

**INFORME:****ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA INVASORA
COMUNIDAD DE MADRID, EDO 2011****INDICE**

Resumen.....	3
1. Introducción	4
2. Material y métodos	6
3. Resultados	
3.1. Clasificación de los casos y fuentes de notificación	7
3.2. Incidencia por edad y sexo.....	8
3.3. Forma de presentación clínica de la enfermedad	9
3.4. Vacunación antineumocócica	11
3.5. Antecedentes patológicos.....	11
3.6. Distribución de serotipos	12
3.7. Sensibilidad antibiótica.....	14
3.8. Evolución clínica	15
3.9. Evolución temporal.....	15
3.10. Comparación con el año 2010.....	16
4. Discusión y conclusiones.....	18
5. Recomendaciones	19
Anexo 1	21
Anexo 2.....	22
Anexo 3.....	23
Bibliografía	24

RESUMEN

Introducción

La vacuna conjugada neumocócica 7-valente (VCN7) está disponible en España desde 2001 y en noviembre de 2006 se incluyó en el calendario de vacunación infantil de la Comunidad de Madrid, recomendándose en todos los niños nacidos a partir del 1 de noviembre de 2004. En junio de 2010 esta vacuna fue sustituida por la vacuna conjugada 13-valente (VCN13), que ha permanecido hasta el 10 de julio de 2012, en que ha sido excluida del calendario por razones presupuestarias, manteniendo su indicación 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 2011 y compararlos con los registrados en 2010.

Métodos

Se consideran casos de ENI aquellos en los que se identifica *S. pneumoniae* en una muestra de un sitio normalmente estéril. Se analizan los casos registrados en el sistema EDO, residentes en la Comunidad de Madrid y que iniciaron síntomas durante el año 2011. El serotipado y estudio de resistencias antibióticas de las cepas de *S. pneumoniae* aisladas en los diferentes hospitales se realiza de manera centralizada en el Laboratorio Regional de Salud Pública. Para el cálculo de la incidencia se utilizaron como denominadores los datos del padrón continuo de habitantes a 1 de enero de 2011.

Resultados

En el año 2011 se registraron 447 casos de ENI en la Comunidad de Madrid (56,6% hombres, 16,6% menores de 5 años y 44,7% mayores de 59 años). La incidencia global fue de 6,89 casos por 100.000 habitantes, siendo los grupos de edad con mayor incidencia los menores de 5 años (20,05) y los mayores de 59 años (15,37). La forma de presentación más frecuente fue la neumonía (55,1%), seguida de la bacteriemia sin foco (15,2%). La letalidad global fue del 12,1%, siendo más elevada en los mayores de 49 años, en los pacientes con antecedentes patológicos y en la forma clínica de sepsis.

Los serotipos más frecuentes fueron 1, 3, 19A, 7F, 8 y 6C. Los serotipos incluidos en la VCN13 fueron responsables del 53,0% de los casos en población general y del 63,0% en los niños de la cohorte de vacunación. Los serotipos incluidos en la VPN23 causaron el 72,8% de los casos en población general y el 65,3% en mayores de 59 años. La proporción de casos debidos a cepas con sensibilidad reducida a penicilina fue del 0,2% y con resistencia a eritromicina del 23,0%.

Se ha observado una ligera reducción de la incidencia de ENI global (9%), con una marcada reducción en menores de 5 años (31%). La incidencia de ENI debida a serotipos incluidos en la VCN13 se ha reducido en un 19%. La letalidad global y el número de fallecidos han aumentado, siendo todos los fallecidos mayores de 30 años. Este año se ha reducido la resistencia antibiótica de las cepas de neumococo productoras de ENI.

Conclusiones

La reducción de la incidencia de ENI no sólo en los niños pertenecientes a las cohortes de recomendación de la vacunación años, sugiere un efecto de inmunidad de grupo debido a la vacuna. La importante proporción de casos debidos a serotipos incluidos en la VCN13 muestra un amplio margen de utilidad de esta vacuna, que habrá que comprobar en los próximos años. La elevada letalidad puede estar relacionada con el incremento de los pacientes de mayor edad y con antecedentes patológicos. La reducción de las tasas de resistencia antibiótica puede estar relacionada con la disminución del serotipo 19A debido al uso sistemático de la VCN13. Es fundamental una vigilancia epidemiológica continua de la ENI con una recogida sistemática de datos clínico-epidemiológicos y de laboratorio para poder valorar adecuadamente la evolución de la incidencia y el impacto de la vacunación.

1. INTRODUCCIÓN

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

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

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

S. pneumoniae es un diplococo Gram-positivo encapsulado. Los polisacáridos de la cápsula son el factor de virulencia principal, identificándose más de 90 serotipos diferentes en función de la composición de esta cápsula⁶. La frecuencia de los diferentes serotipos varía con la edad, el tiempo y la región geográfica; pero un número limitado de serotipos causa la mayoría de los casos de enfermedad invasiva en todo el mundo⁷.

La penicilina ha sido el tratamiento de elección de la infección neumocócica durante el último medio siglo, pero en las últimas décadas se ha observado en todo el mundo una resistencia creciente de neumococo a este antibiótico. Según el informe del European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net), España en el año 2010 presentó una proporción de aislamientos no-susceptibles a penicilina de un 30% y no-susceptibles a eritromicina de un 27%, situándose entre los países con más elevada resistencia⁸.

En la actualidad se dispone de dos tipos de vacunas frente a neumococo. Una vacuna de polisacáridos capsulares de los 23 serotipos (VPN23) que causan infección neumocócica con mayor frecuencia, que en España desde 2001 está recomendada para mayores de 2 años de edad con alto riesgo de enfermedad neumocócica. En este grupo se incluyen las personas ancianas que viven en instituciones cerradas, las personas con implante coclear o que van a recibirlo, las personas inmunocompetentes con enfermedades crónicas (cardiovasculares, respiratorias, diabetes mellitus, cirrosis, alcoholismo) y las personas inmunocomprometidas (asplenia funcional o anatómica, enfermedad de Hodgkin, linfoma, mieloma múltiple, insuficiencia renal, síndrome nefrótico, anemia falciforme, 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 2010 fue del 75,2%¹⁰.

En España en el año 2001 se comercializó una vacuna neumocócica conjugada heptavalente (VCN7), indicada desde los 2 meses hasta los 5 años de edad¹¹. A nivel nacional las autoridades sanitarias recomendaron esta vacuna en grupos de riesgo, en los que se incluyen niños inmunocompetentes con riesgo de enfermedad neumocócica o sus complicaciones debido a enfermedades crónicas, niños inmunodeprimidos y niños con infección por VIH¹².

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

En noviembre de 2006 la Comunidad de Madrid incluyó la VCN7 en el calendario de vacunaciones sistemáticas infantiles con dosis a los 2, 4, 6 y 18 meses de edad (Orden 1869/2006, de 10 de octubre). Así mismo, se indicó de manera excepcional la vacunación a todos los menores de 2 años en el momento de entrada en vigor del calendario, es decir los nacidos a partir del 1 de noviembre de 2004¹⁴.

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

En marzo de 2009 se comercializó una vacuna neumocócica conjugada frente a 10 serotipos (VCN10) y en junio de 2010 se comercializó una vacuna neumocócica conjugada frente a 13 serotipos (VCN13)¹⁵ que sustituyó a la VCN7 utilizada en la Comunidad de Madrid hasta entonces, con una pauta de dosis a los 2, 4 y 15 meses de edad. Esta vacunación sistemática se ha mantenido hasta julio de 2012, en que se ha excluido por razones presupuestarias, manteniendo su indicación en grupos de riesgo. La cobertura de la vacuna conjugada en el año 2011 ha sido de un 99,8%¹⁶.

