

Enfermedad neumocócica invasora en la Comunidad de Madrid, año 2017

Sistema de Vigilancia de EDO

Enfermedad neumocócica invasora en la Comunidad de Madrid, año 2017

Sistema de Vigilancia de EDO

Contenido

1 Resumen.....	- 3 -
2 Introducción	- 4 -
2.1 Epidemiología.....	- 4 -
2.2 Microbiología	- 4 -
2.3 Vacunación	- 4 -
3 Metodología	- 6 -
3.1 Población a estudio	- 6 -
3.2 Definición de caso	- 6 -
3.3 Variables.....	- 6 -
3.4 Análisis de los datos	- 7 -
4 Resultados	- 8 -
4.1 Características epidemiológicas	- 8 -
4.2 Clasificación de los casos y notificación	- 13 -
4.3 Características microbiológicas	- 14 -
4.4 Características vacunales	- 17 -
5 Discusión, conclusiones y recomendaciones	- 20 -
5.1 Epidemiología.....	- 20 -
5.2 Microbiología	- 20 -
5.3 Vacunación	- 21 -
7 Bibliografía.....	- 22 -

Servicio de Epidemiología

Subdirección General de Epidemiología

Agosto de 2018

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), en julio de 2012 se excluyó del calendario sistemático infantil manteniéndose para grupos de riesgo y en enero de 2015 se volvió a incluir. En el año 2016 la VCN13 se recomendó a mayores de 59 años. La vacuna antineumocócica de polisacárido capsular (VPN23) se recomendó en mayores de 59 años y en personas pertenecientes a grupos de riesgo. En el año 2018 se actualizan las recomendaciones pasa a recomendarse la VCN13 a mayores de 59, y una pauta combinada VCN13+VPN23 a mayores de 18 años con patología crónica y a personas de cualquier edad pertenecientes a los grupos de alto 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 2017.

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 2017. El serotipado y estudio de resistencias antibióticas se realiza de manera centralizada en el Laboratorio Regional de Salud Pública (LRSP). Para el cálculo de la incidencia se utilizan como denominadores los datos del padrón continuo.

Resultados.

En el año 2017 se registraron 635 casos con una incidencia de 9,76 casos por 100.000 habitantes, siendo en hombres de 11,30 y en mujeres de 8,34. Los grupos de edad con mayor incidencia fueron el de mayores de 64 años (26,45) seguido del de menores de 5 (18,44). La forma de presentación más frecuente fue la neumonía (52,8%), seguida de la sepsis (19,5%). La letalidad global fue del 10,2%, siendo más elevada en mayores de 84 años (25,3%) y en la forma clínica de sepsis (23,4%). Se dispone de serotipado en el 87,6% de los casos, los más frecuentes fueron 8, 3, 12B, 12F y 22F. Los serotipos incluidos en la VCN13 fueron responsables del 20,3% de los casos. Los serotipos incluidos en la VPN23 causaron el 67,6% de los casos. La proporción de casos debidos a cepas con sensibilidad reducida a penicilina fue del 17,9% y a eritromicina del 14,5%. El 61% de los pacientes presentaban antecedentes patológicos. Se detectaron 4 fallos vacunales por los serotipos 19F (1 fallo) y 3 (4 fallos).

Conclusiones.

La ENI afecta más a varones, en las edades extremas de la vida y a pacientes con patología de base. Su incidencia se ha incrementado respecto al año anterior. Presenta una elevada letalidad que aumenta con la edad. Es fundamental continuar con la vigilancia epidemiológica de datos clínico-epidemiológicos y de laboratorio para valorar 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 responsable de un amplio espectro de enfermedades, puede producir otitis media, sinusitis, bronquitis o neumonía por invasión de contigüidad desde el lugar de colonización nasofaríngea; o puede producir infección a distancia por diseminación sanguínea, causando meningitis, infección de válvulas cardíacas o artritis.

El neumococo forma parte de la flora habitual de la nasofaringe humana, entre un 20% y un 40% de la población infantil está colonizada por esta bacteria. La colonización es estacional, aumentando a mediados del invierno. La duración del estado de portador es variable dependiendo del serotipo y más prolongada en lactantes y preescolares¹. La infección usualmente ocurre en el primer mes tras la adquisición de un nuevo serotipo². El modo de transmisión es directo, por diseminación de gotitas, o indirecto 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.

