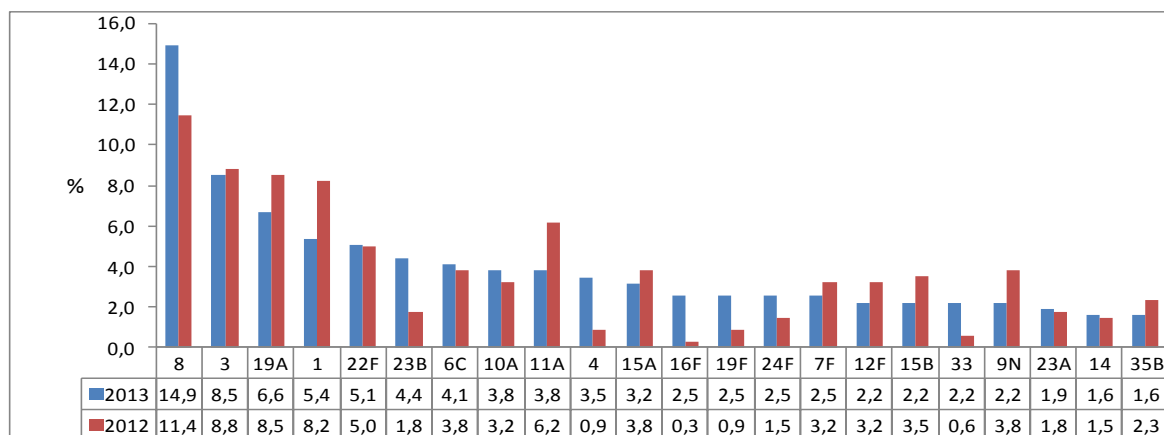


Tabla 3.5.1. Distribución de serotipos por grupos de edad (serotipos en al menos 5 casos). Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid. Año 2013.

| Serotipo | <1a | 1-4a | 5-9a | 10-14a | 15-19a | 20-29a | 30-39a | 40-49a | 50-59a | >59a | Total |
|----------|-----|------|------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|------|-------|
| 8 | 1 | 0 | 2 | 0 | 0 | 1 | 4 | 12 | 13 | 14 | 47 |
| 3 | 2 | 3 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 3 | 1 | 17 | 27 |
| 19A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 3 | 4 | 13 | 21 |
| 1 | 1 | 2 | 5 | 0 | 0 | 1 | 2 | 3 | 2 | 1 | 17 |
| 22F | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 11 | 16 |
| 23B | 1 | 5 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 5 | 14 |
| 6C | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 10 | 13 |
| 10A | 2 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 4 | 12 |
| 11A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 9 | 12 |
| 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 4 | 2 | 2 | 11 |
| 15A | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 7 | 10 |
| 24F | 2 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 8 |
| 19F | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 4 | 8 |
| 16F | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 4 | 8 |
| 7F | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 | 1 | 4 | 8 |
| 15B | 1 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 7 |
| 33 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 3 | 7 |
| 12F | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 2 | 7 |
| 9N | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 4 | 7 |
| 23A | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 4 | 6 |
| 14 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 | 5 |
| 35B | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 4 | 5 |

Tabla 3.5.2.

Distribución de serotipos vacunales según grupos con indicación de vacunación. Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid. Años 2012 y 2013.

| | Niños de las cohortes con recomendación de VCN | | Mayores de 59 años | |
|--------------|--|------|--------------------|------|
| | 2012 | 2013 | 2012 | 2013 |
| VCN7 | 1,5 | 0,0 | 5,5 | 9,4 |
| VCN13 | 28,8 | 25,0 | 34,1 | 31,6 |
| VPN23 | -- | -- | 69,5 | 62,0 |
| Total | 32 | | 158 | |

Figura 3.5.3. Distribución de serotipos en las cohortes infantiles con recomendación de VCN. Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid. Años 2012 y 2013.

