



INFORME:

Enfermedad neumocócica invasora en la Comunidad de Madrid, año 2014. Sistema de Vigilancia de EDO.

ÍNDICE

1 RESUMEN	- 6 -
2 INTRODUCCIÓN	- 7 -
2.1 Epidemiología.....	- 7 -
2.2 Microbiología.....	- 8 -
2.3 Vacunación.....	- 8 -
2.3.1 Vacuna polisacárida.....	- 8 -
2.3.2 Vacuna conjugada.....	- 8 -
3 METODOLOGÍA.....	- 10 -
3.1 Población a estudio.....	- 10 -
3.2 Definición de caso.....	- 10 -
3.3 Variables.....	- 10 -
3.3.1 Datos epidemiológicos.....	- 10 -
3.3.2 Datos de laboratorio.....	- 10 -
3.3.3 Datos vacunales.....	- 10 -
3.4 Análisis de los datos.....	- 11 -
4 RESULTADOS	- 12 -
4.1 Características epidemiológicas.....	- 12 -
4.1.1 Incidencia global, por sexo y edad.....	- 12 -
4.1.2 Distribución espacial.....	- 14 -
4.1.3 Distribución temporal.....	- 15 -
4.1.4 Formas de presentación.....	- 15 -
4.1.5 Antecedentes patológicos.....	- 17 -
4.1.6 Evolución clínica.....	- 17 -
4.2 Notificación.....	- 19 -
4.3 Características microbiológicas.....	- 20 -
4.3.1 Serotipos.....	- 20 -
4.3.2 Sensibilidad antibiótica.....	- 26 -
7.3 Características vacunales.....	- 29 -
7.3.1 Vacuna conjugada.....	- 30 -
7.3.2 Vacuna polisacárida.....	- 31 -
5 DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	- 31 -
7.1 Epidemiología.....	- 31 -
7.2 Microbiología.....	- 32 -
7.3 Vacunación.....	- 33 -
6 RECOMENDACIONES	- 34 -
7 BILIOGRAFÍA	- 35 -

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

1 RESUMEN

Introducción.

La vacuna conjugada neumocócica 7-valente (VCN7) se incluyó en el calendario vacunal infantil de la Comunidad de Madrid en noviembre de 2006, 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, 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 2014.

Metodología.

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 cuyos síntomas comenzaron durante el año 2014. El serotipado y estudio de resistencias antibióticas 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.

Resultados.

En el año 2014 se registraron 438 casos con una incidencia de 6,79 casos por 100.000 habitantes, lo que supone un incremento del 7,7% respecto al año 2013. La incidencia en hombres fue de 7,78 y en mujeres de 5,87. Los grupos de edad con mayor incidencia fueron los menores de 5 años (16,10) y los mayores de 59 años (16,05). La forma de presentación más frecuente fue la neumonía (41,3%), seguida de la bacteriemia (20,1%). La letalidad global fue del 13,3%, siendo más elevada en los mayores de 59 años (21,8%), en los pacientes con antecedentes patológicos (16,9%) y en la forma clínica de sepsis (22,9%). Se dispone de serotipado en el 84,7% de los casos, los más frecuentes fueron 8, 3, 19A, 1 y 9N. Los serotipos incluidos en la VCN13 fueron responsables del 29,7% de los casos en población general y del 28,0% en los niños de la cohorte de vacunación. Los serotipos incluidos en la VPN23 causaron el 67,7% de los casos en población general y el 63,0% en los mayores de 59 años. La proporción de casos debidos a cepas con sensibilidad reducida a penicilina fue del 27,2% y a eritromicina del 21,2%. El 61,6% de los pacientes presentaban antecedentes patológicos, de los que el 65,5% habían recibido vacunación antineumocócica. Sólo se detectó 1 fallo vacunal.

Conclusiones.

La ENI afecta preferentemente a los varones, a las edades extremas de la vida y a los pacientes con patología de base. Presenta una elevada letalidad que aumenta con la edad. Es fundamental una vigilancia epidemiológica continua de la ENI con una recogida sistemática de datos clínico-epidemiológicos y de laboratorio para 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.

2 INTRODUCCIÓN

2.1 Epidemiología.

Streptococcus pneumoniae (neumococo) es una causa importante de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. El neumococo es responsable de un amplio espectro de enfermedades: 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.

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 adultos¹. 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 serotipo². 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 frecuente³. Una amplia variedad de trastornos que alteran la capacidad inmunológica del huésped, predisponen al desarrollo de la infección neumocócica.

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 habitantes⁴. 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 2012 osciló según países entre 4% y 29%⁵. 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.

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.

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 introdujo la técnica de serotipado de neumococo en el Laboratorio Regional de Salud Pública.

2.2 Microbiología.

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 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 2009-2013 se observó un incremento en la no susceptibilidad a macrólidos y en la no susceptibilidad dual a penicilina y macrólidos.

2.3 Vacunación.

En la actualidad se dispone de dos tipos de vacunas frente a neumococo: las vacunas polisacáridas y las conjugadas.

2.3.1 Vacuna polisacárida.

La vacuna de polisacáridos capsulares incluye los 23 serotipos (VPN23) que causan infección neumocócica con mayor frecuencia. 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, trasplante 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 2014 fue del 61,7% (61,0% para hombres y 62,2% para mujeres)¹⁵.

2.3.2 Vacuna conjugada.

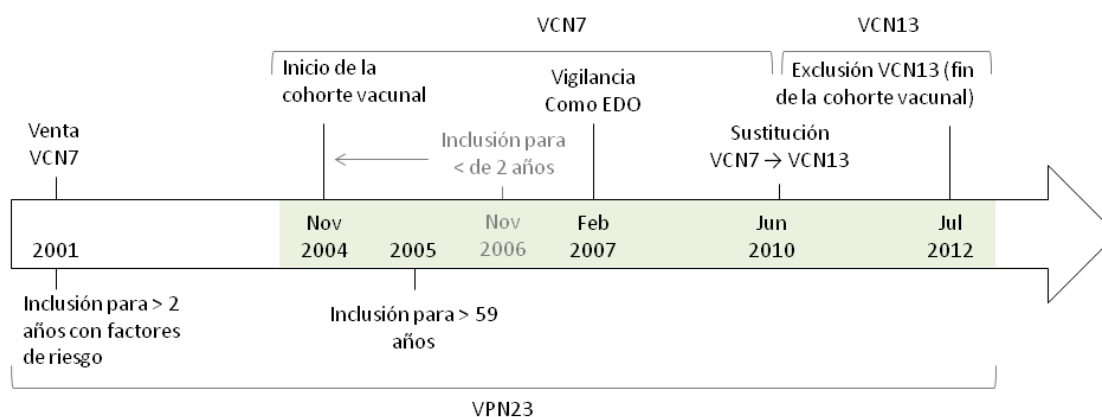
La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda la inclusión de las vacunas conjugadas en los programas de inmunización infantil de todo el mundo¹⁰. En España en el año 2001 se comercializó una vacuna neumocócica conjugada heptavalente (VCN7), indicada desde los 2 meses hasta los 5 años de edad¹¹. 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.

En noviembre del año 2006, la Comunidad 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.

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, manteniéndose para grupos de riesgo. A partir de entonces la vacuna se ha seguido recomendando por los pediatras, con una cobertura en el año 2013 del 77,1%¹⁶ y una pauta de 2, 4, 6 y 15 meses.

Figura 1. Vacunación frente al *S. pneumoniae* en la Comunidad de Madrid.



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 2014 y comparar los resultados con los años 2012 y 2013 por ser los años sin la VCN13 en calendario.

3 METODOLOGÍA

3.1 Población a estudio.

Se analizaron los casos de ENI, registrados en el sistema de vigilancia de Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO) residente de la Comunidad de Madrid, cuyos síntomas comenzaron en 2014.

3.2 Definición de caso.

Se considera caso de Enfermedad Neumocócica Invasiva (ENI) aquel producido por diseminación hematógena 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. 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.

3.3 Variables

3.3.1 Datos epidemiológicos.

Se utilizó la información recogida en el formulario de notificación que incluye datos epidemiológicos, microbiológicos y sobre el estado vacunal. Se realizó un cuestionario epidemiológico a los casos en los que se recogían diversas variables de colectivo, de antecedentes patológicos y presentación clínica. 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).

3.3.2 Datos de laboratorio.

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. 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 tuvieron en cuenta los puntos de corte clínicos del European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)¹⁸.

3.3.3 Datos vacunales.

A la población infantil nacida entre el 1 de noviembre de 2004 y el 30 de abril de 2012 se recomendó la vacunación sistemática con la Vacuna Neumocócica Conjugada (VNC). Fuera de esta cohorte vacunal, parte de la población infantil podría estar cubierta, puesto que la VNC está disponible en el mercado privado desde 2001 y está recomendada por los pediatras.

La información sobre el estado vacunal de los casos se completa a partir del Registro de Vacunas de la Comunidad de Madrid. La pauta de la VNC varía en función de la edad de inicio de la vacunación.

Se considera fallo vacunal de la VNC 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).

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

Primovacunación completa	Pautas por edad
Conjugada heptavalente (VCN7)	2 a 6 meses de edad: 3 dosis con un intervalo de al menos 1 mes entre dosis.
	7 a 11 meses de edad: 2 dosis con un intervalo de al menos 1 mes entre dosis.
	12 a 23 meses: 2 dosis con un intervalo de al menos 2 meses entre dosis.
	24 meses de edad o más: 1 dosis.
Conjugada trecevalente (VCN13)	6 semanas a 6 meses de edad: 2 dosis si la vacuna está en calendario o 3 dosis si la vacuna está fuera de calendario, con un intervalo de al menos 1 mes entre dosis. Se recomienda una dosis adicional en el segundo año de vida.
	7 a 11 meses de edad: 2 dosis con un intervalo de al menos 1 mes entre dosis. Se recomienda una dosis adicional en el segundo año de vida.
	12 a 23 meses de edad: 2 dosis con un intervalo de al menos 2 meses entre dosis.
	2 a 5 años de edad: 1 dosis.