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 2011, así como compararlas con lo registrado en el año 2010.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

Definición de caso

Se considera caso de ENI aquel producido por diseminación hematogena del patógeno ocasionando diferentes síndromes clínicos, con aislamiento o detección de ADN de *S. pneumoniae* (caso confirmado), o bien detección de antígeno (caso probable), requiriéndose en todos los casos que la muestra proceda de sitios normalmente estériles (anexo 1). Se considera como nuevo episodio de ENI en un mismo paciente cuando el intervalo entre episodios es superior a 4 semanas o el serotipo identificado es diferente.

Identificación del serotipo y estudio de resistencias antibióticas

El Laboratorio Regional de Salud Pública recibe las cepas de *S. pneumoniae* aisladas en los laboratorios de microbiología de los hospitales públicos y privados de la Comunidad de Madrid (anexo 2).

Para la identificación del serotipo se utilizaron el test de aglutinación por látex (Pneumolátex) y la reacción de Quellung. Esta última técnica se evaluó previamente en colaboración con el Laboratorio de Referencia del Neumococo (Centro Nacional de Microbiología)¹⁷. Para el estudio de resistencia a antibióticos se utilizó la técnica de E-test de acuerdo con los criterios del Clinical and Laboratory Standards Institut¹⁸.

Población de estudio

Se analizaron los casos de ENI registrados en el sistema EDO, residentes en la Comunidad de Madrid y que iniciaron síntomas en 2011.

Recogida de datos y categorización de las variables

La información recogida para los casos es la incluida en el formulario de notificación de caso de ENI que comprende datos sociodemográficos, datos clínicos (fecha de inicio de síntomas, fecha de ingreso, forma clínica, evolución y antecedentes personales), datos de laboratorio (tipo de muestra, técnica diagnóstica, serotipo y sensibilidad antibiótica), estado vacunal y otros (anexo 3).

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

En caso de coexistencia de varias formas clínicas, se asignó al caso la más grave (salvo coexistencia de meningitis y sepsis que en el formulario de notificación se recoge como una categoría específica).

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

La información sobre el estado vacunal se completa a partir del Registro de Vacunas de la Comunidad de Madrid. La pauta vacunal de vacuna antineumocócica conjugada varía en función de la edad de inicio de la vacunación. Se consideran “correctamente vacunados” los casos con el número de dosis recomendado para su edad según ficha técnica¹¹; y “completamente vacunados” aquellos que han recibido la serie de primovacunación completa también en función de la edad. Sólo se contabilizan las dosis recibidas hasta las dos semanas antes del inicio de síntomas. Se considera **fracaso vacunal de vacuna antineumocócica conjugada** cuando se presenta ENI debida a un serotipo incluido en la vacuna en un niño con antecedentes de primovacunación completa al menos 15 días antes del inicio de síntomas de dicha enfermedad (o del momento del diagnóstico).

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

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

Análisis

Se calculan tasas de incidencia por 100.000 habitantes globales y específicas por grupos de edad, forma clínica de presentación y serotipos vacunales. Se determina la letalidad global, por grupo de edad y forma clínica. Se comparan las tasas de incidencia mediante el riesgo relativo (RR) y su intervalo de confianza (IC) al 95%. Como población de referencia se utiliza el Padrón continuo de habitantes de la Comunidad de Madrid a 1 de enero de 2011.

3. RESULTADOS

3.1 Clasificación de los casos y fuentes de notificación

En la Comunidad de Madrid se han registrado 447 casos de ENI con inicio de síntomas en el año 2011. Del total de casos registrados, 440 fueron confirmados (98,4 %) y 7 probables (1,6%). La técnica diagnóstica y el tipo de muestra se conocen en el 99,6% de los casos. La mayoría de los casos se identificaron mediante aislamiento en sangre (tabla 1).

Tabla 1.- Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid, 2011
Clasificación del caso: Técnica y tipo de muestra

Clasificación	Técnica	Tipo de muestra	n	%
CONFIRMADO	Aislamiento	Sangre	378	84,9
		Líquido pleural	20	4,5
		LCR	14	3,1
		LCR y sangre	11	2,5
		Líquido peritoneal	3	0,7
		Líquido articular	2	0,4
		Otras	7	1,6
	PCR	LCR	2	0,4
		Sangre	1	0,2
		Líquido pleural	1	0,2
PROBABLE	Detección de antígeno	Líquido pleural	4	0,8
		Sangre	2	0,4
Total			445	100,0

La notificación de los casos de ENI procedió de los laboratorios de microbiología en el 57,3% de los casos, del nivel clínico-asistencial en el 40,5% y por otras fuentes en el resto.

3.2 Incidencia por edad y sexo

Los 447 casos de ENI registrados en el año 2011 suponen una incidencia de 6,89 casos por 100.000 habitantes. El 56,6% de los casos eran varones, con una incidencia superior en varones que en mujeres (RR=1,40 IC95% 1,16-1,68) (tabla 2).

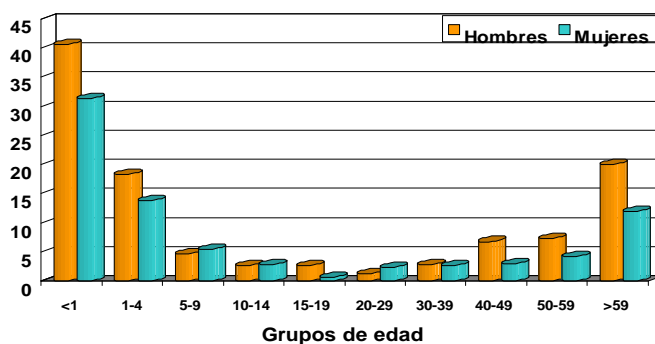
La media de edad de los casos ha sido de 49 años (DE= 30). El 22,1% eran menores de 15 años y el 44,7% eran mayores de 59 años. La mayor incidencia se presenta en los menores de 1 año (36,13), el grupo de edad de 1 a 4 años (16,15) y los mayores de 59 años (15,37) (tabla 2). La incidencia en hombres fue superior a la de las mujeres en la mayoría de los grupos de edad (figura 1).

**Tabla 2.- Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid, 2011
Incidencia y letalidad por grupos de edad**

GRUPOS DE EDAD	Casos	%	Tasas	Fallecidos	Letalidad
< 1	26	5,8	36,13	0	0,0
1 a 4	48	10,7	16,15	0	0,0
5 a 9	17	3,8	5,07	0	0,0
10 a 14	8	1,8	2,71	0	0,0
15 a 19	5	1,1	1,69	0	0,0
20 a 29	15	3,4	1,80	0	0,0
30 a 39	33	7,4	2,69	2	6,1
40 a 49	51	11,4	4,86	7	13,7
50 a 59	44	9,8	5,62	9	20,5
> 59	200	44,7	15,37	36	18,0
Total	447	100,0	6,89	54	12,1
OTROS GRUPOS DE EDAD					
< 2	39	8,7	26,45	0	0,0
< 5	74	16,6	20,05	0	0,0
>64	166	37,1	17,04	30	18,1
SEXO					
Hombres	253	56,6	8,08	32	12,6
Mujeres	194	43,4	5,78	22	11,3

**Fig. 1.-Enfermedad neumocócica invasora
Comunidad de Madrid, año 2011
Incidencia por sexo y grupos de edad**

Tasas por 100.000 habitantes



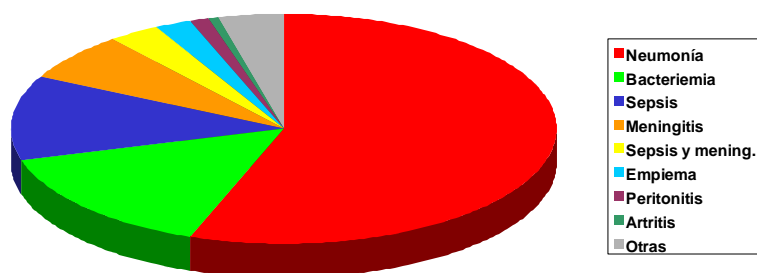
3.3 Forma de presentación clínica de la enfermedad

La principal forma clínica de presentación fue la neumonía (55,5%), seguida de la bacteriemia sin foco (15,2%) y la sepsis (11,9%). La incidencia de neumonía fue de 3,82 casos por 100.000, la de bacteriemia de 1,05, la de sepsis de 0,82 y la de meningitis (con o sin sepsis) de 0,66 casos por 100.000 (tabla 3 y figura 2).