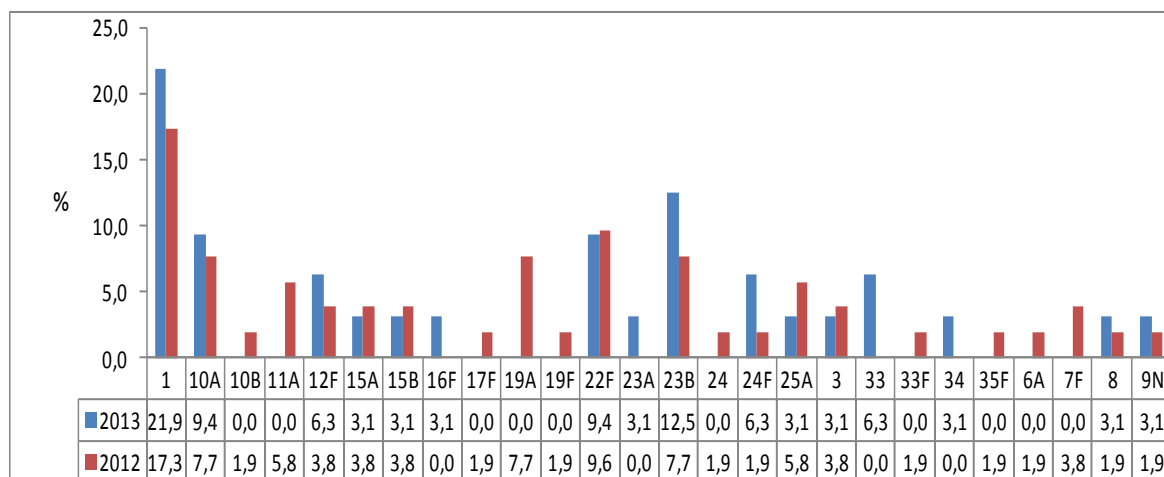


Figura 3.5.4. Distribución de serotipos en las cohortes de mayores de 59 años. Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid. Años 2012 y 2013.

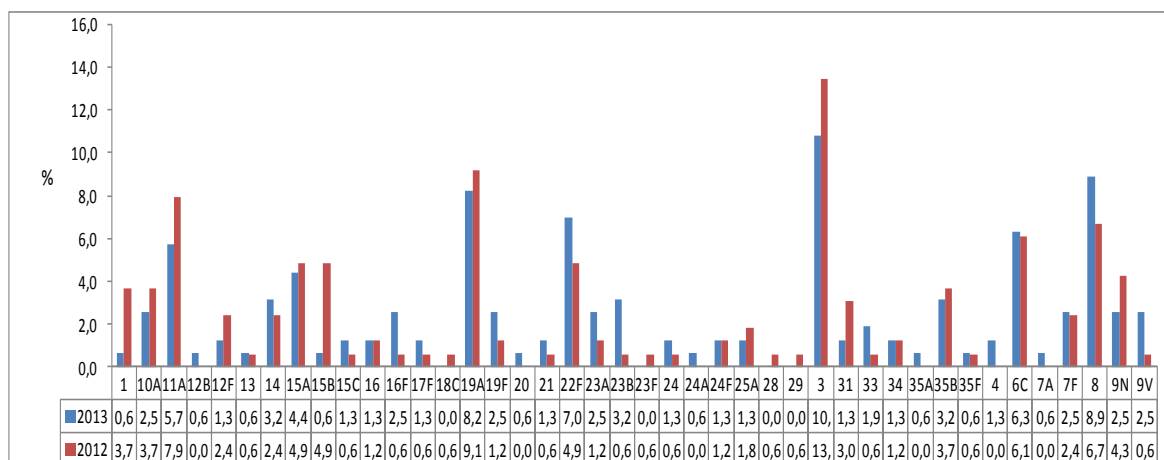


Tabla 3.5.3. Incidencia por serotipos. Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid. Años 2012 y 2013.

| | 2012 | | 2013 | | RR 2013/2012 | IC 95% |
|-------------------------|-------|-------|-------|-------|-----------------|-----------|
| | Casos | Tasas | Casos | Tasas | | |
| SEROTIPOS | | | | | | |
| Serotipos VCN7 | 16 | 0,25 | 29 | 0,45 | 1,81 | 0,98-3,34 |
| Serotipos VCN13 | 117 | 1,80 | 102 | 1,57 | 0,87 | 0,67-1,14 |
| Serot VCN13-VCN7 | 101 | 1,55 | 73 | 1,12 | 0,72 | 0,54-0,98 |
| Serot VPN | 243 | 3,74 | 213 | 3,28 | 0,88 | 0,73-1,05 |
| Serot VPN-VCN13 | 129 | 1,99 | 111 | 1,71 | 0,86 | 0,67-1,11 |
| SEROTIPOS >59 | | | | | | |
| Serotipos VCN7 | 9 | 0,68 | 15 | 1,11 | 1,63 | 0,71-3,72 |
| Serotipos VCN13 | 56 | 4,22 | 50 | 3,68 | 0,87 | 0,60-1,28 |
| Serot VCN13-VCN7 | 47 | 3,54 | 35 | 2,58 | 0,73 | 0,47-1,13 |
| Serot VPN | 114 | 8,58 | 98 | 7,22 | 0,84 | 0,64-1,10 |
| Serot VPN-VCN13 | 58 | 4,37 | 48 | 3,54 | 0,81 | 0,55-1,19 |

3.6. Vacunación antineumocócica

3.6.1. Vacuna antineumocócica conjugada

Casos vacunados con VCN: se han registrado 63 casos de ENI en niños vacunados con vacuna antineumocócica conjugada, de los que 39 pertenecen a la cohorte en la que se ha recomendado la vacunación sistemática (nacidos entre el 1 de noviembre de 2004 y el 30 de abril de 2012). Cuatro casos habían recibido 1 dosis, 11 casos 2 dosis, 33 casos 3 dosis, 14 casos 4 dosis y un caso 5 dosis.

Casos vacunados y serotipos: se dispone de información sobre el serotipo causante de la enfermedad en el 77,7% de los casos que habían recibido al menos 1 dosis de vacuna antineumocócica conjugada (49 casos). De éstos, el 4,0% presentaba un serotipo incluido en la VCN7 (2 casos) y el 24,4% un serotipo incluido en la VCN13 (12 casos).

