

INFORME:

Enfermedad Neumocócica en la Comunidad de Madrid, año 2014. CMBD.

ÍNDICE

1 RESUMEN	35
2 INTRODUCCIÓN	36
3 METODOLOGÍA	38
4 RESULTADOS	39
4.1 Incidencia por formas clínicas	39
4.2 Incidencia por sexo	39
4.3 Incidencia por grupos de edad	39
4.4 Letalidad	41
4.5 Estancia mediana hospitalaria	41
4.6 Estacionalidad	42
4.7 Comparación con el año 2013	43
4.8 Evolución en el período 2007-2014	43
5 DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	46
7 BILIOGRAFÍA	47

Enfermedad Neumocócica en la Comunidad de Madrid, año 2015. CMBD.

1 RESUMEN

Antecedentes.

La disponibilidad de vacunas antineumocócicas de amplia difusión en la Comunidad de Madrid hace necesario profundizar en el conocimiento de la situación epidemiológica de la enfermedad neumocócica.

Objetivos.

Determinar la incidencia de casos ingresados en hospitales de la Comunidad de Madrid (CM) por enfermedad neumocócica en el año 2015 y su evolución desde 2007. Describir las características epidemiológicas de la enfermedad.

Metodología.

Estudio descriptivo de los casos de enfermedad neumocócica que han requerido ingreso hospitalario, incluidos en el Registro del Conjunto Mínimo Básico de Datos de Altas Hospitalarias y Cirugía Ambulatoria (CMBD) de la Comunidad de Madrid, durante el período 2007-2015. Se han seleccionado los siguientes códigos de la CIE-9-MC: 481 (neumonía neumocócica), 320.1 (meningitis neumocócica), 038.2 (septicemia neumocócica) y 567.1 (peritonitis neumocócica), recogidos en el diagnóstico principal o en el primer diagnóstico secundario. Se calcula la incidencia anual de los casos ingresados, por grupos de edad y formas clínicas. Se describe la evolución de la enfermedad en el período 2007-2015.

Resultados.

En el año 2015 se han registrado 1.868 casos de enfermedad invasora por neumococo, lo que supone una incidencia de 29,02 casos por 100.000 habitantes. La mayoría de los casos se presentaron en forma de neumonía (85,2%), con una incidencia de 24,73 casos por 100.000 habitantes. La incidencia de septicemia fue de 3,62 y la de meningitis de 0,62. La mayor incidencia se observa en las personas mayores de 64 años (119,45), seguida por la población infantil de menos de 1 año (20,44). La letalidad global ha sido de 7,8%. El grupo de edad de mayor letalidad es el de mayores de 59 años (9,3%). La incidencia de la enfermedad en 2015 ha sido un 14,6% mayor que en 2014.

Conclusiones.

La enfermedad neumocócica en nuestro medio presenta una elevada incidencia y letalidad, afectando fundamentalmente a los extremos de la vida. La incidencia observada es superior a la de otros estudios, debido a la fuente de información utilizada que incluye los casos de sospecha clínica. Sin embargo, la incidencia de la meningitis neumocócica es similar a la descrita.

2 INTRODUCCIÓN

Streptococcus pneumoniae (neumococo) es la principal bacteria productora de otitis media, sinusitis y neumonía, y una de las principales causas de meningitis bacteriana junto con *Neisseria meningitidis* (meningococo). El neumococo es el agente patógeno más frecuente de meningitis en pacientes que han sufrido fractura de la base del cráneo con pérdida de LCR. También produce, aunque con menor frecuencia, endocarditis, artritis séptica y peritonitis.

El neumococo es un coco Gram positivo, catalasa negativo y productor de α -hemólisis. Casi todos los aislamientos clínicos de este patógeno contienen una cápsula externa constituida por polisacáridos. Se han identificado más de 90 serotipos de neumococo en relación con diferencias antigénicas en los polisacáridos capsulares⁴². Los datos actuales sugieren que un número limitado de serotipos causa la mayoría de los casos de enfermedad invasora en todo el mundo⁴³.

El ecosistema natural de este patógeno es la nasofaringe humana. Entre un 5 y un 10% de los adultos sanos, y entre un 20 y un 40% de los niños presentan colonización por neumococo. La colonización es estacional, aumentando a mediados del invierno. La duración del estado de portador es variable (entre 1 y 17 meses) y depende del serotipo, siendo más prolongada en niños que en adultos⁴⁴. La media de edad para la primera adquisición es de 6 meses. La infección usualmente ocurre en el primer mes tras la adquisición de un nuevo serotipo⁴⁵.

Existe una clara interrelación entre la edad y la susceptibilidad a la infección por neumococo. La incidencia de bacteriemia neumocócica es elevada en neonatos y niños menores de 2 años, disminuye en adolescentes y adultos jóvenes, y aumenta de nuevo en los adultos de mayor edad. Una amplia variedad de trastornos que alteran la capacidad inmunológica del huésped, predisponen al desarrollo de la infección neumocócica.

Los neumococos se transmiten por mecanismo directo de persona a persona como consecuencia de un contacto íntimo prolongado. La cohabitación en espacios reducidos, como campamentos militares, prisiones o albergues para personas sin hogar, se asocia con epidemias, pero el contacto en escuelas o en lugares de trabajo no aumenta significativamente la transmisión de la enfermedad. Es probable que las guarderías sean el ámbito responsable del contagio entre niños pequeños.

La letalidad de la enfermedad neumocócica varía con la edad y la presencia de enfermedades subyacentes. Oscila entre el 5-10% para los casos de neumonía (20-40% en pacientes con patología grave subyacente)⁴⁶ y entre el 19-26% para los casos de meningitis. Las secuelas neurológicas son frecuentes en los casos de meningitis⁴⁷.

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), España, en el año 2013, presentó una proporción de aislamientos no susceptibles a penicilina del 27,6% y a macrólidos del 25,7%, situándose entre los países con resistencias más elevadas para ambos antibióticos. 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 macrólidos⁴⁸.