Tabla 3.- Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid, 2011
Formas clínicas de presentación

Formas clínicas	Casos	%	Tasas	Fallecidos	Letalidad
Neumonía	248	55,5	3,82	16	6,5
Bacteriemia	68	15,2	1,05	3	4,4
Sepsis	53	11,9	0,82	26	49,1
Meningitis	29	6,5	0,45	3	10,3
Meningitis y sepsis	14	3,1	0,22	2	14,3
Empiema	10	2,2	0,15	0	0,0
Peritonitis	5	1,1	0,08	2	40,0
Artritis	3	0,7	0,05	0	0,0
Otras	17	3,8	0,26	2	11,8

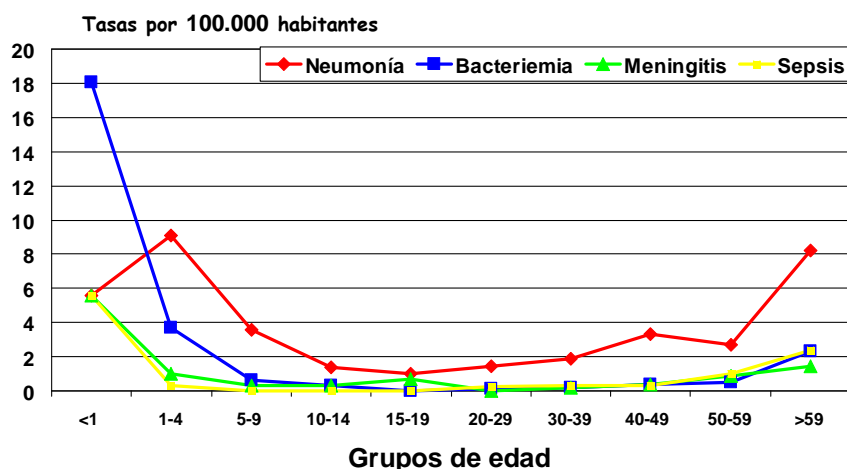
Fig.2.- Enfermedad neumocócica invasora
Comunidad de Madrid, año 2011
Distribución por formas clínicas



La incidencia de las principales formas clínicas de presentación de la enfermedad, por grupos de edad, se presenta en la figura 3. La neumonía afecta fundamentalmente al grupo de edad de 1 a 4 años (9,09 casos por 100.000), seguido de los mayores de 59 años (8,22). La bacteriemia sin foco afecta principalmente a los menores de 1 año (18,07 casos por 100.000) y al grupo de edad de 1 a 4 años (3,70). La meningitis (con o sin sepsis) se presenta fundamentalmente en los menores de 1 año (5,56 casos por 100.000), así como la sepsis (5,56). El empiema afecta especialmente al grupo de edad de 1 a 4 años (1,35 casos por 100.000).

Fig. 3.-Enfermedad neumocócica invasora
Comunidad de Madrid, año 2011

Incidencia por grupos de edad y forma clínica



3.4 Vacunación antineumocócica

3.4.1 Vacuna antineumocócica conjugada

Se han registrado 84 casos de ENI en los niños pertenecientes a la cohorte en la que se ha recomendado la vacunación sistemática con vacuna antineumocócica conjugada (nacidos a partir del 1 de noviembre de 2004). Se dispone de información sobre el estado vacunal en 80 casos (95,2%). De ellos 3 no estaban vacunados, 5 eran menores de 2 meses (por lo que no habían podido recibir la vacuna) y 72 habían recibido alguna dosis de vacuna (96,0%).

Se dispone de información sobre el serotipo causante de la enfermedad en el 86,9% de los casos. Entre los pacientes que habían recibido al menos una dosis de vacuna la proporción de casos debidos a serotipos incluidos en la VCN7 fue del 3,1% y la de serotipos incluidos en la VCN13 del 62,5%. Teniendo en cuenta los pacientes que presentaban una primovacunación completa, se registraron 9 fallos vacunales de vacuna antineumocócica conjugada en estos pacientes, uno de ellos de VCN7 y los otros 8 de VCN13. Los serotipos identificados en estos casos han sido el 19F (1 caso), 3 (2 casos) y 19A (6 casos).

3.4.2 Vacuna antineumocócica de polisacárido capsular

En el grupo de edad de los mayores de 59 años, pacientes en los que se recomienda la vacunación con vacuna de polisacárido capsular, se dispone de información sobre el estado vacunal en el 87,0% de los casos. De éstos, el 65,5% había recibido VPN23, 30% no la habían recibido y no consta en el resto. Entre los pacientes vacunados se dispone de información sobre el serotipo en el 97,4% y se han detectado 64 casos producidos por serotipos incluidos en la VPN23, siendo los serotipos 3 (20,7%) y 19A (10,8%) los más frecuentes. El 73,7% de los pacientes vacunados presentaban algún factor de riesgo para la enfermedad diferente a la edad.

En los mayores de 59 años la proporción de casos debidos a serotipos incluidos en la VPN23 ha sido de un 57,7% en vacunados y de un 70,2% en no vacunados (RR=0,82 IC95% 0,65-1,04); siendo la proporción de casos debidos a serotipos incluidos sólo en la VPN23 y no en las vacunas conjugadas de un 15,3% en vacunados y de un 28,1% en no vacunados (RR=0,51 IC95% 0,30-1,00).

3.5 Antecedentes patológicos

En 235 casos (52,6%) se registró algún antecedente patológico que podría considerarse un factor de riesgo para la enfermedad neumocócica. La presencia de antecedentes patológicos fue mayor en hombres que en mujeres (57,7% vs. 45,9%) y aumentó con la edad (figura 4).

De los antecedentes patológicos el más frecuente fue la inmunodeficiencia (14,5%), seguida de la patología respiratoria (10,7%), la patología cardíaca (9,4%) y la patología hepática (3,8%) (tabla 4).

Del total de casos que presentaban antecedentes patológicos el 46,0% presentaban el antecedente de vacunación antineumocócica. El 42,1% de dichos pacientes habían recibido VPN23, el 3,4% habían recibido vacuna conjugada y el 0,4% restante había recibido ambas vacunas.