Fallos vacunales: se han detectado 5 fallos vacunales por VCN13. Los serotipos identificados han sido el 1 (2 casos), 3 (2 casos) y 19F (1 caso). Ninguno presentaba antecedentes patológicos.

3.6.2. Vacuna antineumocócica de polisacárido capsular

En el año 2013 se han registrado 200 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 79,5% de los casos (159 casos).

Casos vacunados con VPN: el 72,9% de los casos mayores de 59 años había recibido la VPN23 (116 de 159).

Casos vacunados y serotipos: entre los pacientes vacunados se dispone de información sobre el serotipo en el 83,6% (97 de 116). El 55,6% de los casos fueron producidos por serotipos incluidos en la VPN23 (54 de 97). Los serotipos más frecuentes fueron el 3 (9 casos), el 8 (7 casos), el 6C (7 casos), el 11A (6 casos), el 15A (6 casos) y el 19A (5 casos).

Comparación de serotipos según estado vacunal: la proporción de casos debidos a serotipos incluidos en la VPN23 ha sido mayor en vacunados que en no vacunados ($RR_{vac/no\ vac}=0,73$; IC95% 0,56-0,95). La proporción de casos debidos a serotipos incluidos en la VPN23 y no en las VCN es también superior en los casos no vacunados ($RR_{vac/no\ vac}=0,66$; IC95% 0,41-1,05).

3.7. Sensibilidad antibiótica

El 21,6% de las cepas presentaron resistencia a eritromicina, el 4,7% a penicilina, el 9,1% a levofloxacina y el 0,6% a cefotaxima. No se detectó ninguna cepa resistente a vancomicina (tabla 3.7.1). Se observó sensibilidad reducida a penicilina en un 30,7% de los casos, a eritromicina en un 22,6%, a cefotaxima en un 11,6% y a levofloxacina en un 9,1%. El 14,6% de los casos presentó sensibilidad reducida a penicilina y eritromicina de manera conjunta y el 6,2% a penicilina, eritromicina y cefotaxima.

Tabla 3.7.1. Porcentaje de casos según la sensibilidad antibiótica. Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid, 2013.

| | PG | EM | CT | LE | VA |
|------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Sensible | 69,3 | 77,5 | 88,4 | 90,9 | 100,0 |
| Intermedia (I) | 26,0 | 0,9 | 11,0 | 0,0 | 0,0 |
| Resistente (R) | 4,7 | 21,6 | 0,6 | 9,1 | 0,0 |
| Sensibilidad reducida (I+R) | 30,7 | 22,6 | 11,6 | 9,1 | 0,0 |
| Total | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 |

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

Sensibilidad reducida de los serotipos vacunales: el 26,4% de las cepas de serotipos incluidos en la VCN13 presentaron sensibilidad reducida a penicilina y el 19,8% a eritromicina.

Sensibilidad reducida a la penicilina por serotipo: si consideramos los serotipos que produjeron al menos 5 casos, el 2,3% de las cepas de serotipo 8 y el 60,9% de las cepas de serotipo 19A presentaron sensibilidad reducida. Las cepas de serotipos 1, 3 y 22F no presentaron sensibilidad reducida (tabla 3.7.2). Los serotipos con mayor proporción de sensibilidad reducida fueron el 14 (100%), el 6C (92,3%) y el 15A (90,0%), de los que el 14 está incluido en las vacunas VCN7, VCN13 y VPN23.

Sensibilidad reducida a la eritromicina por serotipo: con respecto a la eritromicina, el 15,9% de las cepas de serotipo 8 y el 60,9% de las de serotipo 19A presentaron sensibilidad reducida (tabla 3.7.3). Las cepas de serotipos 1, 3 y 22F no presentaron sensibilidad reducida. Los serotipos con mayor proporción de sensibilidad reducida fueron el 15A (90,0%), 24F (62,5%) y 6C (61,5%). De estos últimos, ninguno está incluido en las vacunas VCN7, VCN13 y VPN23.

Sensibilidad reducida a penicilina y eritromicina por serotipo: si consideramos la presencia de sensibilidad reducida conjuntamente a penicilina y eritromicina, ésta apareció en el 47,8% de las cepas de serotipo 19A. Los serotipos asociados a sensibilidad reducida más frecuentemente fueron el 15A (90,0%), el 24F (62,5%) y el 6C (61,5%), ninguno de ellos serotipos vacunales (sólo serotipos causantes de al menos 5 casos). Ninguna cepa de los serotipos 8, 3, 1 y 22F estuvo asociada a sensibilidad reducida a penicilina y eritromicina conjuntamente.

Sensibilidad reducida a penicilina, eritromicina y cefotaxima por serotipo: los serotipos con mayor proporción de sensibilidad reducida a los tres antibióticos fueron el 19A (43,5%), el 14 (33,3%) y el 15A (20,0%) (sólo serotipos causantes de al menos 5 casos).