En la actualidad en nuestro medio se dispone de dos tipos de vacunas frente a neumococo. Una vacuna de polisacárido capsular derivado de los 23 serotipos (VP23) que causan infección neumocócica con mayor frecuencia, que está recomendada por la OMS para mayores de 2 años de edad con alto riesgo de enfermedad neumocócica. En este grupo se incluyen los mayores de 65 años sanos, especialmente los que viven en instituciones, y los pacientes con fallos orgánicos crónicos, diabetes, síndrome nefrótico y ciertas inmunodeficiencias, sobre todo aquellas con asplenia funcional o anatómica⁴⁹.

En la Comunidad de Madrid en el año 2005 se incluyó la VP23 en las recomendaciones de la vacunación de los 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 2015 fue del 62,1% (61,7% para hombres y 62,4% para mujeres)⁵⁰.

En el año 2001 estuvo disponible una vacuna neumocócica conjugada heptavalente (VCN7) (frente a los serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F), indicada desde los 2 meses hasta los 2 años de edad. En España las autoridades sanitarias recomendaron esta vacuna en grupos de riesgo, en los que se incluyeron niños inmunocompetentes con riesgo de enfermedad neumocócica o sus complicaciones debido a enfermedades crónicas, niños inmunodeprimidos y niños con infección por VIH⁵¹.

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 infantil⁵².

La Comunidad de Madrid, incluyó la VCN7 en noviembre de 2006 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)⁵³. 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 2004. Además, para reforzar la vigilancia de la enfermedad neumocócica se incluyó toda la enfermedad invasora como EDO en febrero de 2007 (Orden 74/2007, de 22 de enero)⁵⁴.

En marzo de 2009 se comercializó una vacuna neumocócica conjugada frente a 10 serotipos y en junio de 2010 se comercializó una vacuna neumocócica conjugada frente a 13 serotipos (VCN13), que sustituyó a la VCN7 utilizada en la Comunidad de Madrid hasta entonces. La cobertura de esta vacuna en el año 2011 fue de un 99,8%⁵⁵. En julio de 2012 se excluyó la VCN13 del calendario de vacunaciones sistemáticas infantiles, manteniéndose para grupos de riesgo. En enero de 2015 se volvió a incluir en el calendario de vacunaciones sistemáticas infantiles.

El objetivo del estudio es describir la incidencia de casos ingresados en hospitales de la CM por enfermedad neumocócica en el año 2015 y su evolución desde el año 2007, así como describir las características epidemiológicas de la enfermedad.

3 METODOLOGÍA

Estudio descriptivo de los casos de enfermedad neumocócica que han requerido ingreso hospitalario, incluidos en el Registro del Conjunto Mínimo Básico de Datos de Altas Hospitalarias y Cirugía Ambulatoria (CMBD) de la Comunidad de Madrid, durante el período 2007-2015.

Se consideran como casos las altas con los códigos específicos de enfermedad neumocócica invasora que se recogen en la CIE-9-MC: 481 (neumonía neumocócica), 320.1 (meningitis neumocócica), 038.2 (septicemia neumocócica) y 567.1 (peritonitis neumocócica), registrados en el diagnóstico principal o en el primer diagnóstico secundario.

Se calcula la incidencia por 100.000 habitantes, global y específica por grupos de edad y forma clínica de presentación. Como población de referencia se utiliza el Padrón continuo de habitantes de la Comunidad de Madrid⁵⁶. Se describe la evolución de la enfermedad tras la introducción de 2007 a 2015. El análisis estadístico se ha efectuado con el programa STATA v12.

4 RESULTADOS

4.1 Incidencia por formas clínicas

En el CMBD del año 2015 se han registrado 1.868 casos de enfermedad invasora por neumococo, lo que supone una incidencia de 29,02 casos por 100.000 habitantes. La mayoría de los casos se presentaron en forma clínica de neumonía (85,2%), con una incidencia de 24,73 casos por 100.000 habitantes. También se han registrado 166 casos de septicemia (15,5%) con una incidencia de 3,62 casos por 100.000 habitantes, 40 casos de meningitis (2,1%) con una incidencia de 0,62 casos por 100.000 habitantes y 3 casos de peritonitis por neumococo (0,2%) con una incidencia de 0,05 casos por 100.000 habitantes (tabla 4.1.1).

Tabla 4.1.1. Incidencia y letalidad por formas clínicas. Enfermedad invasora por neumococo. Comunidad de Madrid. CMBD 2015.

	Casos	%	Incidencia	Exitus	Letalidad (%)
Neumonía	1592	85,2	24,73	113	7,1
Septicemia	233	12,5	3,62	30	12,9
Meningitis	40	2,1	0,62	2	5,0
Peritonitis	3	0,2	0,05	0	0,0
Total	1868	100,0	29,02	145	7,8

Han fallecido 145 pacientes, lo que supone una mortalidad de 2,25 fallecimientos por 100.000 habitantes y una letalidad del 7,8%. La mayor letalidad se ha presentado en la septicemia (12,9%), seguida de la neumonía (7,1%) y la meningitis (5,0%) (Tabla 4.1.1).

4.2 Incidencia por sexo

En el año 2014, la distribución de los casos de enfermedad invasora por sexo muestra un predominio en varones, con una razón hombre/mujer de 1,36 y una incidencia de 36,62 casos por 100.000 en hombres y de 24,75 casos por 100.000 en mujeres.