Fig. 4.-Enfermedad neumocócica invasora
Comunidad de Madrid, año 2011
Antecedentes patológicos por grupos de edad

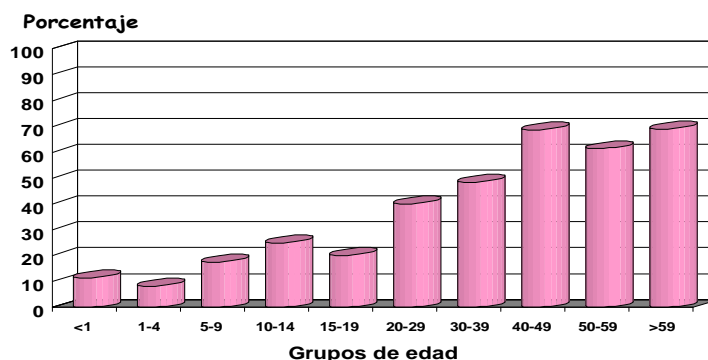


Tabla 4.- Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid, 2011
Antecedentes patológicos

Antecedentes patológicos	Casos	%
Immunodeficiencia	65	14,5
Patología respiratoria	48	10,7
Patología cardiaca	42	9,4
Patología hepática	17	3,8
Patología renal	11	2,5
Esplenectomía	2	0,4
Fístula de LCR	2	0,4
Traumatismo o cirugía craneal	1	0,2
Otros	47	10,5
Total	236	52,6

3.6 Distribución de serotipos

De los 447 casos de ENI registrados en el año 2011, se dispone de información sobre el serotipo de neumococo causante de la enfermedad en el 93,7% de ellos. En este año se han identificado 40 serotipos diferentes. Los serotipos más frecuentes en población general fueron el 1 (12,2%), 3 (11,7%), 19A (11,5%), 7F (7,4%), 8 (6,7%) y 6C (6,0%) (figura 5). Este año no se ha identificado ningún caso por serotipo 5. La proporción de casos con serotipos incluidos en la VCN7 fue del 8,6%, en la VCN13 fue del 53,0% y en la VPN23 del 72,8%.

En la cohorte de recomendación de vacuna conjugada los serotipos más frecuentes fueron: 1 (27,4%), 19A (17,8%), 3 (8,2%), 7F y 22F (5,5% respectivamente) (figura 6). La proporción de casos con serotipos incluidos en la VCN7 fue del 4,1% y en la VCN13 fue del 63,0%.

En mayores de 59 años los serotipos más frecuentes fueron el 3 (16,7%), 19A (11,5%), 6C (9,9%), 8 y 22F (6,3% respectivamente) (figura 7). La proporción de casos con serotipos incluidos en la VCN7 fue del 6,3%, en la VCN13 fue del 43,2% y en la VPN23 del 63,5%.

Fig. 5.-Enfermedad neumocócica invasora
Comunidad de Madrid, año 2011
Distribución por serotipos

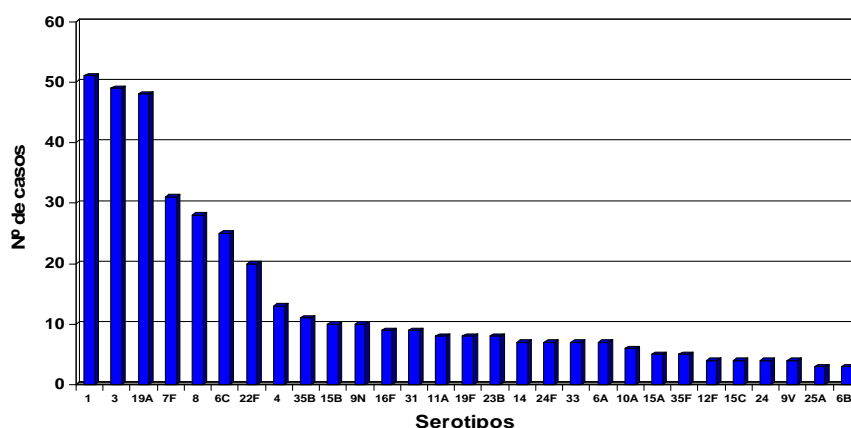


Fig. 6.-ENI en niños cohorte vacuna conjugada
Comunidad de Madrid, año 2011
Distribución por serotipos

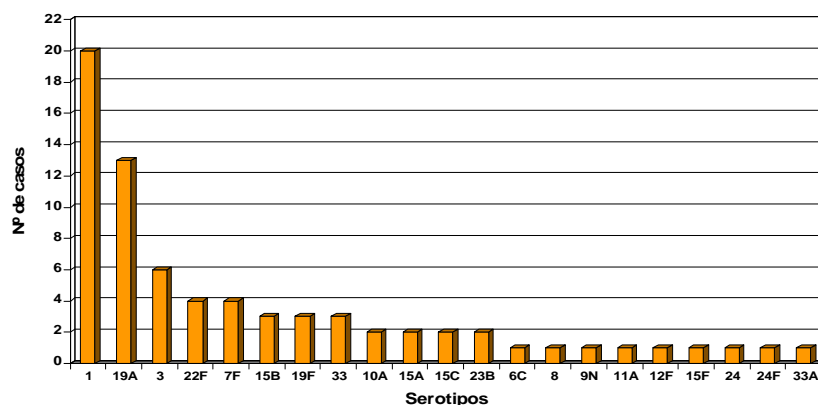
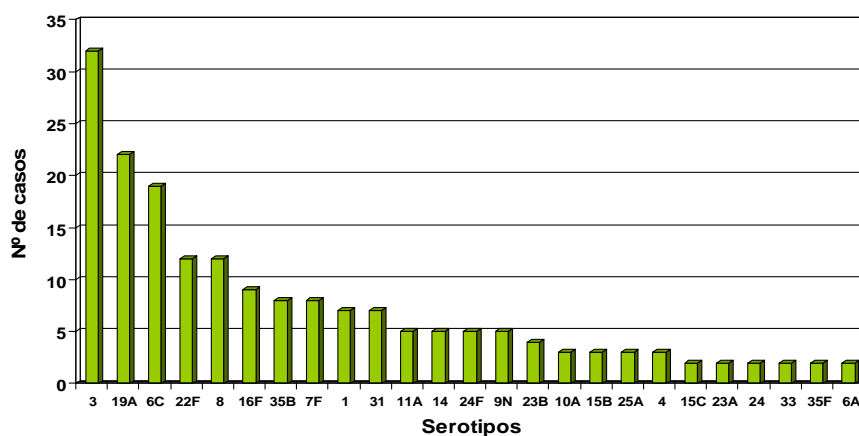


Fig. 7.-ENI en mayores de 59 años
Comunidad de Madrid, año 2011
Distribución por serotipos



3.7 Sensibilidad antibiótica

La sensibilidad antibiótica de las cepas de neumococo productoras de ENI en el año 2011 se muestra en la tabla 5. Un 23,0% de las cepas presentaron resistencia a eritromicina y un 3,2% a levofloxacina. Para el resto de antibióticos testados no se identificaron cepas resistentes. Se observó sensibilidad reducida a penicilina en un 0,2% de los casos.