La vigilancia epidemiológica suele centrarse en las denominadas formas invasoras 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 es variable según la región geográfica.

En febrero de 2007 en la Comunidad de Madrid se incluyó la enfermedad neumocócica invasora como enfermedad de declaración obligatoria (EDO) 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 ésta⁴. 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 invasora en todo el mundo⁵.

La penicilina ha sido el tratamiento de elección de la infección neumocócica pero en las últimas décadas se ha observado una resistencia creciente a este antibiótico. Según el informe del European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)⁶, España, en el año 2016, presentó una proporción de aislamientos no susceptibles a penicilina del 25% y a macrólidos del 25,9%, 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.

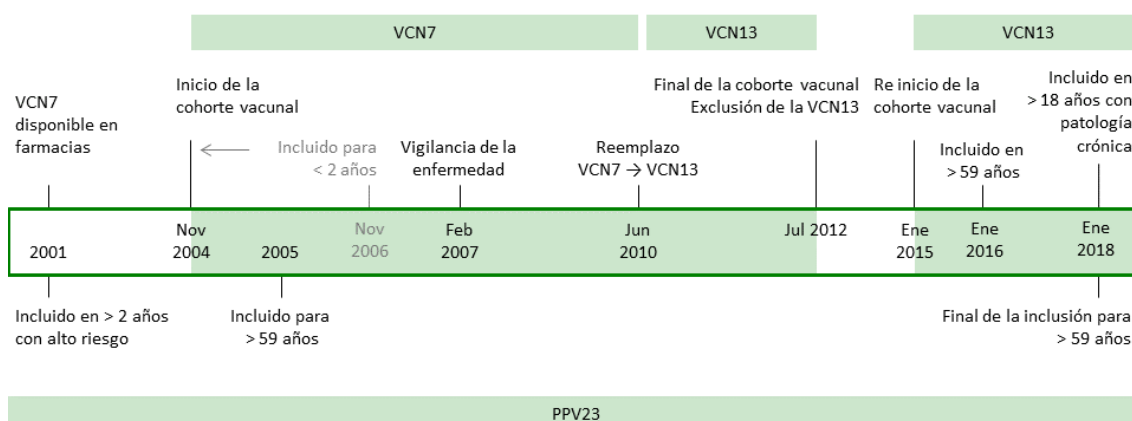
La vacuna de polisacáridos capsulares incluye los 23 serotipos (VPN23) que causan infección neumocócica con mayor frecuencia. En España desde 2001 está recomendada para mayores de 2 años de edad con alto riesgo de enfermedad neumocócica. En este grupo se incluyen las personas con enfermedades cardiovasculares, respiratorias o metabólicas de evolución crónica; asplenia anatómica o funcional; insuficiencia renal crónica; cirrosis hepática; diabetes mellitus; alcoholismo; fístulas de líquido cefalorraquídeo; implantes cocleares o susceptibles de recibirlos, infección por VIH o enfermedades inmunosupresoras, tratamiento quimioterápico. La revacunación no se recomienda de forma rutinaria, sólo se administrará una única dosis de refuerzo (2ª dosis) en determinadas circunstancias⁷. 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 Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda la inclusión de las vacunas conjugadas en los programas de inmunización infantil de todo el mundo⁸. En España en el año 2001 se comercializó una vacuna neumocócica conjugada heptavalente (VCN7), indicada desde los 2 meses hasta los 5 años de edad⁹. A nivel nacional las autoridades sanitarias recomendaron esta vacuna en grupos de riesgo, en los que se incluyen población infantil inmunocompetente con riesgo de enfermedad neumocócica o sus complicaciones debido a enfermedades crónicas, inmunocomprometidos o con infección por VIH¹⁰. En noviembre del 2006, la CM incluyó la VCN7 en el calendario de vacunaciones sistemáticas infantiles con dosis a los 2, 4, 6 y 18 meses de edad. 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 2004¹¹.

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)⁹ que sustituyó a la VCN7 utilizada en la CM 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%¹². En julio de 2012 se excluyó la VCN13 del calendario de vacunaciones sistemáticas infantiles, manteniéndose para grupos de riesgo y en enero de 2015 la vacuna se volvió a incluir. En el año 2016 la CM también incluyó la recomendación de esta vacuna en mayores de 59 años⁷.

En el año 2018 se actualizaron las recomendaciones y además de en el calendario infantil, pasa a recomendarse la VCN13 a mayores de 59 y a mayores de 18 años con patología crónica y una pauta combinada VCN13+VPN23 a personas de cualquier edad pertenecientes a los grupos de alto riesgo¹³.