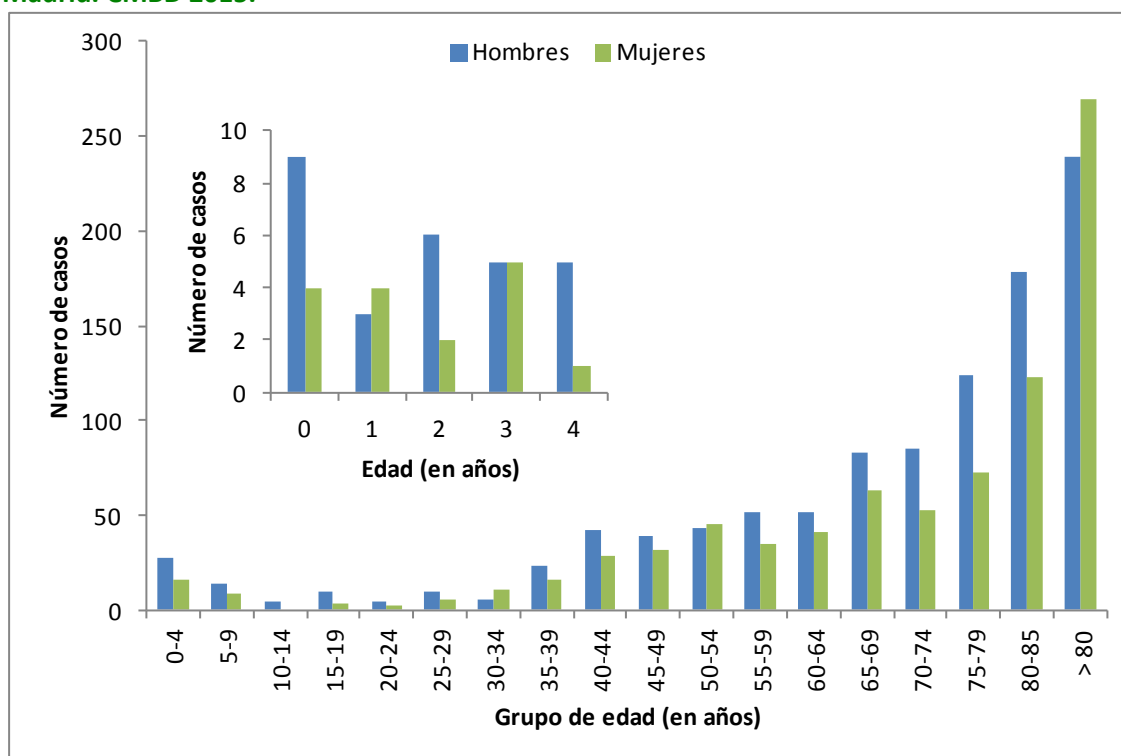
4.3 Incidencia por grupos de edad

El 74% de los casos son mayores de 59 años y el 3,9%, menores de 15 años. La mayor incidencia se presenta en los mayores de 59 años (98,13 casos por 100.000 habitantes), seguida por el grupo de edad de 40 a 59 años (16,39) y por los menores de 5 años (13,05) (tabla 4.3.1). La incidencia en los menores de 1 año ha sido de 20,44 casos por 100.000.

El número de casos por sexo y grupos de edad se muestra en la figura 4.3.1. El número de casos en hombres es superior a la de mujeres en casi todos los grupos de edad. La mayor diferencia se observa entre 70 y 85 años.

Tabla 4.3.1. Incidencia y letalidad por grupos de edad. Enfermedad invasora por neumococo. Comunidad de Madrid. CMBD 2015.

	Casos	%	Incidencia	Exitus	Letalidad (%)
<i>Grupo de edad (años)</i>					
0 a 4	44	2,4	13,05	2	4,5
5 a 14	28	1,5	4,14	0	0,0
15 a 39	94	5,0	4,55	3	3,2
40 a 59	319	17,1	16,39	11	3,4
> 59	1383	74,0	98,13	129	9,3
<i>Edades extremas</i>					
< 1	13	0,7	20,44	0	0,0
> 64	1290	69,1	119,45	125	9,7

Figura 4.3.1. Casos por sexo y grupos de edad. Enfermedad invasora por neumococo. Comunidad de Madrid. CMBD 2015.

4.4 Presentación clínica

La mayor incidencia de neumonía se observa en los mayores de 59 años (86,28), seguida de los grupos de edad de 40 a 59 años (12,58) y menores de 5 años (8,60) (tabla 4.4.1).

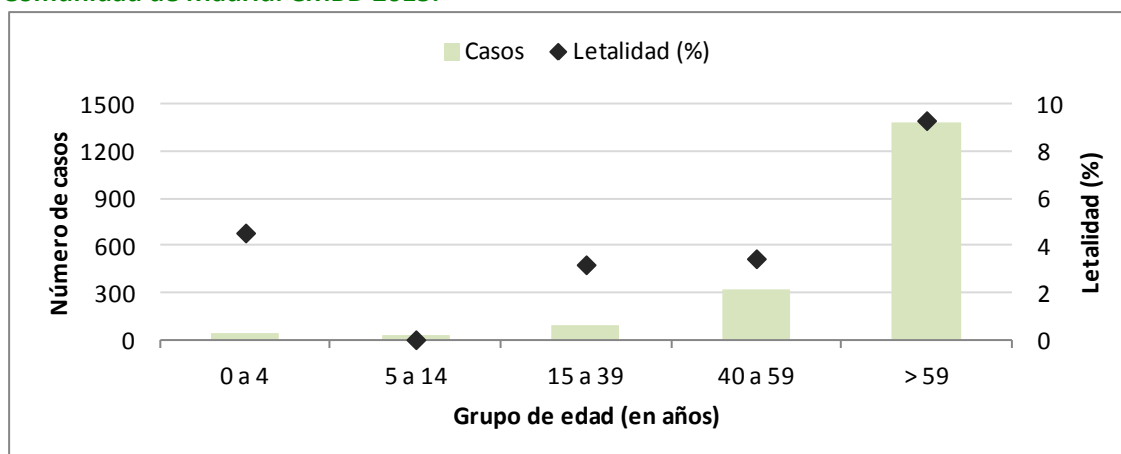
Del mismo modo, la septicemia muestra mayor incidencia en los mayores de 59 años (7,73), seguido de la población de 40 a 59 años (1,80) y de la población menor de 5 años (1,73). La meningitis afecta a la población de 0 a 4 años (2,08) y a la población mayor de 59 años (1,14) (tabla 4.4.1).