3.4 Análisis de los datos.

Se describen las características epidemiológicas desagregadas por sexo y edad en cuanto a la incidencia, forma de presentación, los antecedentes patológicos y la evolución clínica. Para describir la distribución espacial se han elaborado mapas de incidencia por Zona Básica de Salud (ZBS) y Área de Salud (AS). Para estandarizar las tasas se empleó como referencia la distribución de la población de la Comunidad de Madrid. Para describir el patrón estacional se han dibujado las medias móviles con 16 semanas acumuladas, considerando que ese periodo abarca aproximadamente una estación (4 meses). El punto sobre la semana 16 representa la media de casos

notificados de las semanas 1 a la 16, la del punto 17 representa la media de casos notificados de las semanas 2 a la 17, y así sucesivamente. Esto permite objetivar de manera sencilla los ciclos estacionales. Además se describen las características microbiológicas según los serotipos aislados y resistencias halladas. Finalmente se analizan los serotipos según el estado vacunal de los casos y se describen los fallos vacunales. Como población de referencia se utiliza el Padrón continuo de habitantes de la Comunidad de Madrid.

4 RESULTADOS

4.1 Características epidemiológicas.

4.1.1 Incidencia global, por sexo y edad.

En la Comunidad de Madrid se han registrado 438 casos de ENI con inicio de síntomas en el año 2014, de los cuales el 55% eran varones y el 45% mujeres. La mayoría de los casos se concentra en edades extremas de la vida, hallándose el 12,8% de los casos en menores de 1 año y el 50,8% en mayores de 59 años.

Se encontró una incidencia global de 6,79 casos por 10^5 habitantes, siendo de 7,78 para los varones y de 5,87 para las mujeres. Respecto a los grupos de edad, se presenta una incidencia alta en el grupo de edad de 0 a 4 años, (16,10 por 10^5), que va disminuyendo y vuelve a aumentar a partir de los 59 años, teniendo una tasa de 16,05 por 10^5 a partir de esa edad. La población menor de un año presentó la incidencia más alta en 2014, con 29,83 por 10^5 habitantes. A partir de los 59 años la incidencia aumenta con la edad, siendo de 18,45 por 100.000 habitantes para mayores de 64 años.

Figura 4.1.1.1 Casos según grupo de edad y sexo. Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid. Año 2014.

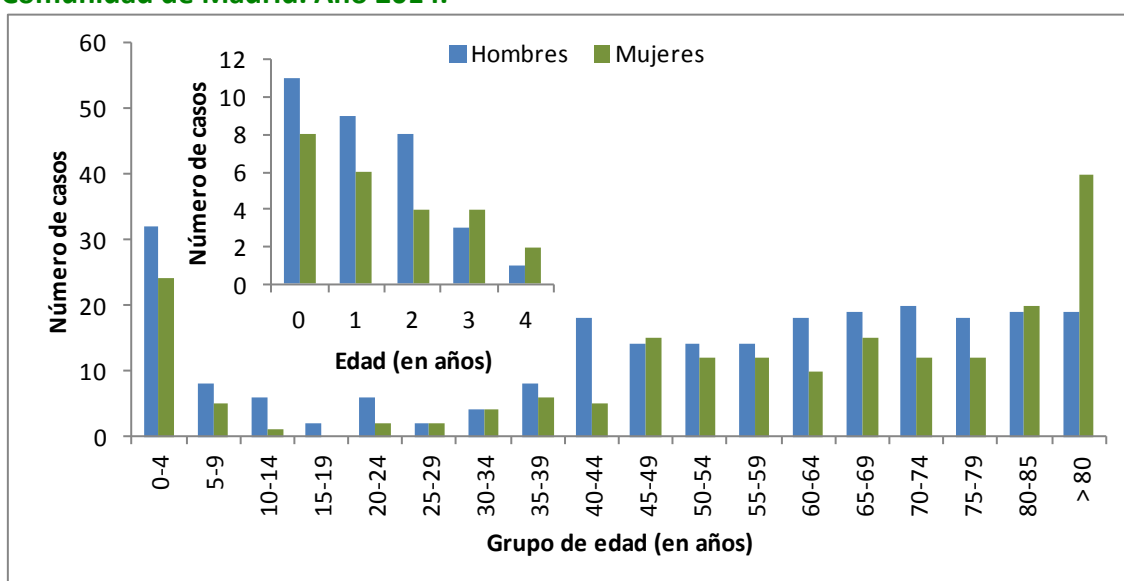


Tabla 4.1.1.1 Casos e incidencia según sexo. Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid. Años 2012 a 2014.

	2012		2013		2014	
	N	Incidencia	N	Incidencia	N	Incidencia
Hombres	252	8,05	237	7,59	241	7,78
Mujeres	178	5,28	171	5,07	197	5,87
Ambos sexos	430	6,62	409	6,30	438	6,79

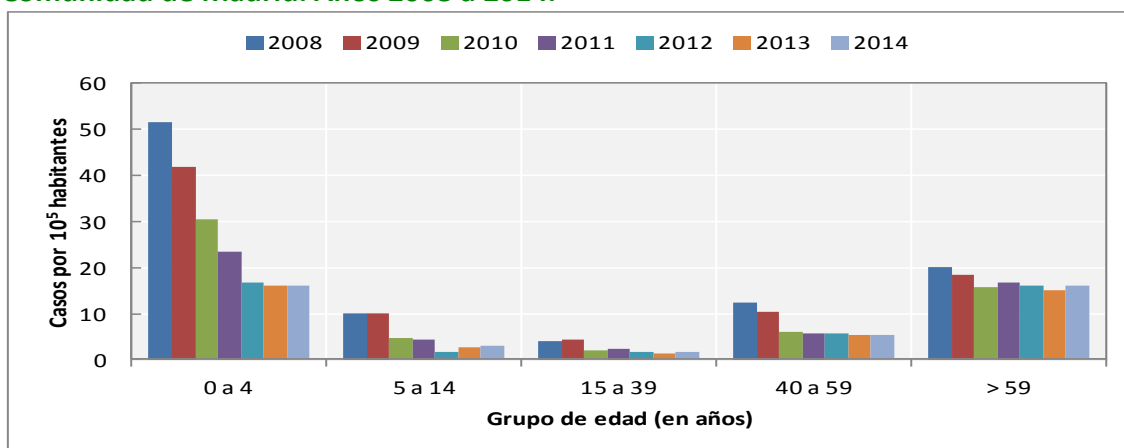
Tabla 4.1.1.2 Casos e incidencia según grupo de edad. Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid. Años 2012 a 2014.

Grupo de edad (años)	2012		2013		2014	
	N	Incidencia	N	Incidencia	N	Incidencia
0 a 4	62	16,86	58	16,05	56	16,10
5 a 14	11	1,72	18	2,76	20	3,01
15 a 39	37	1,61	27	1,21	36	1,68
40 a 59	106	5,68	100	5,27	104	5,42
> 59	214	16,11	205	15,11	222	16,05
<i>Edades extremas</i>						
< 1	23	32,86	18	26,67	19	29,83
> 64	189	18,95	180	17,59	194	18,42

La incidencia fue mayor en hombres, en todos los grupos de edad, salvo en las niñas de 3 y 4 años.

Respecto al año 2013 se observa un aumento en la incidencia global del 7,7%, siendo de 2,8% para los hombres y 14,5% para las mujeres. En cifras absolutas el mayor incremento se observa en el grupo de más de 59 años (17 casos más). No obstante en la población de 0 a 4 años la incidencia se mantiene estable (figura 4.1.1.2).

Respecto al año 2008, la incidencia disminuye hasta el año 2011 y a partir de ese año se estabiliza. Esta disminución es especialmente marcada en el grupo de 0 a 4 años.

Figura 4.1.1.2 Incidencia según grupo de edad. Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid. Años 2008 a 2014.

4.1.2 Distribución espacial.

La incidencia por ZBS se muestra en las figuras 4.1.2.1 a 4.1.2.3. Se redujo en 162 de las 247 entre 2009 y 2014. Las ZBS que más redujeron sus tasas fueron: Buitrago de Lozoya (-25,07), Casa de Campo (-22,09), Rascafría (-19,82) y Atalaya (-19,30).

Figura 4.1.2.1. Incidencia estandarizada por sexo y edad. Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid. Años 2009 a 2010.

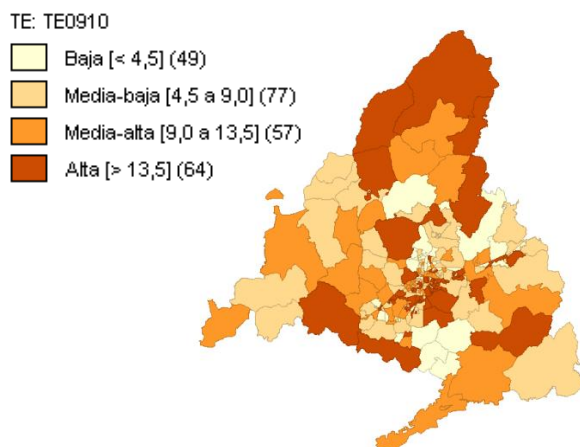


Figura 4.1.2.2. Incidencia estandarizada por sexo y edad. Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid. Años 2011 a 2012.