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 2017 y comparar los resultados con los años anteriores.

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 durante el año 2017.

3.2 Definición de caso

Se considera caso de Enfermedad Neumocócica Invasiva (ENI) aquel producido por diseminación del de *S. pneumoniae*, con aislamiento, detección de ADN, o detección de antígeno en una muestra procedente 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 está causado por un serotipo diferente.

3.3 Variables

Datos epidemiológicos

Se utilizó la información recogida en el formulario de notificación que incluye datos epidemiológicos, clínicos, microbiológicos y sobre el estado vacunal. 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).

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/serogrupo se utilizan el test de aglutinación por látex (Pneumolátex)¹⁴. La identificación definitiva de serotipo se lleva a cabo mediante la reacción de Quellung empleando antisueros específicos de factor.

La determinación de sensibilidad antibiótica de los aislamientos se realiza mediante el E-test considerando los puntos de corte clínicos del European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)¹⁵.

La confirmación de ENI en casos con cultivo negativo se efectúa aplicando directamente en muestras clínicas una técnica de PCR múltiple en tiempo real que emplea como diana los genes *lytA*, *plyA* y *psaA* de *S. pneumoniae*¹⁶. En estos casos, con cultivo negativo, para la investigación de serotipo/serogrupo se recurre al uso de la aglutinación por látex directamente en muestras clínicas¹⁷.

Datos vacunales

A la población infantil nacida entre el 1 de noviembre de 2004 y el 30 de abril de 2012 y nacida a partir del 1 de enero de 2015 se recomendó la vacunación sistemática con la Vacuna Conjugada Neumocócica (VCN). Fuera de esta cohorte vacunal, parte de la población infantil podría estar cubierta, puesto que la VCN está disponible en el mercado privado desde 2001 y está

recomendada por los pediatras. Asimismo se recomendó la vacunación mediante VCN a la población que cumplió 60 años en 2016.

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

Se considera fallo vacunal de la VCN cuando se presenta ENI debida a un serotipo incluido en la vacuna en una persona 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

Vacuna	Pautas de primovacunación por edad
Conjugada heptavalente (VCN7)	2 a 6 meses de edad: 3 dosis 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.
	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 por sexo y edad en cuanto a la incidencia, forma de presentación, antecedentes patológicos y evolución clínica. Para describir la distribución espacial se han elaborado mapas de incidencia por Distrito de Salud desagregado por grupo de edad. Para describir el patrón estacional se han graficado el número de casos mensuales con medias móviles de 4 meses. Esto permite objetivar 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 CM.

4 Resultados

4.1 Características epidemiológicas

Incidencia global, por sexo y edad

En la Comunidad de Madrid se han registrado 635 casos de ENI con inicio de síntomas en el año 2017, de los cuales el 55% eran varones. La mayoría de los casos se concentra en edades extremas, teniendo el 9% de los casos de 0 a 4 años y el 47% más de 64 años.

La incidencia global fue de 9,76 casos por 100.000 habitantes, siendo de 11,30 para varones y de 8,34 para mujeres. La población de 0 a 4 años, presenta una incidencia de 18,44, disminuye en población de 5 a 64 años (4,75) y aumenta en mayores de 64 años (26,45) (tabla 4.1.1).

La información de las incidencias por sexo y por grupo de edad del año 2015 al 2017 se muestra en las tablas 4.1.1 y 4.1.2. La incidencia global aumenta pasando de 8,50 a 9,76 casos por 100.000 habitantes. Este aumento es más marcado en la población mayor de 64 años.

Tabla 4.1.1 Incidencia por sexo. Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid, 2015-17.

	2017		2016		2015	
Sexo	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas
Hombres	352	11,30	352	11,36	298	9,65
Mujeres	283	8,34	232	6,89	249	7,43
Ambos sexos	635	9,76	584	9,03	547	8,50

Tabla 4.1.2 Incidencia por edad. Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid, 2015-17.

	2017		2016		2015	
Grupo de edad	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas
Menos de 5 años	60	18,44	58	17,52	65	19,28
De 5 a 64 años	277	5,48	254	5,05	227	4,52
Más de 64 años	298	26,45	272	24,66	255	23,61

Figura 4.1.1 Casos por edad y sexo. Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid, 2017.