Tabla 4.4.1. Incidencia por grupos de edad y forma clínica. Enfermedad invasora por neumococo. Comunidad de Madrid. CMBD 2015.

Grupo de edad	Neumonía		Meningitis		Septicemia		Peritonitis	
	Casos	Incidencia	Casos	Incidencia	Casos	Incidencia	Casos	Incidencia
<i>Grupo de edad</i>								
0 a 4	29	8,60	7	2,08	6	1,78	0	0,00
5 a 14	26	3,85	2	0,30	2	0,30	0	0,00
15 a 39	76	3,68	4	0,19	14	0,68	0	0,00
40 a 59	245	12,58	11	0,57	35	1,80	1	0,05
> 59	1216	86,28	16	1,14	109	7,73	2	0,14
<i>Edades extremas</i>								
< 1	6	9,43	3	4,72	4	6,29	0	0,00
> 64	1141	105,66	12	1,11	135	12,50	2	0,19

4.5 Letalidad

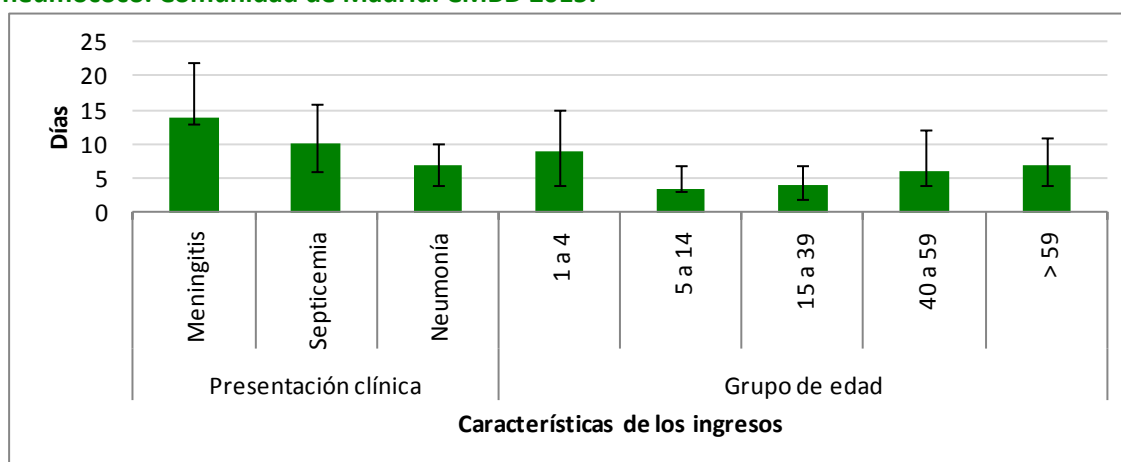
La letalidad global fue de 7,8%, aumentando con la edad y siendo la más alta en las personas mayores de 59 años (tabla 4.3.1 y figura 4.4.1) con un una letalidad específica para ese grupo de edad del 9,3%. Se han registrado dos fallecimientos en menores de 5 años.

Figura 4.4.1. Número de casos y letalidad por grupos de edad. Enfermedad invasora por neumococo. Comunidad de Madrid. CMBD 2015.

Los 2 casos fallecidos corresponden a un niño de un año y una niña de 2 años. El niño ingresó por meningitis neumocócica que se complicó con un shock séptico, neumotórax y compresión cerebral. La niña ingresó por shock séptico que se complicó con meningitis, hipertensión intracraneal, convulsiones y estado vegetativo persistente.

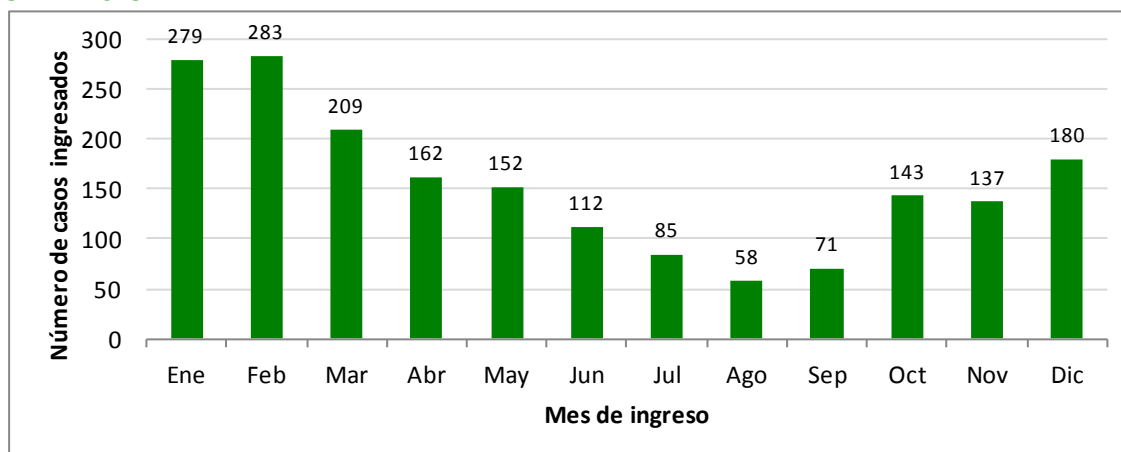
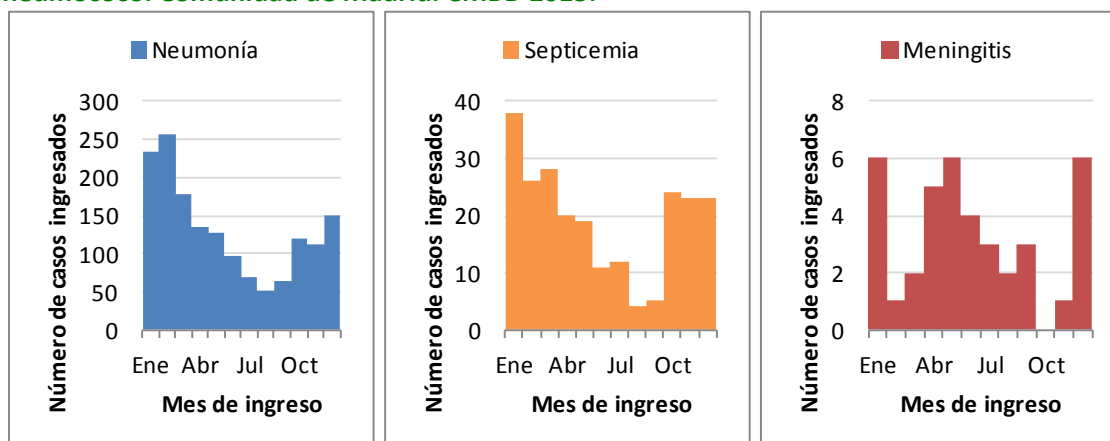
4.5 Estancia mediana hospitalaria