Tabla 3.7.2. Porcentaje de casos con sensibilidad reducida a penicilina por serotipo* . Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid, 2013.

| Serotipo | S | I | R | I+R | Total | Sensibilidad reducida |
|----------|----|----|---|-----|-------|-----------------------|
| 8 | 43 | 1 | 0 | 1 | 44 | 2,3 |
| 3 | 29 | 0 | 0 | 0 | 29 | 0,0 |
| 19A | 9 | 11 | 3 | 14 | 23 | 60,9 |
| 1 | 18 | 0 | 0 | 0 | 18 | 0,0 |
| 22F | 16 | 0 | 0 | 0 | 16 | 0,0 |
| 23B | 4 | 9 | 1 | 10 | 14 | 71,4 |
| 6C | 1 | 12 | 0 | 12 | 13 | 92,3 |
| 10A | 12 | 0 | 0 | 0 | 12 | 0,0 |
| 11A | 2 | 5 | 5 | 10 | 12 | 83,3 |
| 15A | 1 | 8 | 1 | 9 | 10 | 90,0 |
| 16F | 4 | 5 | 0 | 5 | 9 | 55,6 |
| 4 | 7 | 2 | 0 | 2 | 9 | 22,2 |
| 15B | 7 | 1 | 0 | 1 | 8 | 12,5 |
| 24F | 2 | 6 | 0 | 6 | 8 | 75,0 |
| 7F | 8 | 0 | 0 | 0 | 8 | 0,0 |
| 12F | 6 | 0 | 1 | 1 | 7 | 14,3 |
| 19F | 5 | 1 | 1 | 2 | 7 | 28,6 |
| 14 | 0 | 4 | 2 | 6 | 6 | 100,0 |
| 23A | 5 | 1 | 0 | 1 | 6 | 16,7 |
| 33 | 6 | 0 | 0 | 0 | 6 | 0,0 |
| 35B | 1 | 5 | 0 | 5 | 6 | 83,3 |
| 9N | 6 | 0 | 0 | 0 | 6 | 0,0 |

Sólo serotipos que produjeron al menos 5 casos
S=Sensible, I=Intermedia, R=Reducida

Tabla 3.7.3. Porcentaje de casos con sensibilidad reducida a eritromicina por serotipo *. Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid, 2013.

| Serotipo | S | I | R | I+R | Total | Sensib. reducida |
|----------|----|---|----|-----|-------|------------------|
| 8 | 37 | 0 | 7 | 7 | 44 | 15,9 |
| 3 | 29 | 0 | 0 | 0 | 29 | 0,0 |
| 19A | 9 | 0 | 14 | 14 | 23 | 60,9 |
| 1 | 18 | 0 | 0 | 0 | 18 | 0,0 |
| 22F | 16 | 0 | 0 | 0 | 16 | 0,0 |
| 23B | 14 | 0 | 0 | 0 | 14 | 0,0 |
| 6C | 5 | 0 | 8 | 8 | 13 | 61,5 |
| 10A | 11 | 1 | 0 | 1 | 12 | 8,3 |
| 11A | 10 | 0 | 2 | 2 | 12 | 16,7 |
| 15A | 1 | 0 | 9 | 9 | 10 | 90,0 |
| 16F | 7 | 2 | 0 | 2 | 9 | 22,2 |
| 4 | 9 | 0 | 0 | 0 | 9 | 0,0 |
| 15B | 4 | 0 | 4 | 4 | 8 | 50,0 |
| 24F | 3 | 0 | 5 | 5 | 8 | 62,5 |
| 7F | 8 | 0 | 0 | 0 | 8 | 0,0 |
| 12F | 7 | 0 | 0 | 0 | 7 | 0,0 |
| 19F | 6 | 0 | 1 | 1 | 7 | 14,3 |
| 14 | 3 | 0 | 3 | 3 | 6 | 50,0 |
| 23A | 3 | 0 | 3 | 3 | 6 | 50,0 |
| 33 | 1 | 0 | 5 | 5 | 6 | 83,3 |
| 35B | 6 | 0 | 0 | 0 | 6 | 0,0 |
| 9N | 6 | 0 | 0 | 0 | 6 | 0,0 |

Sólo serotipos que produjeron al menos 5 casos
S=Sensible, I=Intermedia, R=Reducida

3.8. Antecedentes patológicos

Antecedentes patológicos más frecuentes: el 65,6% de los casos presentaba un antecedente patológico que podría considerarse un factor de riesgo para la enfermedad neumocócica (262 casos). De los antecedentes patológicos el más frecuente fue la inmunodeficiencia (20,2%), seguida de la patología cardíaca (18,7%) y de la patología respiratoria (16,0%) (tabla 3.8.1). Entre los antecedentes patológicos clasificados como “otros” cabe destacar la patología neoplásica (27 casos), diabetes mellitus (10 casos) y tabaquismo (7 casos).

Antecedentes patológicos por edad y sexo: la presencia de antecedentes patológicos fue mayor en hombres (71,2%) que en mujeres (57,8%) y aumentó con la edad (figura 3.8.1). El 80,0% de los casos mayores de 59 años presentaban antecedentes patológicos.

Antecedentes patológicos y estado vacunal: el 60,3% de los casos con antecedentes patológicos habían recibido vacunación antineumocócica (128 de 212). El 87,5% de dichos pacientes habían recibido VPN23, el 10,9% habían recibido VCN y en 2 casos se desconoce el tipo de vacuna.