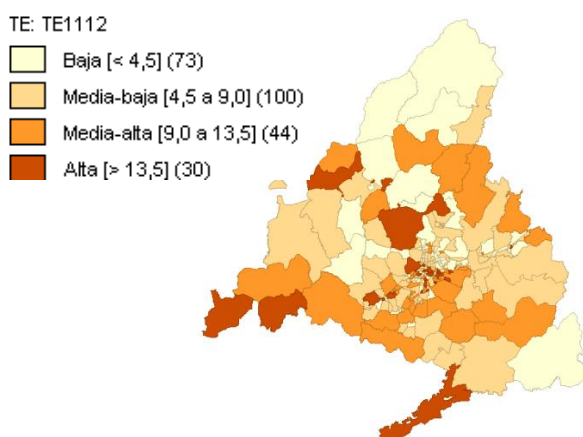
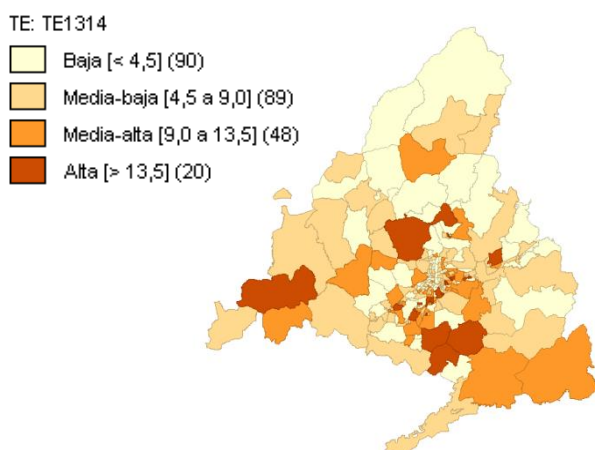


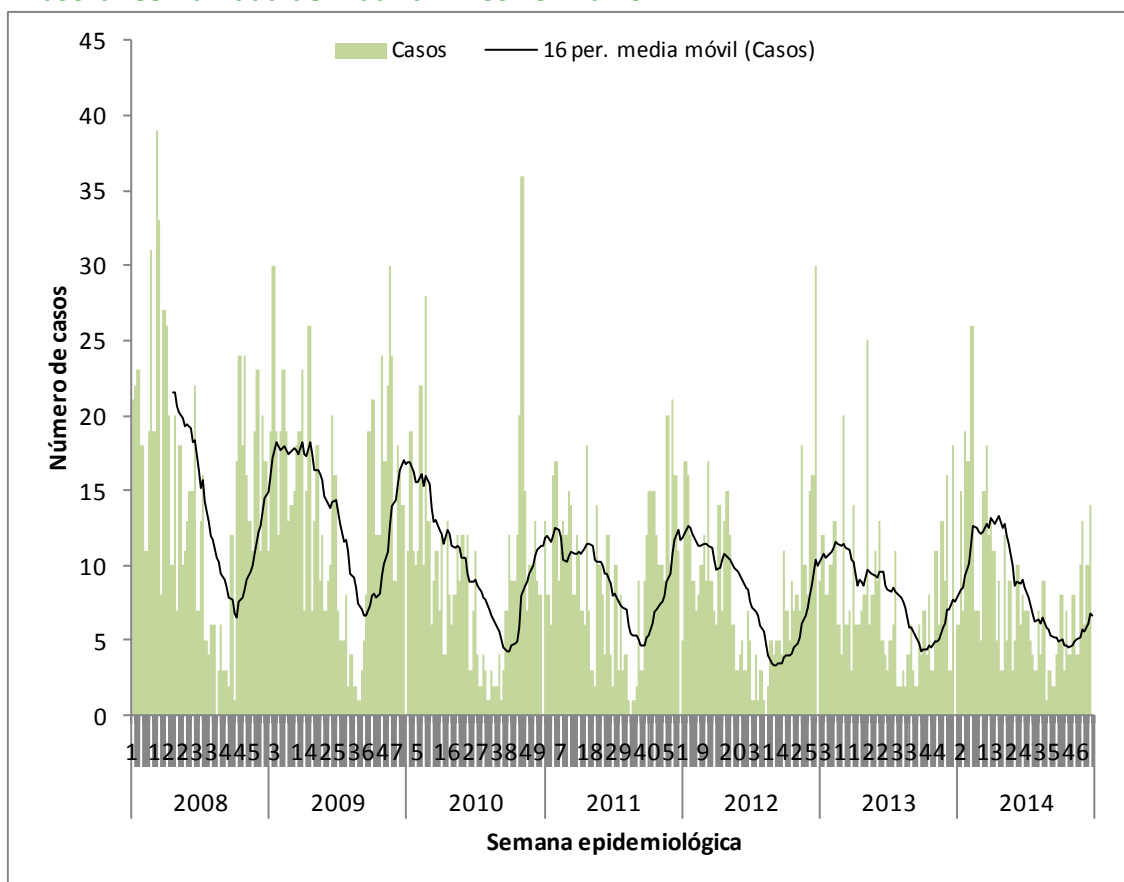
Figura 4.1.2.3. Incidencia estandarizada por sexo y edad. Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid. Años 2013 a 2014.



4.1.3 Distribución temporal.

Los casos muestran un patrón estacional, alcanzando su máximo en las semanas de invierno y su mínimo en las de verano. De los casos registrados en 2014, 180 (41,1%) se presentan en los meses de invierno y 59 (13,5%) en verano, manteniéndose en términos medios durante el otoño y la primavera, en los que se recogieron 100 (22,8%) y 99 (22,6%) casos respectivamente. Los años anteriores se repite el mismo patrón estacional, con máximos en torno a las semanas 8 y 48, otoño e invierno, y mínimos en torno a la semana 32, verano. En la Figura 4.1.3.1 se muestran los casos notificados cada semana epidemiológica desde el año 2008. Al mismo tiempo se ve una reducción de casos de 2008 a 2014 con una estabilización a partir de 2011.

Figura 4.1.3.1 Casos según semana de inicio de síntomas. Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid. Años 2012 a 2014.



4.1.4 Formas de presentación.

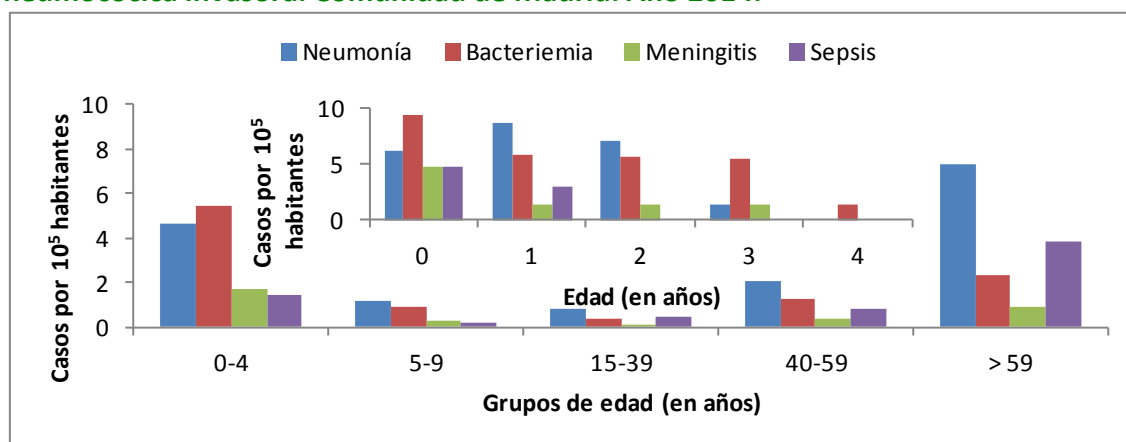
Se recogió la forma de presentación clínica en 433 casos de 2014. Las más frecuentes fueron la neumonía, la bacteriemia sin foco y la sepsis, sumando entre las tres el 76% de las formas de presentación (tabla 4.1.4.1).

Tabla 4.1.4.1 Casos según forma clínica de presentación. Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid. Años 2012 a 2014.

	2012			2013			2014		
	N	%	Incidencia	N	%	Incidencia	N	%	Incidencia
Neumonía	190	44,2	2,92	206	50,4	3,17	181	41,3	2,80
Bacteriemia	69	16,0	1,06	52	12,7	0,80	88	20,1	1,36
Sepsis	83	19,3	1,28	71	17,4	1,09	83	18,9	1,29
Meningitis	35	8,1	0,54	23	5,6	0,35	29	6,6	0,45
Meningitis y sepsis	17	4,0	0,26	18	4,4	0,28	13	3,0	0,20
Empiema	10	2,3	0,15	12	2,9	0,18	11	2,5	0,17
Peritonitis	6	1,4	0,09	3	0,7	0,05	8	1,8	0,12
Artritis	2	0,5	0,03	1	0,2	0,02	4	0,9	0,06
Otras	18	4,2	0,28	22	5,4	0,34	16	3,7	0,25
Desconocida	0	0,0	0,00	1	0,2	0,02	5	1,1	0,08
Total	430	100	6,62	409	100	6,30	438	100	6,79

La incidencia de esas formas clínicas fue de 2,80 para la neumonía, 1,36 para la bacteriemia y 1,29 para la sepsis, por cada 10^5 habitantes. El mayor incremento respecto a 2013 se observa en la bacteriemia.

La incidencia de las principales formas clínicas de presentación de la enfermedad, por grupos de edad, se muestra en la Figura 4.1.4.1. La neumonía afectó fundamentalmente a los mayores de 59 años (7,3 casos por 10^5 habitantes) y al grupo de 0 a 4 años (4,60). Del mismo modo, la sepsis mostró mayor incidencia en los mayores de 59 años (3,83) y en la población de 0 a 4 años (1,44). La bacteriemia sin foco mostró mayor incidencia en el grupo de edad de 0 a 4 años (5,46), afectando especialmente al grupo menor de 1 año (9,42). La meningitis ha afectado al grupo de 0 a 4 años (2,59) y dentro de este grupo a los menores de 1 año (4,71).

Figura 4.1.4.1 Incidencia según formas clínicas y grupo de edad. Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid. Año 2014.

4.1.5 Antecedentes patológicos.

El 61,6% de los casos presentaba un antecedente patológico que podría considerarse un factor de riesgo para la enfermedad neumocócica en el año 2014 (270 casos). De los antecedentes patológicos el más frecuente fue la inmunodeficiencia (22,6%), seguida de la patología respiratoria (14,4%) y de la patología cardíaca (12,2%) (Tabla 4.1.5.1).

Tabla 4.1.5.1 Casos según antecedentes patológicos. Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid. Años 2012 a 2014.

	2012		2013		2014	
	N	%	N	%	N	%
Inmunodeficiencia	57	20,4	54	20,1	61	22,6
Patología respiratoria	50	17,9	48	17,8	39	14,4
Patología cardíaca	53	18,9	54	20,1	33	12,2
Neoplasia	23	8,2	25	9,3	31	11,5
Patología hepática	31	11,1	17	6,3	26	9,6
Patología renal	16	5,7	7	2,6	15	5,6
Diabetes mellitus	6	2,1	10	3,7	7	2,6
Fístula LCR	1	0,4	1	0,4	5	1,9
Traumatismo craneal	2	0,7	2	0,7	4	1,5
Cirugía craneal	1	0,4	1	0,4	3	1,1
Esplenectomía	4	1,4	6	2,2	3	1,1
Otros	36	12,9	44	16,4	43	15,9
Total con antecedentes	280	100	269	100	270	100

Los antecedentes patológicos fueron más frecuentes en hombres (65,6%) que en mujeres (56,9%) y su frecuencia aumentó con la edad, llegando al 79,7% en el grupo de más de 59 años. Por presentación clínica, presentaban antecedentes patológicos el 60,2% de los casos de neumonía, el 62,1% de los de meningitis, el 68,7% de los de sepsis y el 62,5% de los de bacteriemia.