**Tabla 5.- Enfermedad neumocócica invasora
Comunidad de Madrid, 2011
Sensibilidad antibiótica (%)**

	PG	EM	CT	AC	LE	VA
Sensible	98,8	77,0	97,9	94,1	96,4	100,0
Intermedia (I)	0,2	0,0	2,1	5,9	0,4	0,0
Resistente (R)	0,0	23,0	0,0	0,0	3,2	0,0
Sensibilidad reducida (R+I)	0,2	23,0	2,1	5,9	3,6	0,0
Total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

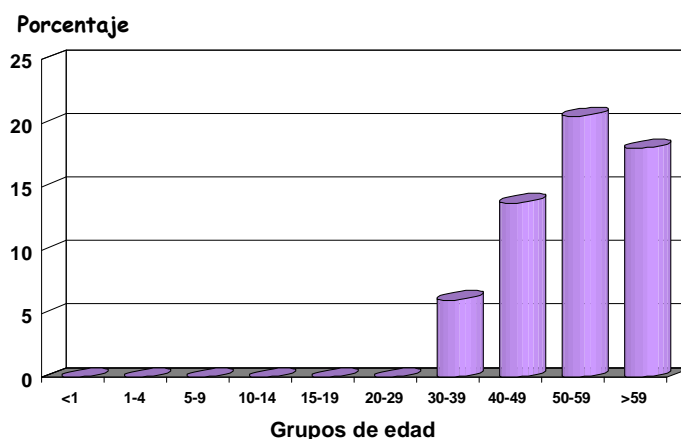
PG=penicilina, EM=eritromicina, CT=cefotaxima, AC=amoxicilina, LE=levofloxacina, VA=vancomicina

Para los serotipos incluidos en la VCN7 se presentó resistencia a eritromicina en el 25,6%, mostrando todas las cepas sensibilidad a penicilina. Para los serotipos incluidos es la VCN13 la resistencia a eritromicina fue del 23,5%, con una sensibilidad reducida a penicilina del 0,4%. El serotipo 19A presentó una resistencia a eritromicina del 78,4% y una sensibilidad reducida a penicilina del 2,0%.

3.8 Evolución clínica

Se registró el ingreso hospitalario en 400 casos (89,5%) y se dispuso de información sobre la evolución clínica en el 97,0% de los pacientes. En 54 pacientes se registró el fallecimiento, por lo que la letalidad global fue de un 12,1%, siendo superior en los mayores de 49 años (18,4%). Este año no se ha registrado ningún fallecimiento en menores de 30 años (tabla 2 y figura 8).

**Fig. 8.-Enfermedad neumocócica invasora
Comunidad de Madrid, año 2011
Letalidad por grupos de edad**



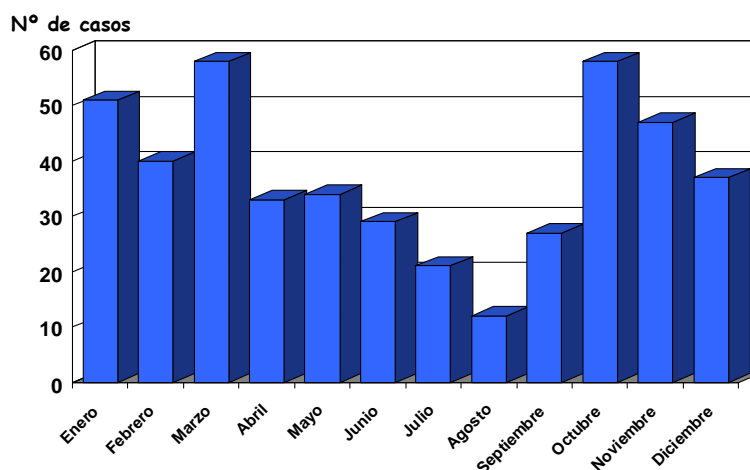
La letalidad por forma clínica de presentación en la tabla 3. La letalidad fue mayor en los casos de sepsis (49,1%) y más baja en los de bacteriemia sin foco (4,4%). La letalidad fue superior en los casos de ENI con algún antecedente patológico (18,3% vs 5,2%).

Se registraron 15 casos con secuelas al alta (3,4%). El 73,3% de los casos eran varones, el 33,3% eran menores de 15 años y el 20,0% eran mayores de 59 años. La neumonía y la meningitis han sido las principales formas clínicas que han producido secuelas, siendo las secuelas más frecuentes el derrame pleural persistente y la sordera respectivamente.

3.9 Evolución temporal

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

Fig. 9.-Enfermedad neumocócica invasora
Comunidad de Madrid, año 2011
Evolución temporal



3.10 Comparación con el año 2010

Al comparar las características de los casos de ENI registrados en 2011 respecto a 2010 observamos una reducción de la proporción de pacientes menores de 5 años con un incremento de los pacientes mayores de 59 años. También se observa una ligera reducción de la incidencia global (6,89 vs 7,56) y para los principales grupos de edad; de especial importancia en los menores de 5 años (RR=0,69 IC95% 0,51-0,93) (tabla 6 y figura 10).

Fig. 10.- Enfermedad neumocócica invasora
Comunidad de Madrid, años 2010 y 2011
Incidencia por grupos de edad

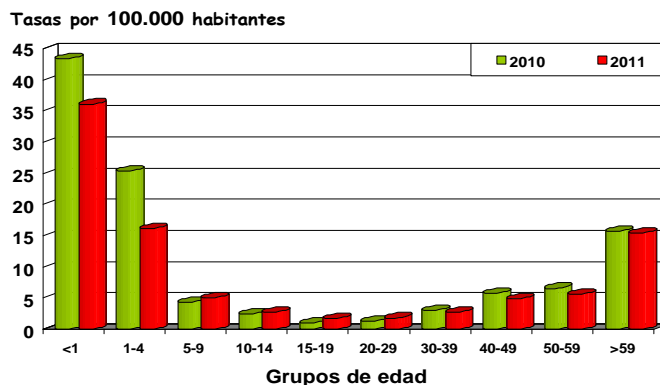


Tabla 6.- Enfermedad neumocócica invasora. Incidencia por grupos de edad
Comunidad de Madrid, años 2010 y 2011

GRUPOS DE EDAD	2011		2010		RR (IC 95%)
	Casos	Tasas	Casos	Tasas	
< 1	26	36,13	32	43,45	0,83 (0,50-1,39)
1 a 4	48	16,15	74	25,36	0,64 (0,44-0,92)*
5 a 9	17	5,07	14	4,26	1,19 (0,59-2,41)
10 a 14	8	2,71	7	2,43	1,12 (0,41-3,08)
15 a 19	5	1,69	3	1,00	1,69 (0,40-7,07)
20 a 29	15	1,80	11	1,26	1,43 (0,66-3,11)
30 a 39	33	2,69	38	3,08	0,87 (0,55-1,39)
40 a 49	51	4,86	59	5,72	0,85 (0,58-1,24)
50 a 59	44	5,62	50	6,56	0,86 (0,57-1,29)
> 59	200	15,37	200	15,69	0,98 (0,81-1,19)
Total	447	6,89	488	7,56	0,91 (0,80-1,04)
SEROTIPOS					
Total casos serotipados	419	6,46	443	6,86	0,94 (0,82-1,08)
Serotipos VCN7	36	0,55	34	0,53	1,05 (0,66-1,68)
Serotipos VCN13	222	3,42	272	4,21	0,81 (0,68-0,97)*
Serotipos VCN13no7	186	2,87	238	3,68	0,78 (0,64-0,94)*
Serotipos VP23	305	4,70	354	5,48	0,86 (0,74-1,00)
Serotipos VP23no13	90	1,39	84	1,30	1,07 (0,79-1,44)

*p<0,05

Al comparar la distribución de serotipos causantes de ENI en el año 2011 respecto al año 2010 observamos algunos cambios. En ambos años los principales serotipos identificados han sido los mismos (1, 3, 19A, 7F y 8), pero con distinto orden de frecuencia. Los principales cambios registrados entre los serotipos más prevalentes han sido la reducción de los serotipos 5, 1, 19A, 7F y 8; y el incremento de los serotipos 3, 6C, 4, y 22F.