La estancia mediana hospitalaria de la enfermedad invasora por neumococo en el año 2015 ha sido de 7 días (p25: 4; p75: 11). La mayor estancia mediana se observa en los casos de meningitis (Md: 14; p25: 13; p75: 22) y septicemia (Md: 10; p25: 6; p75: 16) (Figura 4.5.1). El grupo de edad de 0 a 4 años es el que presenta la mayor estancia mediana (9 días), seguido del mayor de 59 años (7 días) (Figura 4.5.1).

Figura 4.5.1. Estancia mediana, percentiles 25 y 75 características de los casos. Enfermedad invasora por neumococo. Comunidad de Madrid. CMBD 2015.

4.6 Estacionalidad

Se observa un predominio de casos en los meses fríos (figura 4.6.1). Este patrón estacional se observa para la neumonía neumocócica y la septicemia pero no es tan claro para la meningitis (figura 4.6.2).

Figura 4.6.1. Casos por mes de ingreso. Enfermedad invasora por neumococo. Comunidad de Madrid. CMBD 2015.**Figura 4.6.2. Casos de neumonía, septicemia y meningitis por mes de ingreso. Enfermedad invasora por neumococo. Comunidad de Madrid. CMBD 2015.**

4.7 Comparación con el año 2014

Al comparar la enfermedad invasora por neumococo en el año 2015 con el año 2014 observamos un aumento en la incidencia del 14,6% (tabla 4.7.1).

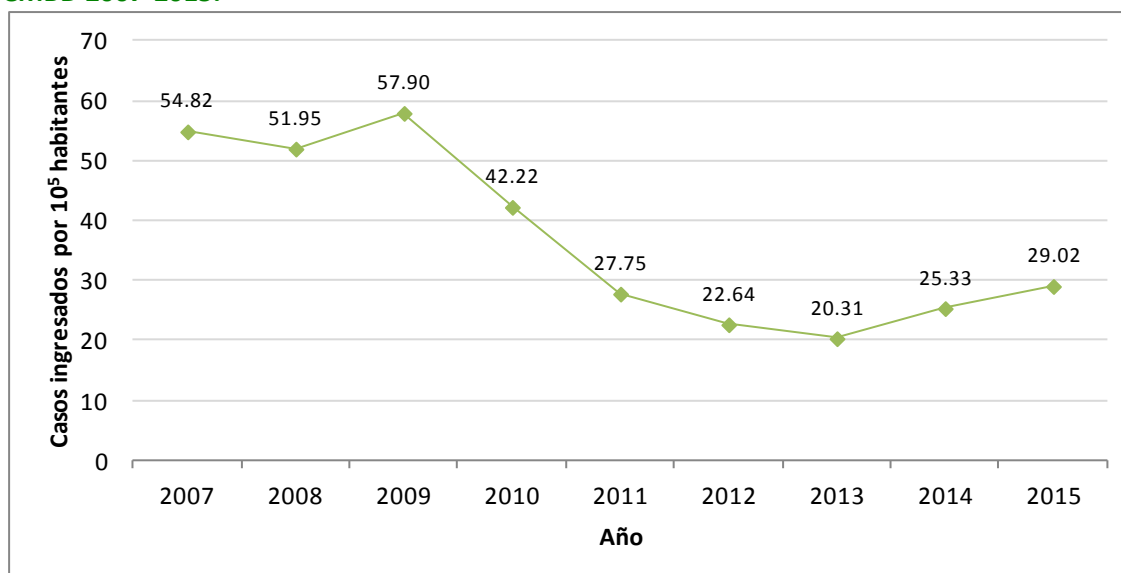
Tabla 4.7.1. Incidencia por grupos de edad. Enfermedad invasora por neumococo. Comunidad de Madrid. CMBD 2014 y 2015.

Grupos de edad	2014		2015		Evolución Diferencia relativa (%)
	Casos (n)	Incidencia (por 10 ⁵)	Casos (n)	Incidencia (por 10 ⁵)	
0 a 4	41	11,79	44	13,05	10,7
5 a 14	20	3,01	28	4,14	37,7
15 a 39	102	4,76	94	4,55	-4,5
40 a 59	260	13,56	319	16,39	20,9
> 59	1212	87,64	1383	98,13	12,0
Edades extremas					
< 1	10	15,70	13	20,44	30,2
> 64	1131	107,39	1290	119,45	11,2
Total	1635	25,33	1868	29,02	14,6