4.1.6 Evolución clínica.

Requirieron ingreso hospitalario el 90,0% de los casos de 2014 (394 casos). Se dispone de información sobre la evolución en el 98,2% de los casos (430 casos), de los cuales 57 fallecieron, lo que supone un 13,3% de los casos frente a la letalidad del 15,2% del año 2013 y del 16,8% del 2012.

Se registraron 2 casos con secuelas al alta (0,6%), 2 hombres de 78 y 62 años con hipoacusia.

La letalidad más elevada se observó en el grupo de mayores de 59 años (21,8%), seguida del grupo de 40 a 59 (7,9%) y de 15 a 39 años (2,8%). Por debajo de ese grupo de edad no se registraron fallecimientos (tabla 4.1.6.2). Los hombres presentaron una letalidad más elevada que las mujeres (15,1 frente a 10,9) (tabla 4.1.6.1).

Tabla 4.1.6.1 Letalidad según sexo. Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid. Años 2012 a 2014.

Sexo	2012			2013			2014		
	Casos		Fallecidos	Casos		Fallecidos	Casos		Fallecidos
	N	N	%	N	N	%	N	N	%
Hombres	238	43	18,1	216	27	12,5	238	36	15,1
Mujeres	172	26	15,1	153	29	19,0	192	21	10,9
Ambos sexos	410	69	16,8	369	56	15,2	430	57	13,3

Tabla 4.1.6.2 Letalidad según grupo de edad. Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid. Años 2012 a 2014.

Grupo de edad	2012			2013			2014		
	Casos		Fallecidos	Casos		Fallecidos	Casos		Fallecidos
	N	N	%	N	N	%	N	N	%
<i>Grupo de edad (años)</i>									
0 a 4	62	2	3,2	53	1	1,9	55	0	0,0
5 a 14	11	0	0,0	15	0	0,0	18	0	0,0
15 a 39	32	1	3,1	24	0	0,0	36	1	2,8
40 a 59	101	14	13,9	92	11	12,0	101	8	7,9
> 59	204	52	25,5	185	44	23,8	220	48	21,8
<i>Edades extremas</i>									
< 1	23	1	4,3	14	1	7,1	19	0	0,0
> 64	183	51	22,4	164	40	24,4	194	44	22,7

La letalidad por forma clínica de presentación fue mayor en los casos que presentaron un cuadro de sepsis (22,9%) seguido de meningitis con sepsis (15,4%), bacteriemia (11,8%) y neumonía (11,1%). En la Tabla 4.1.6.3 se muestra la letalidad en el periodo 2012 a 2014. Es destacable la reducción de la letalidad en los casos que debutan con sepsis, que baja del 38,2% en 2012 al 22,9 en 2014. Igualmente se aprecia una tendencia decreciente en la letalidad general, pasando del 16,8% en 2012 al 13,3% en 2014.

**Tabla 4.1.6.3 Letalidad según forma clínica de presentación.
Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid. Años 2012 a 2014.**

Presentación clínica	2012			2013			2014		
	Casos	Fallecidos		Casos	Fallecidos		Casos	Fallecidos	
	N	N	%	N	N	%	N	N	%
Neumonía	181	19	10,5	184	19	10,3	180	20	11,1
Bacteriemia	66	11	16,7	49	4	8,2	85	10	11,8
Sepsis	76	29	38,2	64	24	37,5	83	19	22,9
Meningitis	34	2	5,9	21	2	9,5	28	2	7,1
Otras	18	2	11,1	18	1	5,6	16	1	6,3
Meningitis y sepsis	17	4	23,5	17	3	17,6	13	2	15,4
Empiema	10	1	10,0	12	2	16,7	10	0	0,0
Peritonitis	6	1	16,7	3	1	33,3	8	3	37,5
Desconocido	0	0	0,0	0	0	0,0	4	0	0,0
Artritis	2	0	0,0	1	0	0,0	3	0	0,0
Total	410	69	16,8	369	56	15,2	430	57	13,3

La letalidad fue superior en los casos con antecedentes patológicos (16,9% vs 7,3%).

4.2 Notificación.

De los 438 casos, 426 fueron confirmados (97,3%) y 12 fueron probables (2,7%). La mayoría de los casos se identificaron mediante aislamiento, y la mayoría de las pruebas se realizaron sobre muestras de sangre (Tabla 4.2.1).

La notificación de los casos de ENI procedió de los laboratorios de microbiología en el 38,1% de los casos, del nivel clínico-asistencial en el 57% y por otras fuentes en el resto.

**Tabla 4.2.1 Clasificación de los casos. Enfermedad neumocócica invasora.
Comunidad de Madrid. Año 2014.**

Clasificación	Técnica	Tipo de muestra	N	%	
Confirmado	Aislamiento	Sangre	340	77,6	
		LCR	11	2,5	
		LCR y sangre	12	2,7	
		Líquido peritoneal	8	1,8	
		Líquido pleural	8	1,8	
		Líquido articular	3	0,7	
		Sangre	1	0,2	
	PCR	LCR	5	1,1	
		LCR y sangre	1	0,2	
		Líquido pleural	3	0,7	
	Desconocida			34	7,8
	Probable	Detección de antígeno	Sangre	5	1,1
			LCR	3	0,7
Líquido pleural			4	0,9	
Total			438		

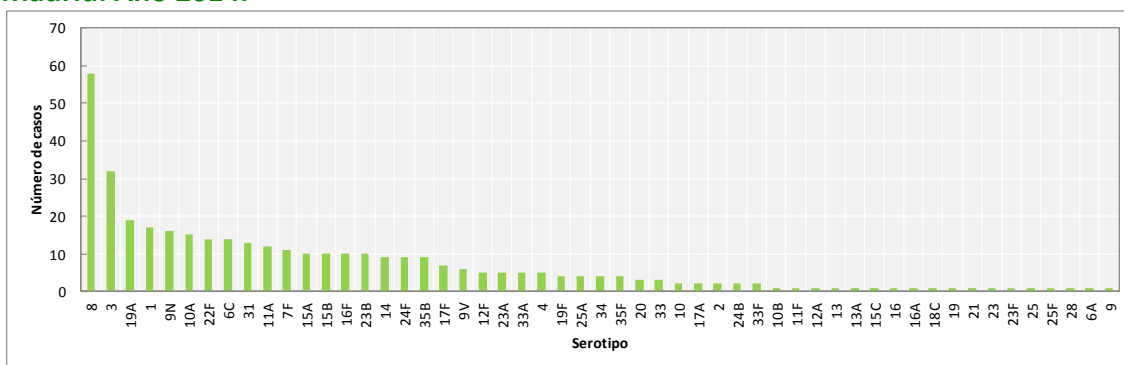
4.3 Características microbiológicas.

4.3.1 Serotipos.

Se dispone de información sobre el serotipo en el 84,7% de los casos (371 casos). Se han identificado 53 serotipos diferentes. Los cinco serotipos más frecuentes fueron el 8 (15,6%), 3 (8,6%), 19A (5,1%), 1 (4,6%) y el 9N (4,3%), que suponen el 38,3% de los casos con serotipo conocido (figura 3.2.2.1). De ellos, los serotipos 1, 3 y 19A están incluidos en la VCN13 y los serotipos 1, 3, 8 y 19A en la VPN.

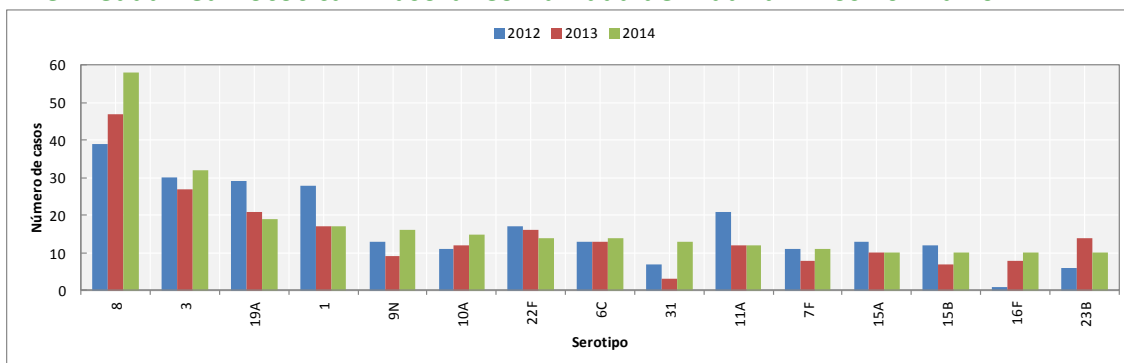
La proporción de casos con serotipos incluidos en la VCN7 fue del 7,6%, en la VCN13 del 29,7% y en la VPN23 del 67,1%.

Figura 4.3.1.1 Casos por serotipo. Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid. Año 2014.



Se ha producido un incremento de 5 casos o superior en los serotipos 8, 3, 9N, 31, 17F (figura 4.3.1.1) y 33A con respecto a 2013. Cabe destacar el descenso de la proporción de casos por los serotipos 4, 23B, 12F, 22F, 19A, y 11A. Los serotipos 8, 3, 19A y 1 fueron los más frecuentes en los tres últimos años. La figura 4.3.1.2 recoge los serotipos causantes de 10 casos o más en el año 2014 y su evolución desde 2012.

Figura 4.3.1.2 Casos de los serotipos causantes de 10 o más casos en 2014. Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid. Años 2012 a 2014.



En la tabla 4.3.1.1 se presenta el número de casos por serotipo y grupo de edad, para aquellos que hayan producido al menos 10 casos en 2014. En menores de un año los más frecuentes fueron el 15B, 15A y 23B, suponiendo el 53,3% de los casos de ENI serotipadas. En menores de cinco años, los serotipos 15B y 10A, agrupan el 19,6%, y en personas mayores de 59 años, el 8, 3, 31, 6C, 19A y 9N, suponen el 39,2% de los casos.

Tabla 4.3.1.1 Casos según serotipos causantes de 10 o más casos y grupo de edad. Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid. Año 2014.