Respecto a los serotipos vacunales este año a nivel global se observa una disminución significativa de la incidencia de ENI por los serotipos incluidos en la VCN13 (RR=0,81 IC95% 0,68-0,97) y por los incluidos en la VCN13 pero no en la VNC7 (RR=0,78 IC95% 0,64-0,94); encontrándose en el límite de la significación la reducción en la incidencia de ENI por los serotipos incluidos en la VPN23 (RR=0,86 IC95% 0,74-1,00) (tabla 6). También en la cohorte de recomendación de vacunación con vacuna conjugada este año se ha producido una disminución de la proporción de casos debidos a serotipos incluidos en la VCN13, pasando de suponer un 84,4% en 2010 a un 63,0% en 2011.

Respecto a la letalidad, en el año 2011 se ha producido un incremento del número de fallecidos (54 vs 37) y de la letalidad global (12,1% vs 7,6%). Sin embargo ha disminuido la letalidad en los menores de 5 años, ya que este año no se ha producido ningún fallecimiento en este grupo de edad (0,0% vs 1,9%) (tabla 7).

Tabla 7.- Enfermedad neumocócica invasora. Letalidad por grupos de edad Comunidad de Madrid, años 2010 y 2011

GRUPOS DE EDAD	2011		2010	
	Fallecidos	Letalidad	Fallecidos	Letalidad
< 1	0	0,0	1	3,1
1 a 4	0	0,0	1	1,4
5 a 9	0	0,0	0	0,0
10 a 14	0	0,0	0	0,0
15 a 19	0	0,0	0	0,0
20 a 29	0	0,0	0	0,0
30 a 39	2	6,1	0	0,0
40 a 49	7	13,7	3	5,1
50 a 59	9	20,5	5	10,0
> 59	36	18,0	27	13,5
Total	54	12,1	37	7,6

Al comparar el patrón de sensibilidad antibiótica registrado el año 2011 respecto a 2010 observamos una ligera reducción de los casos con sensibilidad reducida a penicilina (0,2% vs 1,7%) y de los casos con sensibilidad reducida a eritromicina (23,0% vs 26,3%).

4. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La incidencia de ENI es muy variable tanto a nivel europeo^{2 19} como en otros países desarrollados^{20 21}. En España actualmente se dispone de datos únicamente de meningitis a nivel nacional, con una incidencia en 2010 de 0,78 por 100.000²²; cifra superior a la registrada en la Comunidad de Madrid en 2011 (0,66).

La incidencia de ENI en otras CCAA también muestra cifras muy dispares, siendo de 12,0 casos por 100.000 habitantes en Galicia en 2009²³; de 20,3 en Cataluña en 2009²⁴, de 8,25 en la Comunidad Valenciana en 2010²⁵, de 2,87 en Andalucía en 2010²⁶ y de 6,25 en Castilla-León en 2010²⁷. La incidencia de la Comunidad de Madrid en el año 2011 (6,89) ha presentado un valor intermedio.

La comparabilidad de la incidencia de ENI entre diferentes áreas geográficas es limitada, dado que los criterios y la sensibilidad de los diferentes sistemas de vigilancia son variables^{2 19 28}. Sin embargo, la meningitis neumocócica presenta habitualmente valores más comparables. La incidencia registrada en la Comunidad de Madrid en 2011 se sitúa en el rango inferior de las registradas en Europa², siendo también algo inferior a la registrada en otras CCAA^{25 26 27}.

La letalidad global por ENI en la Comunidad de Madrid en 2011 (12,1%), así como la debida a meningitis (11,6%) se sitúan también en el rango observado en distintos países europeos (6,5%-20% y 5,9%-18% respectivamente)². En los niños la situación es similar, con una letalidad por ENI en la Comunidad de Madrid inferior a la media europea¹⁹.

El incremento de la letalidad respecto al año 2010 puede deberse a la mayor proporción de pacientes mayores de 59 años y con antecedentes patológicos. Sería lógico suponer que tras el uso sistemático de las vacunas los pacientes cada vez serán más mayores y presentarán una mayor proporción de factores de riesgo, ya que en este grupo de pacientes la efectividad de las vacunas es menor.

En el año 2011 en la Comunidad de Madrid sólo se ha registrado un caso de fallo vacunal de VCN7 en niños con primovacunación completa. Este hecho sugiere una elevada efectividad de la vacuna, como se muestra en otros estudios tanto en el ámbito nacional²⁹ como en otros países^{30 31 32}. Respecto a la VCN13 este año se han registrado ocho fallos vacunales en la Comunidad de Madrid, aunque ha disminuido la proporción de casos por serotipos incluidos en dicha vacuna tanto en la cohorte de recomendación de la vacunación como en población general.

En cuanto a la VPN23, aunque este año se han registrado 64 casos por serotipos incluidos en la vacuna en pacientes vacunados, se ha observado un menor riesgo de enfermedad por dichos serotipos en los pacientes vacunados (RR=0,82), especialmente frente a los serotipos sólo incluidos en esta vacuna (RR=0,51). Esto es compatible con la efectividad vacunal descrita para esta vacuna. Así, a pesar de la controversia existente sobre su efectividad, tras su revisión en Reino Unido se ha decidido mantener la recomendación de su uso tanto en mayores de 64 años como en pacientes con alto riesgo de enfermedad neumocócica³³.

En la Comunidad de Madrid la evolución de la incidencia de ENI, 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 el efecto de inmunidad de grupo descrito en otros estudios³⁴. Este año hemos observado una reducción de la incidencia especialmente en el grupo de edad de 1 a 4 años, con una incidencia sólo ligeramente inferior a la previa en los adultos. Puesto que la incidencia por los serotipos incluidos en la VCN7 no ha mostrado diferencias significativas a nivel global, esto podría reflejar que se ha llegado a un límite del efecto de inmunidad de grupo debido a esta vacuna. Sin embargo se observa una disminución significativa de la incidencia de casos debidos a los serotipos incluidos en la VCN13 y no incluidos en la VCN7 (RR=0,78), lo que a su vez puede reflejar un efecto temprano de inmunidad de grupo producido por esta vacuna.

Uno de los efectos observados tras la introducción de la VCN7 fue el reemplazo de los serotipos vacunales por no vacunales, tanto a nivel de portadores como de enfermos; pero en general dicho reemplazamiento no supuso un incremento en la incidencia de la enfermedad^{35 36 37 38 39 40}. En la Comunidad de Madrid, tras la introducción de la vacuna conjugada en calendario en 2006 también se observó un incremento de la proporción de casos debidos a serotipos no incluidos en la VCN7, especialmente aquellos serotipos que se encuentran en la VCN13. En este año 2011, tras la introducción de la VCN13 a mediados de 2010, se ha seguido observando una importante proporción de casos debidos a serotipos incluidos en dicha vacuna.

En la Comunidad de Madrid en el año 2011 la proporción de casos de ENI producidos por cepas de *S. pneumoniae* con susceptibilidad reducida a penicilina ha sido inferior a la registrada en España en 2010, así como la resistencia a eritromicina; aunque estos valores siguen siendo superiores a los registrados en otros países europeos⁸.

Los serotipos incluidos en la VCN7 son de los que presentan una mayor tasa de resistencias⁴¹ y el uso generalizado de esta vacuna ha dado lugar a una disminución de dichas resistencias³⁴. Sin embargo el incremento del serotipo 19A en los últimos años, que presenta una elevada proporción de resistencias^{42 43 44 45 46}, podría explicar en parte la elevada proporción de resistencias que se siguen observando en nuestro medio, hecho que se ha relacionado con el reemplazamiento de serotipos debido a la presión selectiva de las vacunas^{47 48 49}. Por otro lado este año en la Comunidad de Madrid se ha observado una reducción de la resistencia antibiótica, que podría estar relacionada con la reducción de la incidencia de dicho serotipo 19A tras el uso sistemático de la VCN13.