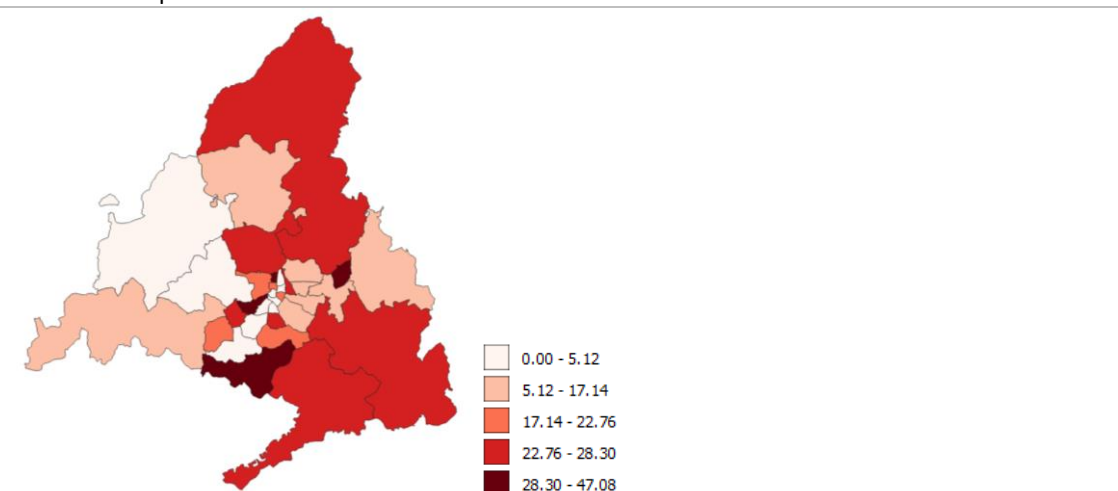


Distribución espacial

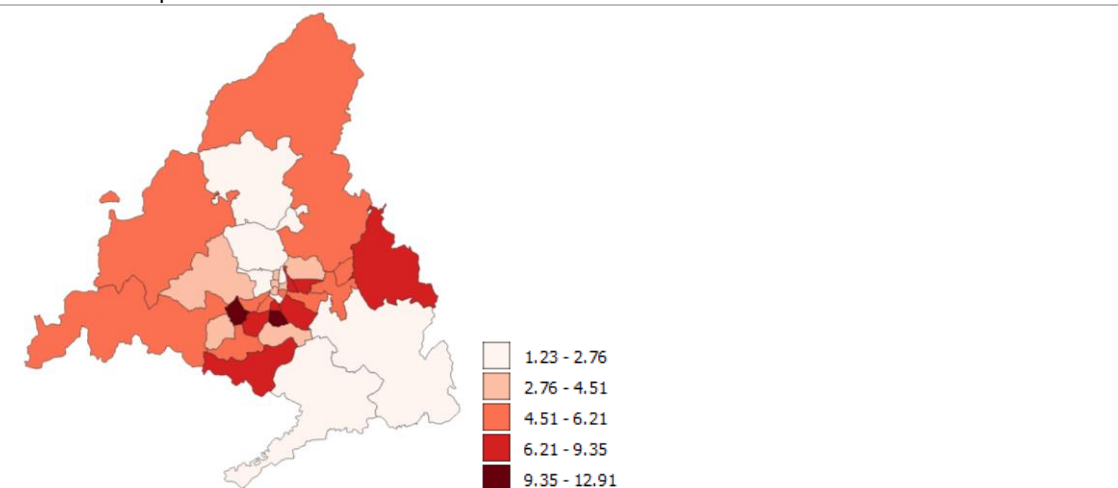
Los Distritos de Salud con mayores tasas en la población de 0 a 4 años son Tetuán (47,08 casos por 100.000 habitantes) seguidos por Latina (44,63) y Parla (41,81). En población de 5 a 64 años son Alcorcón (12,91) y Villaverde (12,75). En población mayor de 64 años son Navacarnero (62,09), Fuenlabrada (58,95) y Aranjuez (50,17) (Figura 4.1.2).

Figura 4.1.2 Incidencia por distrito. Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid, 2017.