	Serotipo														
	8	3	19A	1	9N	10A	22F	6C	11A	31	7F	15A	15B	16F	23B
<i>Grupo de edad (años)</i>															
0 a 4	2	-	1	1	-	3	-	1	-	-	-	2	8	-	2
5 a 14	2	2	-	5	-	1	-	-	1	-	1	-	-	-	2
15 a 39	6	2	3	3	2	-	2	-	-	-	2	-	-	-	1
40 a 59	27	8	6	4	4	5	3	2	4	-	2	3	1	4	2
> 59	21	22	10	4	10	6	9	11	8	13	6	5	1	6	3
<i>Edades extremas</i>															
< 1	2	-	1	-	-	2	-	-	-	-	-	-	2	-	-
> 64	16	20	10	4	8	6	6	10	7	13	6	5	1	4	2

La distribución de serotipo por sexo es similar, siendo los más usuales el 8, 3 y 19A, aunque en los hombres son algo más frecuentes (26,1%), que en las mujeres (23,4%) (Tabla 4.3.1.2).

Tabla 4.3.1.2 Casos según serotipos causantes de 10 o más casos y sexo. Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid. Año 2014.

Sexo	Serotipo														
	8	3	19A	1	9N	10A	22F	6C	11A	31	7F	15A	15B	16F	23B
Hombres	33	23	9	9	6	7	8	7	6	7	5	3	8	7	6
Mujeres	25	11	11	8	10	8	6	7	7	6	6	7	2	3	4
Total	58	34	20	17	16	15	14	14	13	13	11	10	10	10	10

En relación a los serotipos según manifestaciones clínicas presentadas, el 8 y 3 agrupan 46 casos de neumonía (30,1%), el 8, 15B y 23B, 20 casos de bacteriemia sin foco (28,2%), el 10A, 23B, 3 y 11A, 10 casos de meningitis (31,3%) y el 8, 3 y 9N, 23 casos de sepsis (31,9%) (Tabla 4.3.1.3).

Tabla 4.3.1.3 Casos según serotipos causantes de 10 o más casos y presentación clínica. Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid. Año 2014.

Presentación clínica	Serotipo														
	8	3	19A	1	9N	10A	22F	6C	31	11A	7F	15A	15B	16F	23B
Neumonía	31	15	9	13	4	3	5	8	6	3	7	9	1	4	-
Sepsis	11	7	3	4	6	3	4	1	5	2	3	-	2	4	1
Bacteriemia	10	1	4	-	4	4	4	4	-	1	1	1	5	2	5
Meningitis	-	3	-	-	-	3	-	1	-	2	-	-	-	-	2
Meningitis y sepsis	2	1	1	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-	-	2
Empiema	1	4	-	-	-	-	-	-	1	1	-	-	-	-	-
Otras	1	1	1	-	1	-	1	-	-	-	-	-	2	-	-
Sin clínica	2	-	1	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-	-	-
Peritonitis	-	-	-	-	1	-	-	-	1	1	-	-	-	-	-

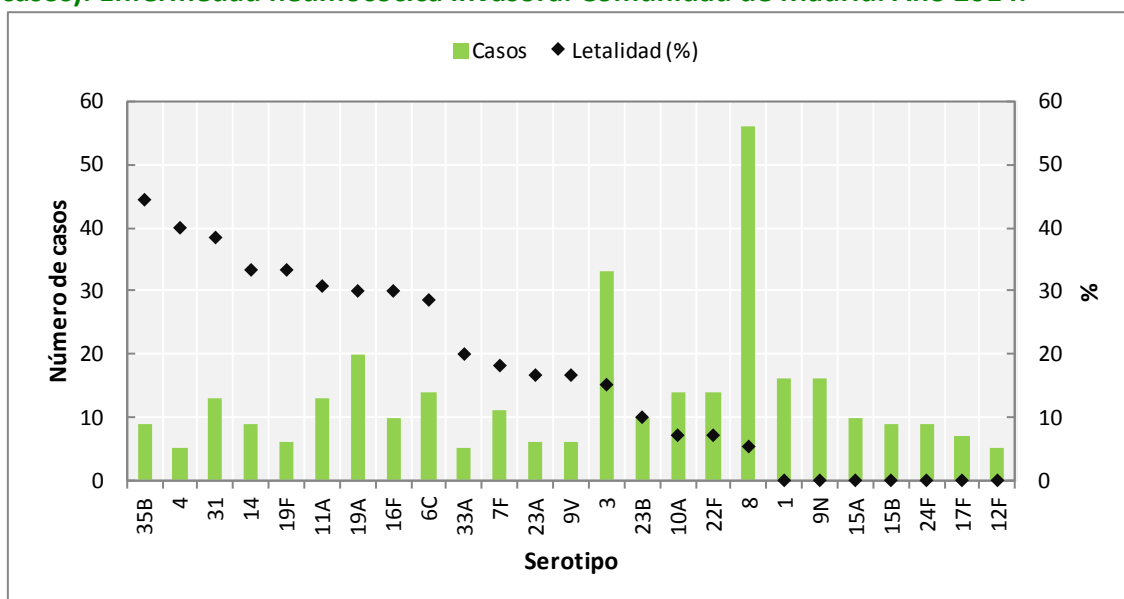
Entre los 57 fallecidos los principales serotipos identificados fueron el 19A (6 casos), 3 (5 casos), 31 (5 casos), 11A (4 casos), 35B (4 casos) y 6C (4 casos). En la tabla 4.3.1.4 se muestran los serotipos más frecuentes (en %) de los casos notificados de ENI fallecidos de los últimos 3 años, aislados en más de 1 fallecido.

Tabla 4.3.1.4 Proporción de serotipos en casos fallecidos identificados en más de un caso. Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid. Años 2012 a 2014.

Año	Serotipos												Total (n)
	19A	3	31	11A	35B	6C	16F	14	8	4	19F	7F	
2012	10,5	14,0	7,0	1,8	5,3	1,8	-	-	7,0	1,8	1,8	3,5	57
2013	12,2	12,2	-	10,2	2,0	-	2,0	-	8,2	4,1	2,0	-	49
2014	11,3	9,4	9,4	7,5	7,5	7,5	5,7	5,7	5,7	3,8	3,8	3,8	53

La letalidad por serotipo se calculó en aquellos que causaron 5 casos o más. Los serotipos de mayor letalidad fueron 35B, 4, 31, 14, 19F y 11A con más de un 30% de fallecidos, y, los de menor letalidad, fueron el 1, 9N, 15A, 15B, 24F, 17F y 12F con menos de un 5% de fallecidos. Para los serotipos más frecuentes, 8, 3 y 19A, la letalidad fue de 5,4%, 15,2% y 30% respectivamente.

Figura 4.3.1.5 Casos (número) y letalidad (%) según serotipo (causante de 5 o más casos). Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid. Año 2014.



Teniendo en cuenta todas las edades, se observa un aumento en la incidencia de los serotipos incluidos en la vacuna VCN7 en 2013 con una estabilización en 2014. Los serotipos contenidos en la vacuna VCN13 y en la VPN23 no obstante presentan una reducción en su incidencia en 2013 y con posterior aumento en 2014 (tabla 4.3.1.5). Cabe destacar el aumento de la incidencia por serotipos no incluidos en la VCN13 (No VCN13).

Tabla 4.3.1.5 Casos e incidencia según serotipos vacunales. Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid. Años 2012 a 2014.

Serotipo vacunal	2012		2013		2014	
	N	Incidencia	N	Incidencia	N	Incidencia
VCN7	16	0,25	29	0,45	29	0,45
VCN13	117	1,80	102	1,57	112	1,74
No VCN13	224	3,45	216	3,33	265	4,08
VPN23*	114	8,58	98	7,22	121	8,92

*Sobre la población mayor de 59 años.

En las 36 personas de edad infantil pertenecientes a las cohortes con recomendación de VCN, se conoce el serotipo en 25 casos. Varios de los serotipos que causan enfermedad en 2014 no estaban presentes en 2013, aunque aparecen con muy baja incidencia. El serotipo 1 es el más frecuente en los 3 años estudiados. En la Tabla 4.3.1.6 se muestran los serotipos que han producido más de un caso del año 2012 al 2014. En el 2014 se identificaron 8 casos con serotipos incluidos en la VCN13 y 1 caso con serotipo incluido en la VCN7. La proporción de serotipos incluidos en la VCN13 y no en la VCN7, presenta una tendencia descendente en el periodo (tabla 4.3.1.7) pasando del 34,6% en 2012 al 24,0% en 2014.

Tabla 4.3.1.6 Serotipos causantes de más de 1 caso en las cohortes con recomendación de vacunación. Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid. Años 2012 a 2014.

	2012 (n=52)		2013 (n=33)		2014 (n=25)	
	N	%	N	%	N	%
1	9	17,3	7	21,2	5	20,0
10A	4	7,7	3	9,1	2	8,0
24F	1	1,9	2	6,1	2	8,0

Tabla 4.3.1.7 Grupos de serotipos en las cohortes con recomendación de vacunación. Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid. Años 2012 a 2014.

Serotipo vacunal	2012 (n=52)		2013 (n=33)		2014 (n=25)	
	N	%	N	%	N	%
VCN7	1	1,9	-	-	1	4,0
VCN13n7	18	34,6	9	27,3	6	24,0
No VCN13	33	63,5	24	72,7	18	72,0

VCN13n7: serotipos incluidos en la VCN13 y no incluidos a la VCN7

Entre los mayores de 59 años se conoce el serotipo en el 86,5% de los casos (192 casos). Se presentan en la tabla 4.3.1.8 los serotipos que han producido 10 o más casos en el año 2014. Los serotipos más frecuentes en el año 2014 fueron el 3, el 8 y el 31. En relación con el año 2013, cabe destacar el incremento en el número de casos por los serotipos 8, 31, 9N y 3 y el descenso de casos por los serotipos 19A, 22F, 11A, 15A, 23B y 23A. La proporción de casos con serotipos incluidos en la VCN7 fue del 7,9% (9,4% en 2013), en la VCN13 del 29,8% (31,6% en 2013) y en la VPN23 del 63,0% (62,0% en 2013) (tabla 4.3.1.9).

Tabla 4.3.1.8 Serotipos causantes de más de 10 o más casos en mayores de 59 años. Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid. Años 2012 a 2014.