5. RECOMENDACIONES

- Es necesaria una vigilancia epidemiológica de la ENI continua y de calidad, con una recogida sistemática de datos clínico-epidemiológicos, vacunales y de laboratorio para poder valorar adecuadamente la evolución de la incidencia de la enfermedad y el impacto de la vacunación.

- Es fundamental la colaboración activa de los Servicios de Microbiología de todos los hospitales enviando sistemáticamente al Laboratorio Regional de Salud Pública las cepas de *Streptococcus pneumoniae* aisladas en líquidos normalmente estériles, dado que la información sobre el serotipo causante de la enfermedad es fundamental para determinar la efectividad de las vacunas antineumocócicas y el impacto de la vacunación.
- Es preciso recordar a los profesionales sanitarios la importancia de aprovechar las ocasiones en las que los pacientes acuden al sistema sanitario para revisar y corregir el calendario vacunal, así como vacunar a los grupos de riesgo.

ANEXO 1

DEFINICIÓN DE CASO DE ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA INVASORA

Definición clínica

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

Criterio diagnóstico

De confirmación:

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

De presunción:

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

Clasificación de caso

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

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

ANEXO 2

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

Datos del Solicitante

Área de Salud _____

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

Localidad _____ Firma

Teléfono _____ Fax _____

Fecha de Toma Muestras ____/____/____

Fecha de Aislamiento ____/____/____

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

Hemocultivo •

Líquido Cefalorraquídeo •

Líquido Pleural •

Otros •

Especificar _____
_____**Datos del Paciente**

C.I.P.A.: _____

Nº Historia Clínica _____

Nombre _____

Apellidos _____

Fecha Nacimiento ____/____/____ Edad ____ Sexo ____

Fecha de inicio de sintomatología ____/____/____

Tipo de Infección

Neumonía •

Bacteriemia sin neumonía •

Meningitis •

Otros •

Especificar _____

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

ANEXO 3

FORMULARIO DE NOTIFICACIÓN DE CASO DE ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA INVASORA

DATOS DEL ENFERMO

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

CLASIFICACIÓN EPIDEMIOLÓGICA

Clasificación de caso:	Esporádico <input type="checkbox"/>	Agrupación de casos <input type="checkbox"/>	Asociado <input type="checkbox"/>
Tipo de caso asociado:	Primario <input type="checkbox"/>	Coprimario* <input type="checkbox"/>	Secundario* <input type="checkbox"/>

*(especificar filiación del caso primario) _____

DATOS CLÍNICOS

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

DATOS DE LABORATORIO

Tipo de caso:	Probable <input type="checkbox"/>	Confirmado <input type="checkbox"/>	
Serogrupo/serotipo: _____			
Técnica diagnóstica:	Aislamiento <input type="checkbox"/>	Detección de antígeno <input type="checkbox"/>	PCR <input type="checkbox"/>
Otras <input type="checkbox"/> Especificar _____			
Tipo de muestra:	LCR <input type="checkbox"/>	Sangre <input type="checkbox"/>	LCR y sangre <input type="checkbox"/> Líquido pleural <input type="checkbox"/>
Líquido articular <input type="checkbox"/> Líquido peritoneal <input type="checkbox"/> Otras <input type="checkbox"/> Especificar _____			
Estudio de sensibilidad a antibióticos: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No consta <input type="checkbox"/>			
Resistencia a:	Penicilina <input type="checkbox"/>	Eritromicina <input type="checkbox"/>	Levofloxacino <input type="checkbox"/>
Otros antibióticos <input type="checkbox"/> Especificar _____			

ESTADO VACUNAL

Vacunación antineumocócica: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No consta <input type="checkbox"/>	
Tipo de vacuna antineumocócica: V. polisacárido <input type="checkbox"/> V. conjugada heptavalente/13-valente <input type="checkbox"/>	
Otras vacunas antineumocócicas <input type="checkbox"/> Especificar _____	
Dosis de vacuna de polisacárido: _____	Fecha última dosis: ___/___/___ Lote: _____
Dosis de vacuna conjugada: _____	Fecha última dosis: ___/___/___ Lote: _____
¿Correctamente vacunado?: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No consta <input type="checkbox"/>	

DATOS DEL COLECTIVO

Colectivo:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No consta <input type="checkbox"/>
Tipo de colectivo:	Escolar <input type="checkbox"/> Laboral <input type="checkbox"/> Otros <input type="checkbox"/> Especificar: _____
Nombre del colectivo: _____	
Municipio: _____	Área: _____ Distrito: _____ Zona básica: _____
Información al colectivo: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No consta <input type="checkbox"/>	

DATOS DEL NOTIFICADOR

Nombre: _____	
Centro de trabajo: _____	Teléfono: _____
Municipio: _____	Área: _____ Distrito: _____
Fecha de notificación: ___/___/___	Semana: _____

OBSERVACIONES:

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ WHO. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine WHO position paper. Weekly Epidemiological Record 2008; Vol. 83, nº 42: 373-84.
<http://www.who.int/wer>
- ² Pebody RG, Hellenbrand W, D'Ancona F, Ruutu P on behalf of the European Union funded Pnc-EURO contributing group. Pneumococcal disease surveillance in Europe. *Euro Surveill* 2006; 11(9):171-8.
- ³ Ghaffar F, Friedland IR and Mccracken GH. Dynamics of nasopharyngeal colonization by *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatr Infect Dis* 1999; 18:638-46.
- ⁴ Gray BM, Converse GM and Dillon HC. Epidemiologic studies of *Streptococcus pneumoniae* in infants: acquisition, carriage, and infection during the first 24 months of life. *J Infect Dis* 1980; 142:923-33.
- ⁵ Manual para el control de las enfermedades transmisibles. David L. Heymann, editor. Decimotava edición. Washington, D.C.: OPS, 2005.
- ⁶ Musher DM. *Streptococcus pneumoniae*. En Enfermedades infecciosas. Principios y práctica. Mandell, Douglas y Bennett. Elsevier España SA, 6ª ed. Madrid, 2006.
- ⁷ Johnson HL, Deloria-Knoll M, Levide OS, Stoszek SK, Freimanis Hance L, Reithinger R, Muenz LR, O'Brien KL. Systematic evaluation of serotypes causing invasive pneumococcal disease among children under five: The Pneumococcal Global Serotypes Project. *PLoS Med* 2010; 7(10): e1000348.
- ⁸ European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2010. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2011.
http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1111_SUR_AMR_data.pdf.pdf
- ⁹ Vacunación en Adultos. Recomendaciones. Subdirección General de Promoción de la Salud y Epidemiología. Ministerio de Sanidad y Consumo 2005.
- ¹⁰ Informe campaña de vacunación frente a la gripe y neumococo, año 2011. Servicio de Prevención de la Enfermedad. Subdirección de Promoción de la Salud y Prevención. Dirección General de Atención Primaria. Servicio Madrileño de Salud.
- ¹¹ Ficha técnica de Prevenar® <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Prevenar/H-323-PI-es.pdf>
- ¹² Grupo de Estudio "ad hoc". Vacuna Neumococo Conjugada. Recomendaciones de Salud Pública. Dirección General de Salud Pública. Ministerio de Sanidad y Consumo 2001.
- ¹³ Pneumococcal vaccines. WHO position paper – 2012. Weekly Epidemiological Record 2012; Vol. 87, nº 14: 129-144. <http://www.who.int/wer>
- ¹⁴ Servicio de Prevención de la Enfermedad y Servicio de Epidemiología. Calendario de vacunación infantil 2006. Calendarios acelerados. Consejería de Sanidad. Comunidad de Madrid. Mayo 2007.
- ¹⁵ Ficha técnica de Prevenar 13® http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001104/WC500057247.pdf
- ¹⁶ Memoria 2011. Subdirección de Promoción de la Salud y Prevención. Dirección General de Atención Primaria. Consejería de Sanidad. Comunidad de Madrid.
- ¹⁷ Sanz JC, Wilhelmi I, Méndez N, Fenoll A. Evaluación de una técnica de aglutinación por látex para el serotipado de *Streptococcus pneumoniae*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008;26(8):531-3.
- ¹⁸ Clinical and Laboratory Standards Institut 2008. CLSI document M100-S18.
- ¹⁹ Isaacman DJ, McIntosh ED, Reinert RR. Burden of invasive pneumococcal disease and serotype distribution among *Streptococcus pneumoniae* isolates in young children in Europe: impact of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and considerations for future conjugate vaccines. *Int J Infect Dis* 2010; 14:e197-e209.
- ²⁰ Roche PW, Krause V, Cook H, Barralet J, Coleman D, Sweeny A et al. Invasive pneumococcal disease in Australia, 2006. *Commun Dis Intell* 2008; 32(1):18-30.
- ²¹ Center for Disease Control and Prevention. 2012. Active Bacterial Core Surveillance (ABCs) Report, Emerging Infections Program Network, *Streptococcus pneumoniae*, 2010.
<http://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/survreports/spneu10.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 Resultado da enquisa sobre illamentos de *S. pneumoniae* realizados en Galicia durante 2009. SIMG. Rede Galega Vixilancia. Saúde Pública.
<http://www.sergas.es/>
- ²⁴ Muñoz-Almagro C, Ciruela P, Esteva C, Marco F, Navarro M, Bartolome R et al. Serotypes and clones causing invasive pneumococcal disease before the use of new conjugate vaccines in Catalonia, Spain. *J Infect* 2011, doi:10.1016/j.jinf.2011.06.002.
- ²⁵ Direcció General de Salut Pública. Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat. Àrea de Epidemiologia. Informes epidemiològics. Enfermedad neumocócica invasora. Informe 2010.
http://www.sp.san.gva.es/DgspPortal/docs/Inf_Enf_Neumo_Inv_2010.pdf
- ²⁶ Enfermedad neumocócica invasiva. Andalucía, año 2010. Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Anadalucía. Informe semanal 2011, vol.16, nº 44.
http://www.csalud.junta-andalucia.es/principal/documentos.asp?pagina=profesionales_vigilancia