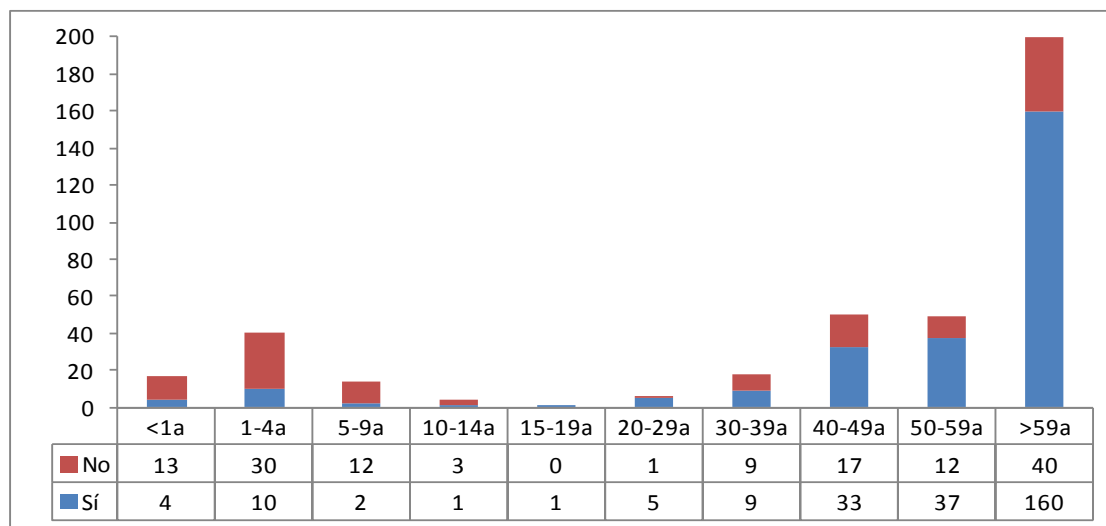
Antecedentes patológicos y letalidad: la letalidad de los pacientes con antecedentes patológicos fue del 17,5% y la de los pacientes sin ellos del 7,2%.

Antecedentes patológicos y manifestaciones clínicas: en relación con las manifestaciones clínicas, presentaban antecedentes patológicos el 62,3% de los casos de neumonía, el 63,4% de los de meningitis, el 77,4% de los de sepsis y el 66,0% de los de bacteriemia.

Tabla 3.8.1. Antecedentes patológicos. Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid, 2013.

| | Casos | % |
|------------------------|------------|--------------|
| Inmunodeficiencia | 53 | 20,2 |
| Patología cardiaca | 49 | 18,7 |
| Patología respiratoria | 42 | 16,0 |
| Patología hepática | 15 | 5,7 |
| Patología renal | 7 | 2,7 |
| Esplenectomía | 5 | 1,9 |
| Traumatismo craneal | 2 | 0,8 |
| Cirugía craneal | 1 | 0,4 |
| Fístula LCR | 1 | 0,4 |
| Otros | 87 | 33,2 |
| Total | 262 | 100,0 |

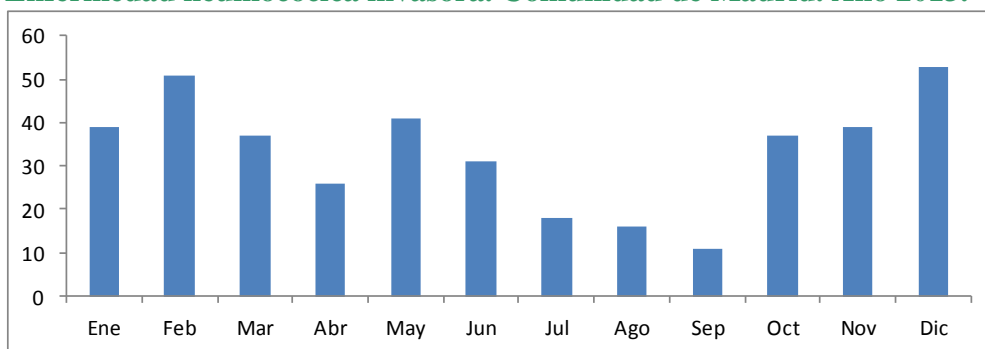
Figura 3.8.1. Número de casos con antecedentes patológicos por grupos de edad. Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid. Año 2013.



3.9. Distribución temporal

En la figura 3.9.1 se muestra la distribución mensual de los casos de ENI. Se observa un patrón estacional en el que el mayor número de casos se registra en los meses de otoño e invierno y se produce un descenso en los meses de verano.

Figura 3.9.1. Número de casos por mes de inicio de los síntomas. Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid. Año 2013.



3.10. Incidencia por grupo de edad, por sexo y por serotipos vacunales. Años 2008-2013.

En la figura 3.10.1 se muestra la incidencia por grupos de edad desde el año 2008, año de máxima incidencia desde que se empezó a vigilar la ENI. La incidencia disminuye a lo largo de todo el período en el grupo de menores de 5 años de edad. Con relación a los mayores de 59 años, la incidencia disminuye hasta el año 2011 y en los dos años siguientes se produce un ligero aumento.