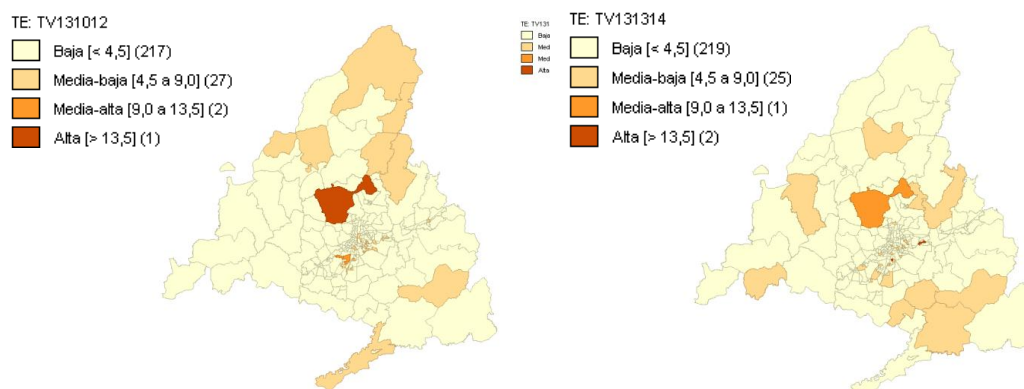
	2012 (n=164)		2013 (n=158)		2014 (n=192)	
	N	%	N	%	N	%
3	22	13,4	17	10,8	22	11,5
8	11	6,7	14	8,9	21	10,9
31	5	3,0	2	1,3	13	6,8
6C	10	6,1	10	6,3	11	5,7
19A	15	9,1	13	8,2	10	5,2
9N	7	4,3	4	2,5	10	5,2

Tabla 4.3.1.9 Grupo de serotipos incluidos en vacunas en mayores de 59 años. Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid. Años 2012 a 2014.

Serotipo vacunal	2012 (n=164)		2013 (n=158)		2014 (n=192)	
	N	%	N	%	N	%
VCN7	9	5,5	15	9,5	15	7,9
VCN13n7	47	28,7	35	22,2	42	21,9
VPN23n13	58	35,3	48	30,3	63	32,7
VPN23	114	69,5	98	62,0	121	63,0

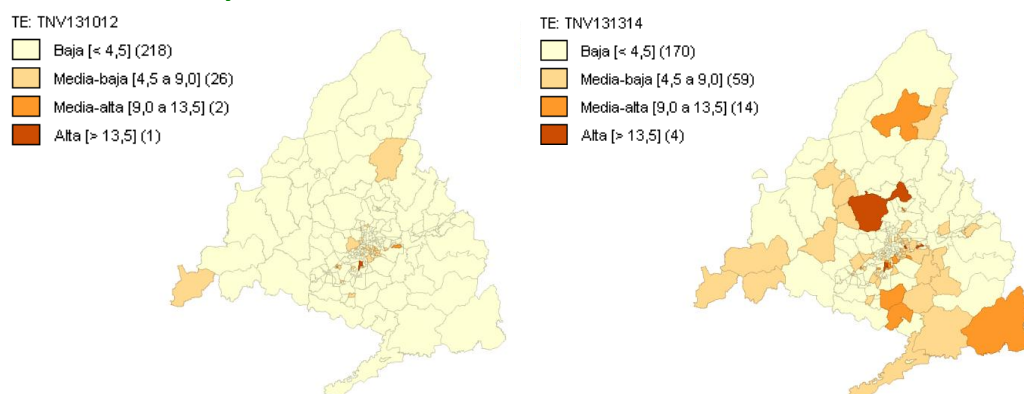
En la figura 4.3.1.6 se muestran las incidencias producidas por serotipos VCN13 en los periodos 2010 a 2012 y 2013 a 2014 por ZBS. La incidencia global en esos periodos es de 3,01 y 1,56 respectivamente. Las 5 ZBS con mayor descenso en términos absolutos de incidencia fueron María Curie (-10,12), M^a Montessori (-9,47), Buitrago de Lozoya (-8,20), Villa Vallecas-2 (-8,9) y Cercedilla (-7,11)

Figura 4.3.1.6 Incidencia anual media estandarizada por edad de serotipos vacunales incluidos en la VCN13. Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid. Años 2010 a 2012 y 2013 a 2014.



La figura 4.3.1.7 muestra las incidencias por serotipos no incluidos en la VCN13 en los periodos 2010 a 2012 y 2013 a 2014 por ZBS. La incidencia global en esos periodos es de 3,04 y 3,65 respectivamente. Las 5 ZBS con mayor incremento en términos absolutos de la incidencia de serotipos no incluidos en la VCN13 fueron El Pardo (21,38), Pueblo Nuevo-3 (19,10), Jaime Vera (15,63), San Andrés-3 (13,14) y Los Angeles-2 (11,85).

Figura 4.3.1.7 Incidencia anual media estandarizada por edad de serotipos no incluidos en la VCN13. Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid. Años 2010 a 2012 y 2013 a 2014.



4.3.2 Sensibilidad antibiótica.

Se dispone de información detallada sobre la sensibilidad antibiótica en el 86,6% de los casos (373 casos). El 7,8% de los casos presentó resistencia a la penicilina (PG), 20,9% a eritromicina (EM), el 1,1% a cefotaxima (CT) y el 6,7% a levofloxacina (LE). No se detectó ninguna cepa resistente a vancomicina (VA) (Tabla 4.3.2.1).

Tabla 4.3.2.1 Número y porcentaje de casos según el tipo de resistencia y tipo de antibiótico. Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid. Año 2014.

	PG		EM		CT		LE		VA	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Sensible	270	72,8	294	78,8	321	86,1	346	92,8	373	100,0
Intermedia	72	19,4	1	0,3	48	12,9	2	0,5	0	0,0
Resistente	29	7,8	78	20,9	4	1,1	25	6,7	0	0,0

Se observó sensibilidad reducida (intermedia + resistente) a PG en un 27,2% de los casos siendo ésta del 30,7% en el año 2013. La sensibilidad reducida a EM fue de un 21,2% siendo del 22,6% en 2013, a CT de un 13,9% y a LE en un 7,2%, siendo estas de 11,6% y 9,1% respectivamente en 2013. En ninguno de los años se aislaron microorganismos resistentes a la VA.

Respecto a la sensibilidad conjunta, el 14,2% de los casos presentó sensibilidad reducida a PG y EM de manera conjunta siendo ésta de 14,6% en 2013; y el 6,5% presentó resistencia simultánea a PG, EM y CT, siendo ésta del 6,2% en 2013.

Los serotipos incluidos en la VCN13 con antibiograma se conoce en 104 casos, de los cuales presentaron una sensibilidad reducida a la PG un 31,7% y a la EM un 22,1%, siendo éstas de 26,4% y 19,8% respectivamente en 2013.

Los serotipos más frecuentes, causantes de 10 casos o más, con sensibilidad reducida a PG fueron el 11A y el 23B presentando todos los casos sensibilidad reducida (100%), el 6C con un 85,7%, el 19A con un 78,9% y el 15A con un 70,0% y el 16F con un 40%. De ellos el 19A está incluido en las vacunas VCN13 y VPN23 y el 11A en la VPN23. Entre los serotipos más frecuentes, el 8 y el 3, ninguno presentó sensibilidad reducida (Tabla 4.3.2.2)

La sensibilidad reducida a EM se presentó en un 85,7% de los casos del serotipo 6C, en un 78,9% del 19A, en un 70,0% del 15A, en un 50% del 15B, en un 13,3% del 10A y en un 10,0% del 16F. Entre los más frecuentes, el 8,6% de los casos con el serotipo 8 presentó una sensibilidad reducida, mientras que el 3 no presentó ningún caso con sensibilidad reducida.

Con respecto a la CT, el 91,7% de los casos con serotipo 11A, el 78,9% con 19A y el 30% con 15A presentaron sensibilidad reducida. Entre los más frecuentes, ningún caso producido por los serotipos 3 y 8 presentó sensibilidad reducida.

La sensibilidad reducida a LE se presentó en el 20% de los casos con serotipo 15A, el 18,8% con 9N, el 8,3% con 11A, el 7,1% con 6C y el 5,3% con 19A. Entre los serotipos más frecuentes el 8 presentó sensibilidad reducida en un 8,6% de los casos y el 3 en ninguno.

Los serotipos asociados a sensibilidad reducida simultánea a PG y EM se dieron en el serotipo 19A (78,9% de los casos), el 6C (78,6%) y el 15A (10,0%) y, con sensibilidad reducida conjunta a PG, EM y CT, en el serotipo 19A (78,9% de los casos) y el 15A (30,0%). (Tabla 4.3.2.2). Entre los serotipos más frecuentes, ni el 8, ni el 3 presentaron sensibilidad reducida simultánea a varios antibióticos.

Tabla 4.3.2.2 Porcentaje de casos con sensibilidad reducida (intermedio + resistente) a antibiótico según el tipo de antibiótico y serotipo causante de 10 o más casos. Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid. Año 2014.

Sensibilidad reducida (I+R)	Serotipo														
	8	3	19A	1	9N	10A	6C	22F	31	11A	7F	15A	15B	16F	23B
PG	-	-	78,9	-	-	-	85,7	-	-	100,0	-	70,0	-	40,0	100,0
EM	8,6	-	78,9	-	-	13,3	85,7	-	-	-	-	70,0	50,0	10,0	-
CT	-	-	78,9	-	-	-	-	-	-	91,7	-	30,0	-	-	-
LE	8,6	-	5,3	-	18,8	-	7,1	-	-	8,3	-	20,0	-	-	-
PG+EM	-	-	78,9	-	-	-	78,6	-	-	-	-	70,0	-	-	-
PG+EM+CT	-	-	78,9	-	-	-	-	-	-	-	-	30,0	-	-	-
Total	58	32	19	17	16	15	14	14	13	12	11	10	10	10	10

El porcentaje de casos resistentes a PG ha aumentado en la mayoría de las áreas de salud (AS) (figura 4.3.2.1). Las tres AS que han sufrido un mayor incremento en términos absolutos de resistencias son la 7 (25,2), la 2 (19,7) y la 9 (15,6). El número de AS con un porcentaje de resistencias por debajo del 10% pasa de 11 en el periodo 2009-10 a 2 en el periodo 2013-14.

La resistencia a EM por AS se muestra en la figura 4.3.2.2. Las tres AS que han sufrido un mayor incremento en términos absolutos de resistencias son la 5 (5,2), la 11 (4,1), la 4 (1,9). El número de AS con un porcentaje de resistencias entre el 10% y el 20% pasa de 3 en el periodo 2009-10 a 8 en el periodo 2013-14. El porcentaje de cepas resistentes a LE aisladas por AS se presenta en la figura 4.3.2.3.