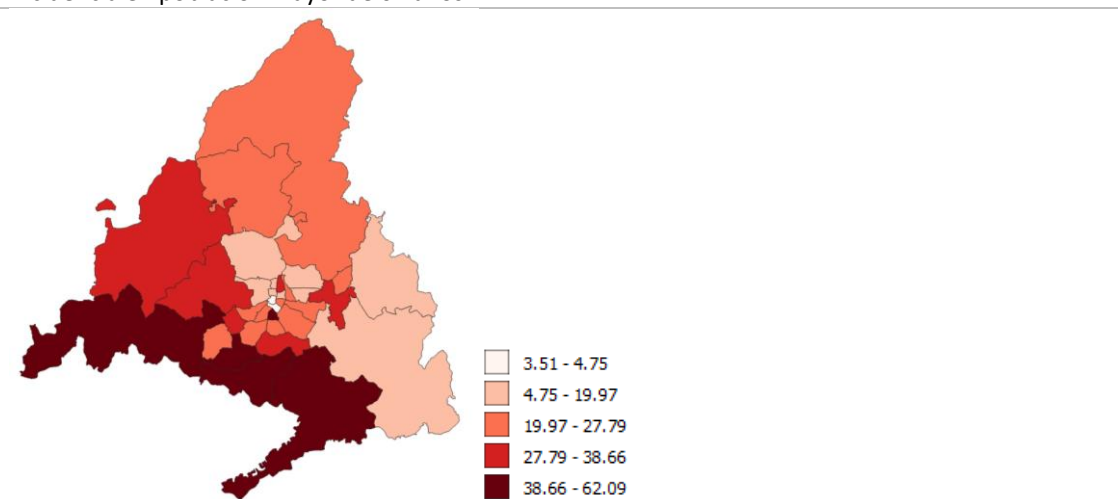
Incidencia en población de 0 a 4 años



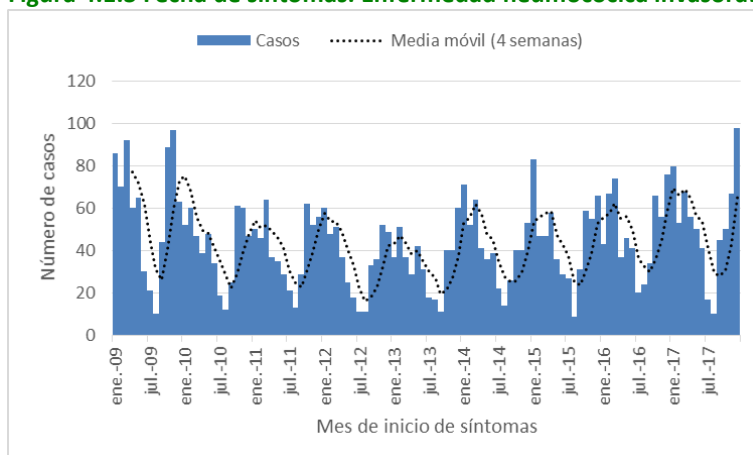
Incidencia en población de 5 a 64 años



Incidencia en población mayor de 64 años

**Distribución temporal**

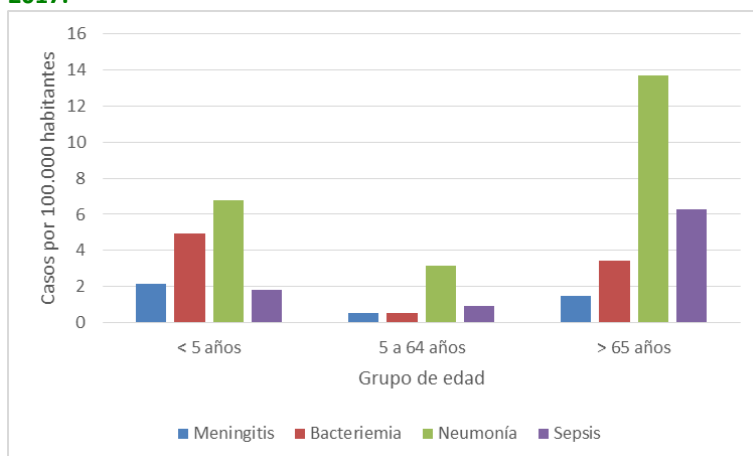
La distribución temporal muestra un patrón estacional que alcanza su máximo en los meses de invierno y su mínimo en los meses de verano. En 2017, 98 casos (15%) se presentan en el mes de diciembre y 10 casos (2%) en agosto. Los años anteriores se repite el mismo patrón. La figura 4.1.3 muestra los casos por mes de inicio de síntomas.