Si comparamos la incidencia de 2013 con la de 2008 se observa un descenso en todos los grupos de edad, en ambos sexos y para los serotipos incluidos en la VCN7, VCN13, VCN13 pero no en VCN7, VPN23 y VPN23 pero no en VCN13 (tabla 3.10.1).

Figura 3.10.1. Incidencia por grupo de edad. Enfermedad invasiva por neumococo. Comunidad de Madrid. Años 2008-2013.

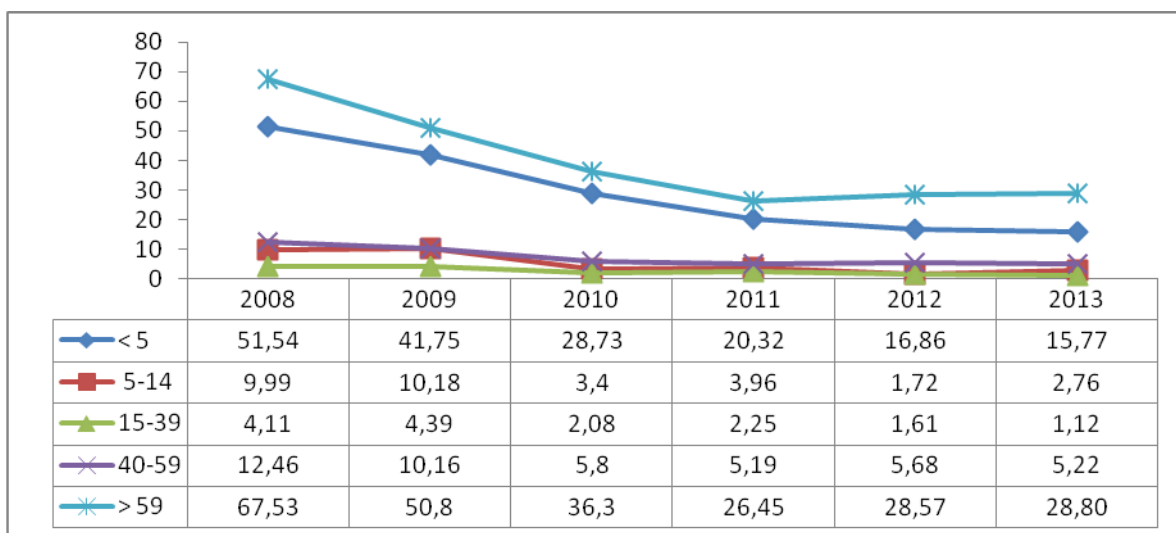


Tabla 3.10.1. Incidencia por grupo de edad, por sexo y por serotipos vacunales. Enfermedad invasiva por neumococo. Comunidad de Madrid. Años 2008 y 2013.

| GRUPOS DE EDAD | 2008 | | 2013 | | RR 2013/2008 | IC 95% |
|-------------------------|------------|--------------|------------|-------------|-----------------|-----------|
| | Casos | Tasas | Casos | Tasas | | |
| < 5 | 175 | 51,54 | 57 | 15,77 | 0,31 | 0,22-0,42 |
| 5-14 | 58 | 9,99 | 18 | 2,76 | 0,28 | 0,16-0,48 |
| 15-39 | 100 | 4,11 | 25 | 1,12 | 0,27 | 0,18-0,42 |
| 40-59 | 213 | 12,46 | 99 | 5,22 | 0,42 | 0,33-0,53 |
| > 59 | 241 | 19,99 | 200 | 14,74 | 0,74 | 0,61-0,89 |
| TOTAL | 787 | 12,55 | 399 | 6,14 | 0,49 | 0,43-0,55 |
| < 2 | 92 | 67,53 | 40 | 28,80 | 0,43 | 0,29-0,62 |
| > 64 | 200 | 22,34 | 176 | 17,20 | 0,77 | 0,63-0,94 |
| SEXO | | | | | | |
| Hombres | 459 | 15,1 | 233 | 7,46 | 0,49 | 0,42-0,58 |
| Mujeres | 328 | 10,15 | 166 | 4,92 | 0,48 | 0,40-0,58 |
| SEROTIPOS | | | | | | |
| Serotipos VCN7 | 83 | 1,32 | 29 | 0,45 | 0,34 | 0,22-0,51 |
| Serotipos VCN13 | 452 | 7,21 | 102 | 1,57 | 0,22 | 0,18-0,27 |
| Serot VCN13-VCN7 | 369 | 5,88 | 73 | 1,12 | 0,19 | 0,15-0,25 |
| Serot VPN23 | 577 | 9,2 | 213 | 3,28 | 0,36 | 0,30-0,42 |
| Serot VPN23-VC13 | 129 | 2,06 | 111 | 1,71 | 0,83 | 0,64-1,07 |
| SEROTIPOS >59 | | | | | | |
| Serotipos VCN7 | 35 | 2,9 | 15 | 1,11 | 0,38 | 0,21-0,70 |
| Serotipos VCN13 | 115 | 9,54 | 50 | 3,68 | 0,39 | 0,28-0,54 |
| Serot VCN13-VCN7 | 80 | 6,64 | 35 | 2,58 | 0,39 | 0,26-0,58 |
| Serot VPN23 | 160 | 13,27 | 98 | 7,22 | 0,54 | 0,42-0,70 |
| Serot VPN23-VC13 | 47 | 3,9 | 48 | 3,54 | 0,91 | 0,61-1,36 |

4. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La incidencia de ENI es muy variable tanto a nivel europeo (5,59 casos por 100.000 habitantes en Europa)¹⁸ como en otros países desarrollados, como Australia (10,0)¹⁹ o EUA (7,6)²⁰. En España se dispone de datos homogéneos a nivel nacional de meningitis neumocócica, con una incidencia en 2010 de 0,78 por 100.000²¹, cifra superior a la registrada en la Comunidad de Madrid en 2013 (0,63). La incidencia de ENI en otras CCAA también muestra cifras muy dispares, siendo de 20,3 casos por 100.000 en Cataluña en 2009²², de 11,3 en Galicia en 2010²³, de 8,7 en Navarra en 2013²⁴, de 7,7 en la Comunidad Valenciana en 2012²⁵, de 4,8 en Castilla y León en 2011²⁶, y de 2,7 en Andalucía en 2012²⁷. La incidencia de la Comunidad de Madrid en el año 2013 ha presentado un valor intermedio (6,14). 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 variables²⁸. Sin embargo, la meningitis neumocócica presenta habitualmente valores más comparables. La incidencia registrada en la Comunidad de Madrid en 2013 se sitúa en un valor intermedio tanto de las registradas en Europa¹⁸, como de las registradas en otras CCAA (0,4 en Castilla y León en 2011²⁶, 0,75 en Andalucía en 2012²⁷, 0,9 en Galicia en 2010²³, y 1,1 en la Comunidad Valenciana en 2012²⁵).

La incidencia más elevada se observa en los menores de un año (25,19), seguido del de mayores de 59 años (14,74). A nivel europeo; **Error! Marcador no definido.**, el grupo de mayor incidencia es el de 65 ó más años (14,2), seguido del de menores de 1 año (11,7). En relación con el sexo, la incidencia es mayor en hombres que en mujeres en todos los grupos de edad excepto en el de menores de un año. A nivel europeo el sexo masculino predomina en todos los grupos de edad.

La letalidad global por ENI en la Comunidad de Madrid en 2013 (14,0%) es superior a la media europea en 2011 (10,3%); **Error! Marcador no definido.** Los grupos de mayor edad presentan la letalidad más elevada. El 22,7% de los casos de 65 ó más años fallecieron, cifra superior a la media europea de ese grupo de edad (14,3%). En menores de 5 años la letalidad fue de 1,8%, cifra menor que la media europea (3,6%); **Error! Marcador no definido.** La forma clínica que produjo mayor letalidad fue la sepsis (30,1%), a diferencia de lo observado a nivel europeo, donde predominó la letalidad por meningitis.

Los serotipos más frecuentes han sido los mismos que en el año 2012 (el 8, 3, 19A, 1 y 22F) con la excepción del 11A²⁹. De ellos, los serotipos 1, 3 y 19A están incluidos en la VCN13. El serotipo 8 ha aumentado y los serotipos 19A, 1 y 11A han descendido. Estos serotipos son también de los más frecuentes en el ámbito europeo. El incremento del serotipo 8 podría estar en parte relacionado con el reemplazo de serotipos, ya que no se encuentra en las vacunas conjugadas, aunque sí en la VPN23. Los serotipos que más han aumentado en Europa son el 8 y el 22F. El serotipo 22F no ha aumentado en la Comunidad de Madrid con respecto al año anterior. El serotipo más frecuente en Europa es el 7F, que en la Comunidad de Madrid ha producido 8 casos.

Los serotipos más frecuentemente responsables de fallecimientos se encuentran entre los más frecuentes en el ámbito europeo (3, 22F, 19A). El serotipo con mayor letalidad fue el 11A, al igual que en Europa.

La proporción de casos por serotipos incluidos en la vacuna VCN7 ha disminuido en la cohorte de recomendación de la vacunación (4,1% en 2011, 1,5% en 2012, 0% en 2013), aunque ha aumentado en población general (8,6% en 2011, 4,7% en 2012 y 9,1% en 2013). Con respecto a la vacuna VCN13, la proporción de casos ha disminuido con respecto a los años previos, tanto en la cohorte de recomendación de la vacunación (63,0% en 2011, 28,8% en 2012 y 25,0% en 2013) como en población general (53,0% en 2011, 34,4% en 2012 y 32,2% en 2013). Por otra parte, se han registrado cinco fallos vacunales, uno de ellos por un serotipo incluido en las VCN7 y VCN13 (19F) y el resto por serotipos incluidos en la VCN13 (1 y 3). La disminución de la frecuencia de casos por serotipos incluidos en las VCN junto con la baja frecuencia de fallos vacunales es compatible con una elevada efectividad de estas vacunas, como se muestra en otros estudios tanto en el ámbito nacional³⁰ como en otros países^{31 32 33 34}.