Las tres AS que han sufrido un mayor incremento en términos absolutos de resistencias son la 9 (12,5), la 3 (7,2) y la 11 (7,2). El número de AS con un porcentaje de resistencias por debajo del 10% pasa de 11 en el periodo 2009-10 a 8 en el periodo 2013-14.

Figura 4.3.2.1 Resistencia a PG por Área de Salud. Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid. Años 2009 a 2010, 2011 a 2012 y 2013 a 2014.

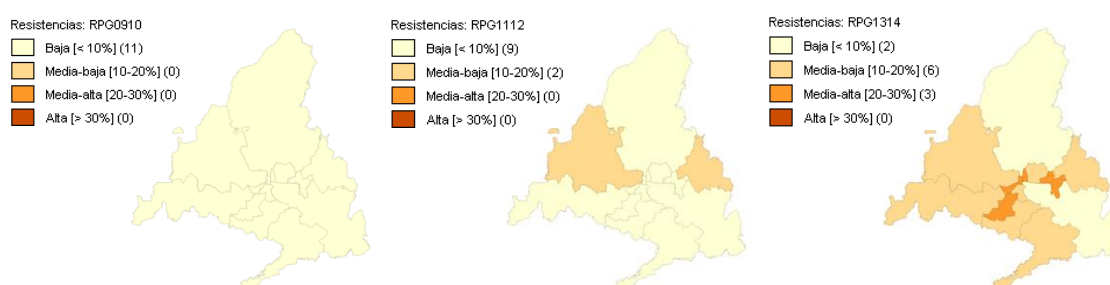


Figura 4.3.2.2 Resistencia a EM por Área de Salud. Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid. Años 2009 a 2010, 2011 a 2012 y 2013 a 2014.

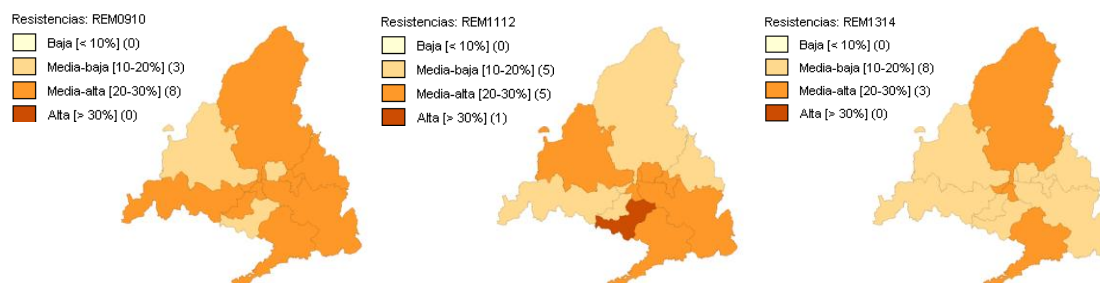
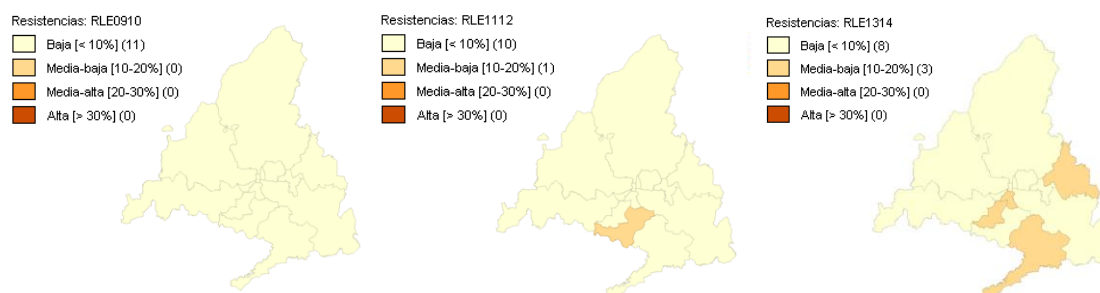


Figura 4.3.2.3 Resistencia a LE por Área de Salud. Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid. Años 2009 a 2010, 2011 a 2012 y 2013 a 2014.



4.4 Características vacunales.

El 65,5% de los casos con antecedentes patológicos habían recibido vacunación antineumocócica (131 de 200). El 72,5% de dichos pacientes habían recibido VPN23 (95 casos), el 19,9% habían recibido VCN (26 casos) y en 10 casos se desconoce el tipo de vacuna.

En las tablas 4.4.1 y 4.4.2 se muestran los porcentajes de casos vacunados por la vacuna conjugada y por la vacuna polisacárida según grupos de edad. En el año 2014 respecto al 2012 se observa una reducción en el porcentaje de casos vacunados en el grupo de edad de 0 a 4 años por la conjugada y en mayores de 59 años por la polisacárida.

Tabla 4.4.1 Casos con vacuna conjugada por grupo de edad. Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid. Años 2012 a 2014.

	2012			2013			2014		
	Casos	Vacunados	%	Casos	Vacunados	%	Casos	Vacunados	%
<i>Grupos de edad (años)</i>									
0 a 4	60	57	95,0	57	52	91,2	52	43	82,7
5 a 14	9	7	77,8	15	12	80,0	16	14	87,5
15 a 39	24	0	0,0	16	1	6,3	24	2	8,3
40 a 59	53	1	1,9	64	2	3,1	56	6	10,7
> 59	48	3	6,3	50	1	2,0	86	9	10,5
<i>Edades extremas</i>									
< 1	22	19	86,4	17	13	76,5	19	14	73,7
> 64	35	3	8,6	37	1	2,7	66	7	10,6

Tabla 4.4.2 Casos con vacuna polisacárida por grupo de edad. Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid. Años 2012 a 2014.

	2012			2013			2014		
	Casos	Vacunados	%	Casos	Vacunados	%	Casos	Vacunados	%
<i>Grupos de edad (años)</i>									
0 a 4	3	0	0,0	6	0	0,0	12	0	0,0
5 a 14	2	0	0,0	5	2	40,0	5	2	40,0
15 a 39	26	2	7,7	16	1	6,3	23	1	4,3
40 a 59	64	13	20,3	73	12	16,4	58	8	13,8
> 59	172	130	75,6	165	122	73,9	186	119	64,0
<i>Edades extremas</i>									
< 1	3	0	0,0	4	0	0,0	6	0	0,0
> 64	152	123	80,9	145	115	79,3	161	110	68,3

4.4.1 Vacuna conjugada.





Se han registrado 74 casos de ENI en las personas que han recibido al menos una dosis de vacuna antineumocócica conjugada, de los que 30 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). Dos casos habían recibido 1 dosis, tres casos 2 dosis, trece casos 3 dosis, once casos 4 dosis y un caso 6 dosis.

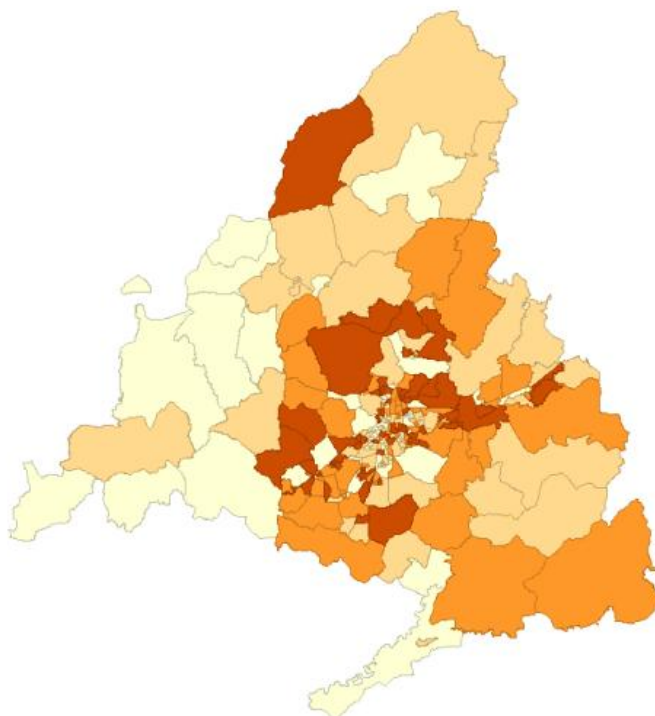
Se han detectado 1 fallo vacunal por VCN13, ocasionado por el serotipo 1. El caso era un varón, nacido en el 2008, correctamente vacunado con 4 dosis, habiendo recibido la última dosis en 2009.

La cobertura vacunal a tres dosis en población infantil menor de un año de edad por ZBS se muestra en la figura 4.4.1.1. La cobertura de la Comunidad de Madrid fue del 77,1%, el rango por ZBS varió del 24,8% en Robledo de Chavela, a 173% en El Pardo. Las coberturas pueden ser superiores al 100% en aquellas ZBS en las que se vacune a población infantil de otras Comunidades Autónomas.

Figura 4.4.1.1. Cobertura vacunal en población de 0 años [4 percentiles]. Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid. Año 2013.

Quantile: COBERTURA

	[24,79:69,67] (62)
	[69,68:78,59] (62)
	[78,87:88,09] (61)
	[88,21:173,1] (62)



4.4.2 Vacuna polisacárida.

Se dispone de información sobre el estado vacunal en el 83,8% de los casos mayores de 59 años (186 de 222 casos): el 63,7% de ellos había recibido al menos una dosis de la VPN23 (119 de 186 casos).

Se dispone de información sobre el serotipo en el 86,6% de los pacientes vacunados (103 de 119). El 61,2% de los casos fueron producidos por serotipos incluidos en la VPN23 (63 de 103). Los serotipos hallados de manera más frecuente, produciendo 5 casos o más, fueron el 3 (15 casos), el 8 (8 casos), el 19A (8 casos), el 11A (6 casos).

La proporción de casos debidos a serotipos incluidos en la VPN23 han mostrado diferencias entre los casos vacunados respecto a los no vacunados. La incidencia en los casos vacunados fue un 37% menor que de casos no vacunados.

La incidencia de casos debidos a serotipos incluidos en la VPN23n13 también muestra diferencias. La incidencia de casos vacunados fue un 5% menor que de casos no vacunados.