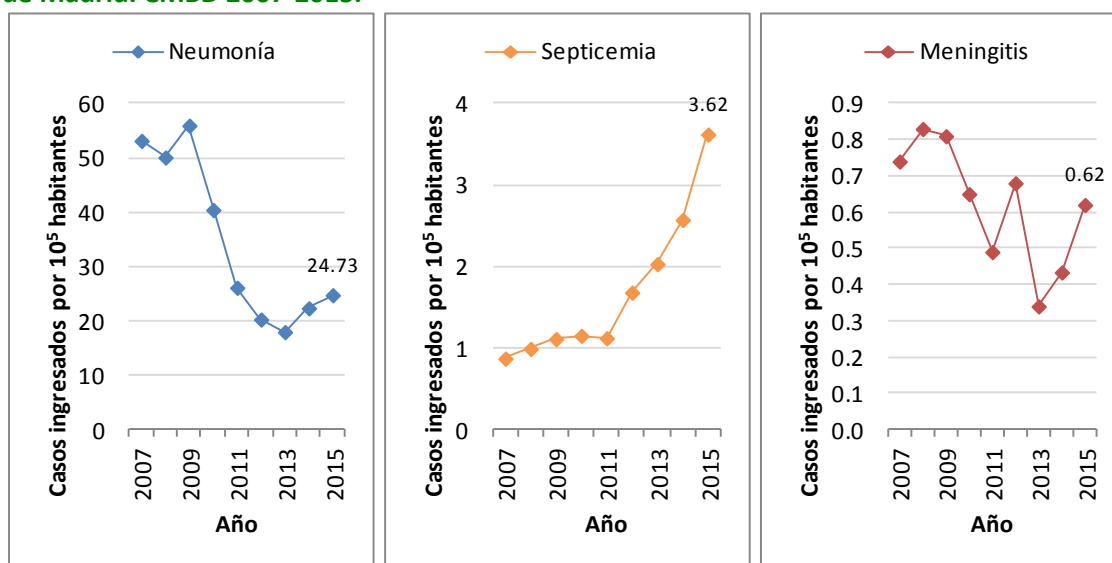
4.8 Evolución en el período 2007-2015

En el período 2007-2015 se han registrado 20732 casos de ENI. La mayor incidencia se ha producido en el año 2009 (57,90) y a partir de dicho año se observa una tendencia decreciente, con la menor incidencia el año 2013 (20,31) y un repunte en 2014 (25,33) y 2015 (29,02) (figura 4.8.1).

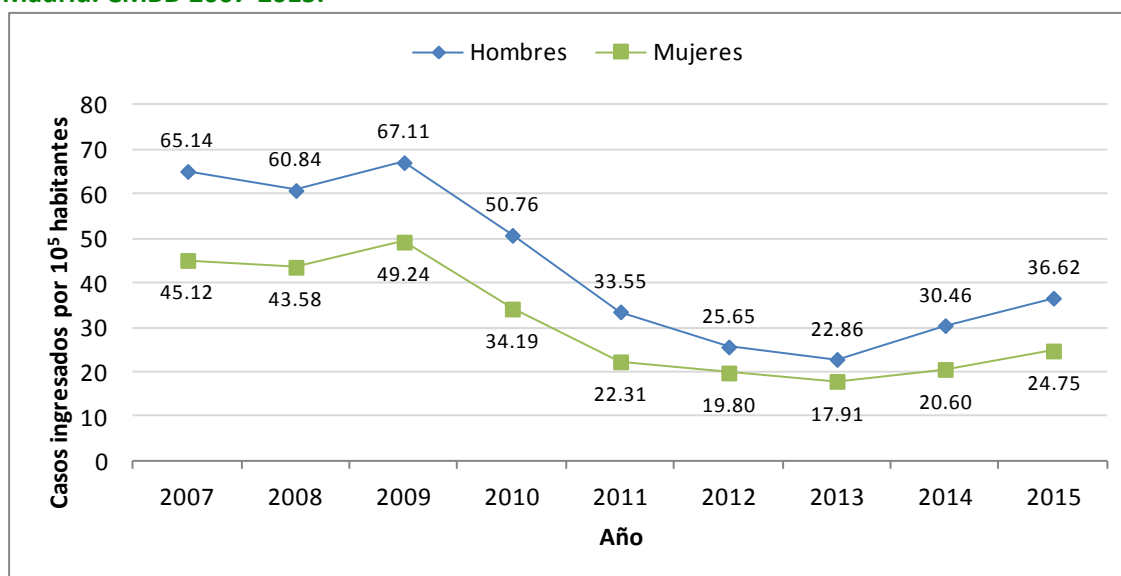
Figura 4.8.1. Incidencia por año de ingreso. Enfermedad invasora por neumococo. Comunidad de Madrid. CMBD 2007-2015.



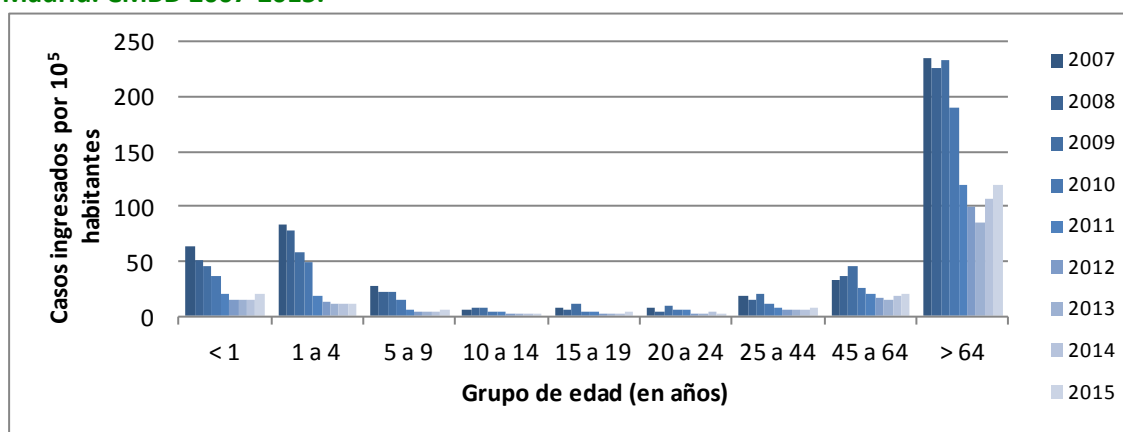
La neumonía neumocócica sigue un patrón similar a la enfermedad global, descendiendo a partir del año 2009 y presentando un incremento en los años 2014 y 2015. La septicemia neumocócica una tendencia creciente y la meningitis neumocócica no muestra una tendencia clara (figura 4.8.2).