En el grupo de edad de los mayores de 59 años, la proporción de casos con serotipo incluido en la VPN23 fue menor que en los años previos (72,8% en 2011, 69,5% en 2012 y 62,0% en 2013). Se ha observado un menor riesgo de enfermedad por dichos serotipos en los pacientes vacunados respecto a los no vacunados, así como por los serotipos sólo incluidos en la VPN23 y no en las vacunas conjugadas. 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^{35 36 37}.

La proporción de pacientes con antecedentes patológicos que habían recibido vacunación antineumocócica es mayor que en los años previos, pero sigue siendo baja (46,0% en 2011, 48,4% en 2012 y 60,3% en 2013), por lo que habría que enfatizar la importancia de vacunar a este grupo de pacientes, a pesar de que la eficacia de la vacuna pueda ser menor en ellos.

La proporción de casos con sensibilidad reducida a penicilina ha sido superior a la media europea de 2011 (30,7% vs 17,2%), con respecto a la eritromicina ha sido similar (22,6% vs 23,5%) y con respecto a cefotaxima ha sido superior (11,6% vs 6,7%); **Error! Marcador no definido..** Con relación a España (datos de 2011) la sensibilidad reducida a penicilina es superior (30,7% vs 27,4%) y es inferior a eritromicina (22,6% vs 24,0%) y cefotaxima (11,6% vs 13,6%); **Error! Marcador no definido..** Las diferencias en las sensibilidades 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.

Al igual que en Europa, los serotipos 19A y 14 son los que más frecuentemente presentaron sensibilidad reducida a penicilina, eritromicina y cefotaxima de manera conjunta.

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 edad; lo que se ha relacionado con un efecto de inmunidad de grupo³⁸. Desde el año 2011 se observa un ligero incremento de la incidencia en los mayores de 59 años. La tendencia decreciente de la incidencia en menores de 5 años se mantiene en 2013.

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 los cambios en las recomendaciones de vacunación.
- 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 hematogena 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 _____

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 2012. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2013.
<http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2012.pdf>
- ⁹ Vacunación en Adultos. Recomendaciones. Subdirección General de Promoción de la Salud y Epidemiología. Ministerio de Sanidad y Consumo 2005.
- ¹⁰ Ficha técnica de Prevenar ® <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Prevenar/H-323-PI-es.pdf>
- ¹¹ Grupo de Estudio "ad hoc". Vacuna Neumococo Conjugada. Recomendaciones de Salud Pública. Dirección General de Salud Pública. Ministerio de Sanidad y Consumo 2001.
- ¹² Pneumococcal vaccines. WHO position paper – 2012. Weekly Epidemiological Record 2012; Vol. 87, nº 14: 129-144. <http://www.who.int/wer>
- ¹³ 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.
- ¹⁴ Ficha técnica de Prevenar 13 ® http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPARProduct_Information/human/001104/WC500057247.pdf
- ¹⁵ Memoria 2011. Subdirección de Promoción de la Salud y Prevención. Dirección General de Atención Primaria. Consejería de Sanidad. Comunidad de Madrid.
- ¹⁶ 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.
- ¹⁷ The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – EUCAST. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. <http://www.eucast.org/>
- ¹⁸ European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of invasive bacterial diseases in Europe, 2011. Stockholm:ECDC;2013.
<http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/invasive-pneumococcal-disease-surveillance-2010.pdf>

- ¹⁹ [Barry C, Krause VL, Cook HM, Menzies RI PW](#). Invasive pneumococcal disease in Australia, 2007 and 2008. *Commun Dis Intell* 2012; 36(2):E151-E165.
- ²⁰ Center for Disease Control and Prevention. 2013. Active Bacterial Core Surveillance (ABCs) Report, Emerging Infections Program Network, *Streptococcus pneumoniae*, 2012. <http://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/survreports/spneu11.pdf>
- ²¹ 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.
- ²² 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.
- ²³ 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
- ²⁴ Situación de las enfermedades de declaración obligatoria en Navarra 2013. Instituto de Salud Pública de Navarra. Boletín informativo nº 76. Febrero de 2014. <http://www.navarra.es/NR/rdonlyres/AECCD760-AB2A-4841-818A-FA53478FD6DC/279985/BOL76INTed0s2013.pdf>
- ²⁵ 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
- ²⁶ 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>
- ²⁷ 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
- ²⁸ 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.
- ²⁹ Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid, EDO año 2012. Boletín epidemiológico de la Comunidad de Madrid Vol. 19 nº 4. Abril 2013
- ³⁰ 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.
- ³¹ [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; 26(26):3277-81.
- ³² 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.
- ³³ Pilishvili 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.

³⁴ Miller E, Andrews NJ, Waight PA, Slack MPE, George RC. Effectiveness of the new serotypes in the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine* 2011; 29: 9127-9131

³⁵ Moberley SA, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(1):CD000422.

³⁶ 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.

³⁷ 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

³⁸ 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.