5 DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

5.1 Epidemiología

La incidencia de ENI es muy variable tanto a nivel europeo (5,22 casos por 100.000 habitantes en Europa)¹⁹ como en otros países desarrollados, como Australia (7,6)²⁰ o EUA (10,7)²¹. En España se dispone de datos homogéneos a nivel nacional de meningitis neumocócica, con una incidencia en 2010 de 0,78 por 100.000²², cifra superior a la registrada en la Comunidad de Madrid en 2014 (0,65). La incidencia de ENI en otras CCAA también muestra cifras muy dispares, siendo de 20,3 casos por 100.000 en Cataluña en 2009²³, de 11,3 en Galicia en 2010²⁴, de 9,8 en Navarra en 2014²⁵, de 7,7 en la Comunidad Valenciana en 2012²⁶, de 4,0 en Castilla y León en 2013²⁷, y de 2,7 en Andalucía en 2012²⁸. La incidencia de la Comunidad de Madrid en el año 2014 ha presentado un valor intermedio (6,79). Respecto al año 2013, la incidencia ha aumentado un 7,7%, especialmente en mujeres y personas mayores de 59 años.

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 variables²⁹. Sin embargo, la meningitis neumocócica presenta habitualmente valores más comparables. La incidencia registrada en la Comunidad de Madrid en 2014 se sitúa en un valor intermedio tanto de las registradas en Europa, como de las registradas en otras CCAA (0,4 en Castilla y León en 2011²⁷, 0,75 en Andalucía en 2012²⁸, 0,9 en Galicia en 2010²⁴, y 1,1 en la Comunidad Valenciana en 2012²⁶).

La incidencia más elevada se observa en los menores de un año (29,83), seguido del de mayores de 64 años (18,42). A nivel europeo¹⁹, el grupo de mayor incidencia es el de 65 ó más años (15,4), seguido del de menores de 1 año (11,9). En relación con el sexo,

la incidencia es mayor en hombres que en mujeres en casi todos los grupos de edad al igual que ocurre en el nivel europeo.

La forma de presentación más frecuente en 2014 es la neumonía (41,3%) seguida de la bacteriemia (20,1%) y la sepsis (18,9%). Respecto al año 2012 ha disminuido la incidencia de neumonía en un 4,1%, y han aumentado las incidencias de sepsis (0,8%) y de bacteriemia (28,3%). A nivel europeo en el año 2012 las presentaciones clínicas más frecuentes fueron la bacteriemia (53%) seguida de la neumonía (24%) y la meningitis (13%). En los menores de 5 años la bacteriemia y la meningitis fueron las presentaciones más frecuentes, mientras que en los mayores de 59 años fueron la neumonía y la sepsis. Los antecedentes patológicos están presentes en el 61,6% de los casos y aumentan con la edad del paciente.

La letalidad global por ENI en la Comunidad de Madrid disminuyó respecto a años previos, situándose en 2014 en el 13,3%, algo superior a la media europea en 2012 (11,0%)¹⁹. La letalidad aumentó con la edad, falleciendo el 22,7% de los casos de 65 ó más, cifra superior a la media europea de ese grupo de edad (15%). No se registraron fallecimientos en menores de 5 años, por lo que la letalidad fue de 0%, cifra menor que la media europea (5%)¹⁹. La letalidad por sepsis disminuyó respecto a años previos, aunque continuó siendo la forma clínica que produjo mayor letalidad (22,9%), a diferencia de lo observado a nivel europeo, donde predominó la letalidad por meningitis (18,6%). La letalidad fue mayor en los casos con antecedentes patológicos.

5.2 Microbiología

Los serotipos más frecuentes han sido los mismos que en los años 2012 y 2013: 8, 3, 19A, 1³⁰. De ellos, los serotipos 1, 3 y 19A están incluidos en la VCN13. El serotipo 8 ha aumentado y los serotipos 19A y 1 han descendido. Del mismo modo, estos serotipos son 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 ha disminuido en la Comunidad de Madrid con respecto al año anterior. El serotipo más frecuente en Europa es el 3, que en la Comunidad de Madrid ha producido 32 casos.

La letalidad de los serotipos más frecuentes 8, 3 y 19A, fue de 5,4%, 15,2% y 30% respectivamente. Los serotipos responsables de un mayor número de fallecimientos son similares a los descritos en el ámbito europeo (19A y 3). El serotipo con mayor número de fallecimientos fue el 19A, mientras que en Europa fue el 3.

Los serotipos 19A y 14, al igual que en Europa, y el serotipo 6C, son los que más frecuentemente presentaron sensibilidad reducida conjunta, a penicilina, eritromicina y cefotaxima.

La incidencia producida por serotipos incluidos en la vacuna VCN7 es muy baja y no ha cambiado en 2013 y 2014. La incidencia por serotipos incluidos en la vacuna VCN13 disminuye en 2013 para aumentar en 2014. Del mismo modo, la incidencia ocasionada por serotipos incluidos en la VPN23 disminuye en 2013 para aumentar en 2014 a un

valor superior al observado en 2012. La de los casos ocasionados por serotipos No VCN13 sigue esa misma tendencia.

En la cohorte vacunal infantil, el serotipo 1 fue el más frecuente y se redujo la proporción de casos causados por los serotipos incluidos en VCN13n7. En el grupo de edad de mayores de 59 años, los serotipos 8 y 19A fueron los más frecuentes y también se redujo la proporción casos producidos por serotipos VCN13n7. Respecto al año 2013 disminuyeron también los serotipos VCN7 y VCN13.

5.3 Vacunación

Disminuye la proporción de casos vacunados probablemente debido a la disminución de la cobertura vacunal, que pasa del 99,8% en 2011 al 77,1% en 2013.

Se han registrado un fallo vacunal por el serotipo 1, incluido en la VCN13. 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 nacional³¹ como en otros países^{32 33 34 35}.

En las vacunas conjugadas se ha observado un menor riesgo de enfermedad por serotipos vacunales en las personas vacunadas respecto a las no vacunadas. Los casos producidos por serotipos incluidos en la VCN13 han descendido más que los producidos por VPN23n13, debido al papel que las VCN están jugando en la circulación de serotipos en la población general. 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}.

La proporción de pacientes con antecedentes patológicos que habían recibido vacunación antineumocócica es mayor que en los años previos, pero sigue siendo baja (48,4% en 2012, 60,3% en 2013 y 65,5% en 2014). Por ello, habría que enfatizar la importancia de vacunar a estos grupos de pacientes, y a los mayores de 59 años, a pesar de que la eficacia de la vacuna pueda ser menor en ellos^{38 39}.

En conclusión, 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 grupo³⁹. Desde el año 2011 la tendencia decreciente se estabiliza en todos los grupos de edad, aunque se observa un ligero incremento en 2014.

6 RECOMENDACIONES

El Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud recomienda la vacunación sistemática de la población infantil con VCN13 a partir del año 2015. Con esto cobra especial importancia la vigilancia epidemiológica de esta enfermedad para valorar su tendencia y las características epidemiológicas y microbiológicas, teniendo en cuenta los cambios más recientes en el calendario vacunal.

Mejorar la calidad de los datos que se registran especialmente en lo referente a la pertenencia a un colectivo y a las pautas de vacunación.

Reforzar las estrategias de vacunación para conseguir mayores tasas de vacunación completa con recuerdo.

Aumentar la vacunación en los grupos de riesgo.

Reforzar el papel del Laboratorio Regional de Salud Pública como entidad clave para el análisis de las características microbiológicas de las cepas circulantes. Facilitar el envío de muestras al mismo para su serotipado.

7 BIBLIOGRAFÍA

¹ Ghaffar F, Friedland IR and Mccracken GH. Dynamics of nasopharyngeal colonization by *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatr Infect Dis* 1999; 18:638-46.

² 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.

³ Manual para el control de las enfermedades transmisibles. David L. Heymann, editor. Decimoctava edición. Washington, D.C.: OPS, 2005.

⁴ WHO. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine WHO position paper. *Weekly Epidemiological Record* 2008; Vol. 83, nº 42: 373-84.

<http://www.who.int/wer>

⁵ European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of invasive bacterial diseases in Europe, 2012. Stockholm: ECDC; 2015.

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 2013. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2013.

<http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2013.pdf>

⁹ Vacunación en Adultos. Recomendaciones. Subdirección General de Promoción de la Salud y Epidemiología. Ministerio de Sanidad y Consumo 2005.

¹⁰ Pneumococcal vaccines. WHO position paper – 2012. *Weekly Epidemiological Record* 2012; Vol. 87, nº 14: 129-144. <http://www.who.int/wer>

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 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/EPAR_-_Product_Information/human/001104/WC500057247.pdf

¹⁵ Memoria 2014. Subdirección de Promoción de la Salud y Prevención. Dirección General de Atención Primaria. Consejería de Sanidad. Comunidad de Madrid.

¹⁶ Sistema de Información Vacunal. 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 The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – EUCAST. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. <http://www.eucast.org/>

¹⁹ European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of invasive bacterial diseases in Europe, 2012. Stockholm:ECDC;2015.

<http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Surveillance%20of%20IBD%20in%20Europe%202012.pdf>

²⁰ 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.

²¹ Center for Disease Control and Prevention. 2014. Active Bacterial Core Surveillance (ABCs) Report, Emerging Infections Program Network, *Streptococcus pneumoniae*, 2013.

<http://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/survreports/spneu13.pdf>

²² 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.

²³ 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.

²⁴ 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

²⁵ Situación de las enfermedades de declaración obligatoria en Navarra 2014. Instituto de Salud Pública de Navarra. Boletín informativo nº 81. Febrero de 2015. <http://www.navarra.es/NR/rdonlyres/AECCD760-AB2A-4841-818A-FA53478FD6DC/309411/BOL8114.pdf>

²⁶ 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

²⁷ Informe sobre la enfermedad invasora por neumococo en Castilla y León. Año 2013. 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/informacion-epidemiologica/red-vigilancia-epidemiologica-castilla-leon/sistema-enfermedades-declaracion-obligatoria/enfermedades-declaracion-obligatoria-informes-epidemiologic>

²⁸ 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

²⁹ 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.

³⁰ Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid, EDO año 2013. *Boletín epidemiológico de la Comunidad de Madrid* Vol. 19 nº 4. Abril 2013

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](#), [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.

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 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.

³⁵ 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

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.