Figura 4.1.3 Fecha de síntomas. Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid, 2009-17.**Formas de presentación**

La presentación más frecuente es la neumonía (52,8%) seguida de la sepsis (19,5%) y la bacteriemia sin foco (12,8%). La incidencia por forma clínica es de 4,39 para la neumonía, 1,33 para la para la sepsis y 1,07 para la bacteriemia (tabla 4.1.4). Sus incidencias por grupo de edad se muestran en la figura 4.1.4.

Tabla 4.1.4 Presentación clínica. Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid, 2015-17.

Presentación clínica	2017			2016			2015		
	N	%	Tasa	N	%	Tasa	N	%	Tasa
Neumonía	335	52,8	5,15	301	51,5	4,65	232	42,4	3,60
Sepsis	124	19,5	1,91	97	16,6	1,50	97	17,7	1,51
Bacteriemia	81	12,8	1,24	76	13,0	1,18	81	14,8	1,26
Meningitis	37	5,8	0,57	39	6,7	0,60	41	7,5	0,64
Otras	22	3,5	0,34	32	5,5	0,49	39	7,1	0,61
Meningitis y sepsis	13	2,0	0,20	15	2,6	0,23	24	4,4	0,37
Empiema	7	1,1	0,11	8	1,4	0,12	16	2,9	0,25
Peritonitis	4	0,6	0,06	9	1,5	0,14	7	1,3	0,11
Artritis	5	0,8	0,08	5	0,9	0,08	6	1,1	0,09
Desconocido	7	1,1	0,11	2	0,3	0,03	4	0,7	0,06
Total	635	100	9,76	584	100	9,03	547	100	8,50

Figura 4.1.4 Presentación clínica por edad. Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid, 2017.

Antecedentes patológicos

El 61% de los casos presenta algún antecedente patológico que podría considerarse un factor de riesgo para la ENI (386 casos). Los antecedentes más frecuentes fueron la patología respiratoria (23,3%) seguida de la inmunodeficiencia (19,9%) y la cardíaca (17,9%) (tabla 4.1.5).

Tabla 4.1.5 Antecedentes patológicos. Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid, 2015-17.

Antecedentes patológicos	2017		2016		2015	
	N	%	N	%	N	%
Patología respiratoria	90	23,3	64	17,0	71	21,0
Inmunodeficiencia	77	19,9	77	20,5	72	21,3
Patología cardíaca	69	17,9	48	12,8	66	19,5
Otros	60	15,5	57	15,2	30	8,9
Patología hepática	28	7,3	28	7,4	15	4,4
Patología renal	19	4,9	15	4,0	9	2,7
Tabaco	15	3,9	6	1,6	6	1,8
Neoplasia	9	2,3	42	11,2	36	10,7
Alcoholismo	6	1,6	6	1,6	0	0,0
Diabetes mellitus	4	1,0	18	4,8	13	3,8
Esplenectomía	3	0,8	3	0,8	7	2,1
Fístula LCR	3	0,8	4	1,1	3	0,9
Cirugía craneal	2	0,5	3	0,8	5	1,5
Traumatismo craneal	1	0,3	5	1,3	5	1,5
Total con antecedentes	386	100	376	100	338	100

Los hombres presentaron más antecedentes que las mujeres (65% frente a 56%). Su frecuencia aumentó con la edad, estando los antecedentes presentes en el 13% de las personas de 0 a 4 años, el 53% de las personas de 5 a 64 años y llegando al 78% en mayores de 64 años.

Evolución clínica

El 90,2% (573 casos) requirió ingreso hospitalario. Se dispone de información sobre la evolución en el 98,4% de los casos (625 casos), de los cuales 65 fallecieron, lo que supone una letalidad del 10,2%, similar a la hallada en años anteriores (tabla 4.1.6).

Se registraron 6 casos con secuelas al alta (0,9%): 5 hombres y 1 mujer de edades comprendidas entre 52 y 96 años. Todas las secuelas fueron neurológicas (polineuropatía, encefalopatía, tretraparesia y bradipsiquia).

La letalidad fue mayor en los hombres que en las mujeres (11,6 frente a 8,5) (tabla 4.1.6). Asimismo, fue más elevada en el grupo de mayores de 59 años (15,6%) (tabla 4.1.7).

Tabla 4.1.6 Letalidad por sexo. Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid, 2015-17.