Figura 4.8.2. Incidencia de neumonía por año de ingreso. Enfermedad invasora por neumococo. Comunidad de Madrid. CMBD 2007-2015.

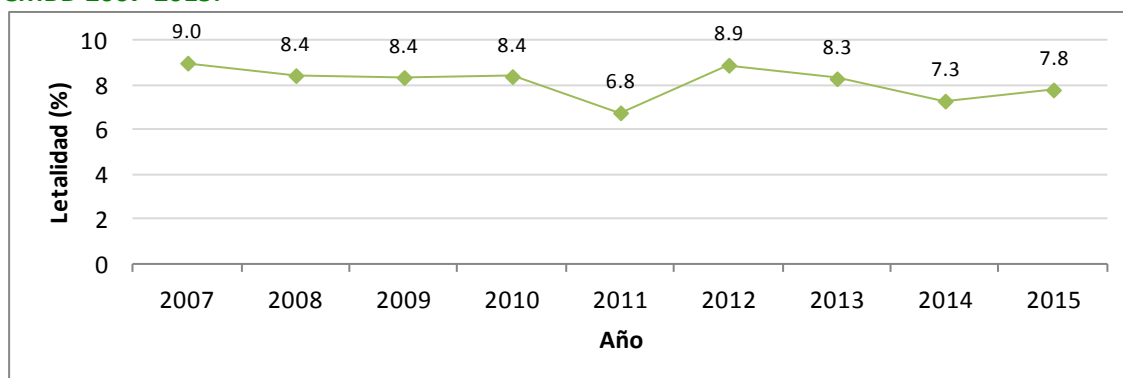
La evolución de la incidencia por sexo se muestra en la figura 4.8.3. En ella se observa que la incidencia es mayor en hombres.

Figura 4.8.3. Incidencia por sexo y año de ingreso. Enfermedad invasora por neumococo. Comunidad de Madrid. CMBD 2007-2015.

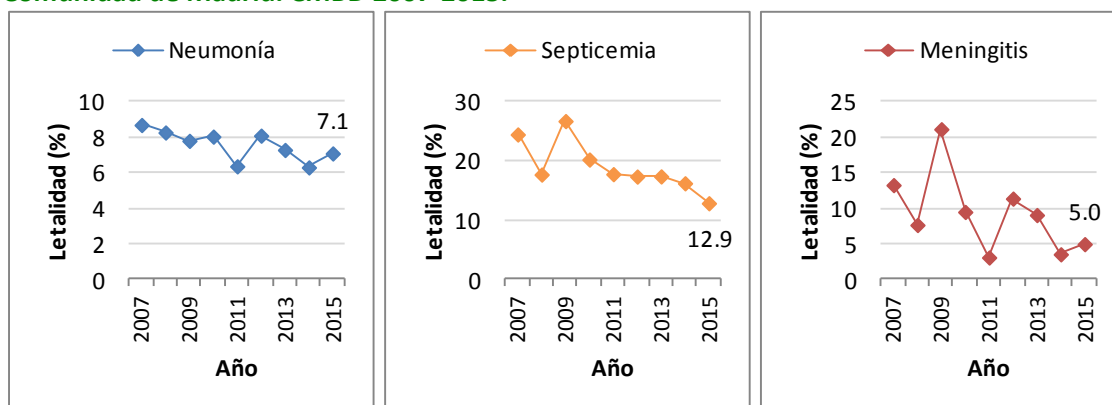
Se observa un descenso en todos los grupos de edad a lo largo del período, con un repunte en 2014 y 2015, sobre todo en las personas mayores de 59 años (figura 4.8.4).

Figura 4.8.4. Incidencia anual por grupo de edad. Enfermedad invasora por neumococo. Comunidad de Madrid. CMBD 2007-2015.

La letalidad en el período de estudio muestra una tendencia estable con valores entre 7% y 9%, excepto en el año 2011 en que se observó una letalidad menor (6,8%) (figura 4.8.5).

Figura 4.8.5. Letalidad por año de ingreso. Enfermedad invasora por neumococo. Comunidad de Madrid. CMBD 2007-2015.

La evolución de la letalidad para las principales formas clínicas de presentación de la enfermedad se muestra en la figura 4.8.6. La letalidad de la neumonía es la más estable, oscilando entre un 8,3% en el año 2007 y un 6,4% en el año 2011. Sin embargo la letalidad de la meningitis ha mostrado amplias oscilaciones, registrándose la mayor letalidad en el año 2009 (21,2%) y la menor en el año 2011 (3,1%). La letalidad de la septicemia ha sido la más elevada durante todo el período y muestra una tendencia decreciente desde el año 2009 alcanzando su mínimo en 2015 (12,9%).

Figura 4.8.6. Letalidad por forma clínica y año de ingreso. Enfermedad invasora por neumococo. Comunidad de Madrid. CMBD 2007-2015.

5 DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La incidencia ha disminuido desde el año 2007, aunque se observa un repunte en los años 2014 y 2015, especialmente en la población de más de 64 años.