- ²⁷ Informe sobre la enfermedad invasora por neumococo en Castilla y León. Año 2010. Informes epidemiológicos. Año 2012. Servicio de Vigilancia Epidemiológica y Enfermedades Transmisibles. Red de Vigilancia Epidemiológica de Castilla y León. Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad. Junta de Castilla y León. <http://www.saludcastillayleon.es/profesionales/es/inf-epidemiologicos/informes-epidemiologicos-castilla-leon>
- ²⁸ Hanquet G, Perrocheau A, Kissling E, Bruhl DL, Tarragó D, Stuart J et al. Surveillance of invasive pneumococcal disease in 30 EU countries: towards a European system?. *Vaccine* 2010; 28:3920-28.
- ²⁹ 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.
- ³⁰ Vestrheim DF, Løvoll O, Aaberge IS, Caugant DA, Høiby EA, Bakke H et al. Effectiveness of a 2+1 dose schedule pneumococcal conjugate vaccination programme on invasive pneumococcal disease among children in Norway. *Vaccine* 2008; 26(26):3277-81.
- ³¹ 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.
- ³² 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.
- ³³ 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
- ³⁴ 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.
- ³⁵ Weinberger DM, Malley R, Lipsitch M. Serotype replacement in disease after pneumococcal vaccination. *Lancet* 2011, doi:10.1016/S0140-6736(10)62225-8.
- ³⁶ Miller E, Andrews NJ, Waight PA, Slack MPE, George RC. Herd immunity and serotype replacement 4 years after seven-valent pneumococcal conjugate vaccination in England and Wales: an observational cohort study. *Lancet* 2011, doi:10.1016/S1473-3099(11)70090-1.
- ³⁷ Flasche S, Van Hoek AJ, Sheasby E, Waight P, Andrews N, Sheppard C et al. Effect of pneumococcal conjugate vaccination on serotype-specific carriage and invasive disease in England: a cross-sectional study. *PLoS Med* 2011; 8(4): e1001017. doi:10.1371/journal.pmed.1001017.
- ³⁸ Yildirim I, Hanage WP, Lipsitch M, Shea KM, Stevenson A, Finkelstein J et al. Serotype specific invasive capacity and persistent reduction in invasive pneumococcal disease. *Vaccine* 2011; 29:283-288.
- ³⁹ Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *JID* 2010; 201:32-41.
- ⁴⁰ Hanage WP, Finkelstein JA, Huang SS, Pelton SI, Stevenson AE, Kleinman K et al. Evidence that pneumococcal serotype replacement in Massachusetts following conjugate vaccination is now complete. *Epidemics* 2010; 2(2):80-84.
- ⁴¹ Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Lexau C, Reingold A et al; Active Bacterial Core Surveillance Program of the Emerging Infections Program Network. Increasing prevalence of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States. *N Engl J Med*. 2000 28; 343(26):1917-24.
- ⁴² Kyaw MH, Lynfield R, Schaffner W, Craig AS, Hadler J, Reingold A et al. Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med* 2006; 354:1455-63.
- ⁴³ Pelton SI, Huot H, Finkelstein JA, Bishop CJ, Hsu KK, Kellenberg J et al. Emergence of 19A as virulent and multidrug resistant *Pneumococcus* in Massachusetts following universal immunization of infants with pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2007; 26(6):468-72.
- ⁴⁴ Muñoz-Almagro C, Esteva C, Fernández de Sevilla M, Selva L, Gene Amadeu, Pallares R. Emergence of invasive pneumococcal disease caused by multidrug-resistant serotype 19A among children in Barcelona. *Journal of Infection* 2009; 59:75-82.
- ⁴⁵ Kaplan SL, Barson WJ, Lin PL, Stovall SH, Bradley JS, Tan TQ et al. Serotype 19A is the most common serotype causing invasive pneumococcal infections in children. *Pediatrics* 2010; 125:429-36.
- ⁴⁶ Fenoll A, Granizo JJ, Aguilar L, Giménez MJ, Aragoneses-Fenoll L, Hanquet G et al. Temporal trends of invasive *Streptococcus pneumoniae* serotypes and antimicrobial resistance patterns in Spain from 1979 to 2007. *J Clin Microbiol* 2009.
- ⁴⁷ Hanage WP, Huang SS, Lipsitch M, Bishop J, Godoy D, Pelton SI et al. Diversity and antibiotic resistance among nonvaccine serotypes of *Streptococcus pneumoniae* carriage isolates in the post-heptavalent conjugate vaccine era. *JID* 2007; 195:347-52.
- ⁴⁸ Gutiérrez Rodríguez MA, Varela González A, Ordobás Gavín MA, Martín Martínez F, García Marín N, Ramos Blázquez B, Sanz Moreno JC. Invasive pneumococcal disease: association between serotype, clinical presentation and lethality. *Vaccine* 2011, doi:10.1016/j.vaccine.2011.05.099.
- ⁴⁹ Reinert RR, Jacobs MR, Kaplan SL. Pneumococcal disease caused by serotype 19A: Review of literature and implications for future vaccine development. *Vaccine* 2010; 28:4249-4259.