Está descrito que entre el 10 al 20% de las neumonías en adultos, y del 5 al 8% en niños serían formas invasoras⁵⁷. Aplicando estas estimaciones a los 1.868 casos de neumonía ingresados descritos en nuestros resultados, obtenemos una incidencia de ENI para el año 2015 en la región, de 2,85 a 5,67 casos por 100.000 habitantes. Estas cifras son comparables a las obtenidas en otros estudios y se encuentran dentro del rango europeo⁵⁸. La incidencia de neumonía por ENI en 2015 en la Comunidad de Madrid registrada mediante el Sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO), en el que se recogen sólo las formas invasivas con confirmación microbiológica, fue de 8,48 casos por 100.000 habitantes⁵⁹, cifra algo superior a la estimada en este trabajo para las formas invasoras.

Las formas clínicas más frecuentes en los grupos extremos de edad (menores de un año y mayores de 64 años) fueron la neumonía y la septicemia. Respecto a la estancia mediana hospitalaria, fue mayor para la meningitis y para la septicemia.

Durante el período 2007-2015 la incidencia de ENI ha disminuido en todos los grupos de edad con una estabilización en 2013 y un aumento en 2014 y 2015, que es más relevante en el grupo de mayores de 59 años. Los factores que pueden haber influido en la evolución son la mejora en el diagnóstico, el aumento en el uso de las vacunas antineumocócicas y la tendencia secular de la enfermedad.

La letalidad en 2015 es del 7,8%, se incrementa a medida que aumenta la edad y en edades tempranas, es mayor en la presentación clínica de septicemia (12,9%). A lo largo del periodo de estudio la letalidad ha presentado una disminución constante en todas las formas clínicas.

La incidencia de enfermedad neumocócica invasora en la Comunidad de Madrid en el año 2015, basándonos en el CMBD, ha sido superior a la observada en la mayoría de los estudios. La principal limitación de este estudio se debe a la fuente de información utilizada. El CMBD no aporta información microbiológica, ni sobre la confirmación diagnóstica de los casos, ni sobre los serotipos causantes de la enfermedad. Por ello no permite conocer la confirmación diagnóstica ni valorar el efecto de las vacunas, ya que éstas se dirigen frente a determinados serotipos. La información sobre serotipos causantes de la ENI está disponible a partir del año 2007 a través del sistema EDO⁵⁹, con datos publicados anualmente en el Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid.

La enfermedad neumocócica invasora presenta una elevada incidencia y letalidad, afectando fundamentalmente a las edades extremas. Los resultados de este informe muestran cifras de incidencia superiores a las obtenidas en otros estudios, ya que la fuente de información utilizada incluye los diagnósticos de sospecha clínica. Sin embargo la incidencia de meningitis neumocócica es similar a la descrita en otros estudios.

El Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud ha recomendado la vacunación sistemática de la población infantil con VCN13. Es de gran importancia la vigilancia epidemiológica para valorar la tendencia de esta enfermedad y las características epidemiológicas teniendo en cuenta los cambios más recientes en el calendario vacunal.

7 BILIOGRAFÍA

- ⁴² Musher DM. *Streptococcus pneumoniae*. En Enfermedades infecciosas. Principios y práctica. Mandell, Douglas y Bennett. Elsevier España SA, 6ª ed. Madrid, 2006.
- ⁴³ 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.
- ⁴⁴ Ghaffar F, Friedland IR and Mccracken GH. Dynamics of nasopharyngeal colonization by *Streptococcus pneumoniae*. Pediatr Infect Dis 1999; 18:638-46.
- ⁴⁵ 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.
- ⁴⁶ Neumonía neumocócica. En El control de las enfermedades transmisibles. David L. Heymann, editor. Decimotava edición. Washington, D.C.: OPS, 2005.
- ⁴⁷ Tunkel AR and Scheld WM. Meningitis aguda. En Enfermedades infecciosas. Principios y práctica. Mandell, Douglas y Bennett. Elsevier España SA, 6ª ed. Madrid, 2006.
- ⁴⁸ 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>
- ⁴⁹ WHO. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine WHO position paper. Weekly Epidemiological Record 2008; Vol. 83, nº 42: 373-84. <http://www.who.int/wer>
- ⁵⁰ Subdirección de Promoción de la Salud y Prevención. Cobertura acumulada por grupos de edad - vacuna frente al neumococo 23 valente. Sistemas de Información de Cubos de Salud Pública. Año 2015.
- ⁵¹ Grupo de Estudio "ad hoc". Vacuna Neumococo Conjugada. Recomendaciones de Salud Pública. Dirección General de Salud Pública. Ministerio de Sanidad y Consumo 2001.
- ⁵² WHO. Pneumococcal vaccines. WHO position paper - 2012. Weekly Epidemiological Record 2012, Vol. 87, nº 14: 129-144. <http://www.who.int/wer>
- ⁵³ Orden 1869/2006, de 10 de octubre, del Consejero de Sanidad y Consumo, por la que se actualiza el calendario de vacunaciones sistemáticas infantiles de la Comunidad de Madrid.
- ⁵⁴ Orden 74/2007, de 22 de enero, del Consejero de Sanidad y Consumo, por la que se modifica la Orden 184/1996, de 19 de diciembre, en lo que se refiere a las enfermedades de declaración obligatoria, a las situaciones epidémicas y brotes, y al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) e infección por virus de la inmunodeficiencia humana.
- ⁵⁵ Memoria 2014. Subdirección de Promoción de la Salud y Prevención. Dirección General de Atención Primaria. Consejería de Sanidad. Comunidad de Madrid.
- ⁵⁶ Estadística de Población de la Comunidad de Madrid. Características demográficas básicas. <http://infomadrid.icm.es/iestadis/fijas/otros/estructu.htm#Demograficos>
- ⁵⁷ Salleras L, Domínguez A y Navarro JA. Vacuna antineumocócica conjugada. En Vacunas preventivas. Principios y aplicaciones. Masson, 2ª edición. Barcelona 2003; 399-420.

⁵⁸ European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of invasive bacterial diseases in Europe, 2012. Stockholm: ECDC; 2015.

⁵⁹ Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid, 2014. Boletín epidemiológico de la Comunidad de Madrid, marzo de 2014.