Sexo	2017			2016			2015		
	Casos (n)	Def. (n)	Letal. (%)	Casos (n)	Def. (n)	Letal. (%)	Casos (n)	Def. (n)	Letal. (%)
Hombre	352	41	11,6	352	41	11,6	298	41	13,8
Mujer	283	24	8,5	232	30	12,9	249	30	12,0
Ambos sexos	635	65	10,2	584	71	12,2	547	71	13,0

Def.: defunción / letal.: letalidad

Tabla 4.1.7 Letalidad por edad. Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid, 2015-17.

	2017			2016			2015		
	Casos (n)	Def. (n)	Letal. (%)	Casos (n)	Def. (n)	Letal. (%)	Casos (n)	Def. (n)	Letal. (%)
Grupo de edad									
0 a 4 años	60	1	1,7	58	1	1,7	65	4	6,2
5 a 14 años	10	0	0,0	9	0	0,0	8	0	0,0
15 a 39 años	56	2	3,6	53	1	1,9	34	1	2,9
40 a 59 años	149	6	4,0	149	12	8,1	144	17	11,8
> 59 años	360	56	15,6	315	57	18,1	296	49	16,6
Edades extremas									
< 1 años	17	1	5,9	16	0	0,0	19	1	5,3
> 84 años	87	22	25,3	78	19	24,4	59	14	23,7

Def.: defunción / letal.: letalidad

La letalidad por forma clínica de presentación fue mayor en los casos que presentaron un cuadro de sepsis (23,4%) seguido de meningitis con sepsis (23,1%), y meningitis (13,5%). En la Tabla 4.1.8 se muestra la letalidad por presentación clínica del 2015 al 2017.

Tabla 4.1.8 Letalidad por clínica. Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid, 2015-17.

Presentación clínica	2017			2016			2015		
	Casos (n)	Def. (n)	Letal. (%)	Casos (n)	Def. (n)	Letal. (%)	Casos (n)	Def. (n)	Letal. (%)
Neumonía	335	19	5,7	301	21	7,0	232	21	9,1
Sepsis	124	29	23,4	97	28	28,9	97	28	28,9
Bacteriemia	81	5	6,2	76	4	5,3	81	7	8,6
Meningitis	37	5	13,5	39	2	5,1	41	2	4,9
Otras	22	3	13,6	32	9	28,1	39	4	10,3
Meningitis y sepsis	13	3	23,1	15	5	33,3	24	5	20,8
Desconocido	7	0	0,0	8	0	0,0	16	1	6,3
Empiema	4	0	0,0	9	0	0,0	7	0	0,0
Peritonitis	5	1	20,0	5	2	40,0	6	3	50,0
Artritis	7	0	0,0	2	0	0,0	4	0	0,0
Total	635	65	10,2	584	71	12,2	547	71	13,0

La letalidad fue superior en los casos con antecedentes patológicos (13,4% vs 5,3%).

4.2 Clasificación de los casos y notificación

Todos los casos fueron confirmados. La mayoría de los casos se diagnosticaron mediante la técnica de aislamiento, y las pruebas se realizaron sobre muestras de sangre (tabla 4.2.1). La notificación de los casos de ENI procedió de los laboratorios del nivel clínico-asistencial en el 55,7% de los casos, de microbiología en el 41,4%, y por otras fuentes el 2,9%.

Tabla 4.2. Pruebas diagnósticas. Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid, 2017.

Técnica	Tipo de muestra	N	%
Aislamiento	Sangre	558	87,9
	LCR	17	2,7
	Pleural	14	2,2
	Ascitis	5	0,8
	Otras	4	0,6
	Peritoneal	3	0,5
PCR	Pleural	12	1,9
	LCR	7	1,1
	Sangre	2	0,3
Detección de antígeno	Otras	8	1,3
	Sangre	2	0,3
	LCR	1	0,2
Otras	Sangre	2	0,3
Total		635	100.0

4.3 Características microbiológicas

Serotipos

Se dispone de información sobre el serotipo en el 87,6% (556 casos). Se han identificado 49 serotipos diferentes. Los más frecuentes fueron el 8 (25,5%), el 3 (12,1%), 12B (7,9%), 12F (6,7%), y el 22F (5,4%), que suponen más de la mitad de los casos con serotipo conocido (figura 4.3.1). Según su inclusión en las vacunas, el 4,9% estaban en la VCN7, el 20,3% en la VCN13 y el 67,6% en la VPN23.

Figura 4.3.1 Casos por serotipo. Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid, 2017.

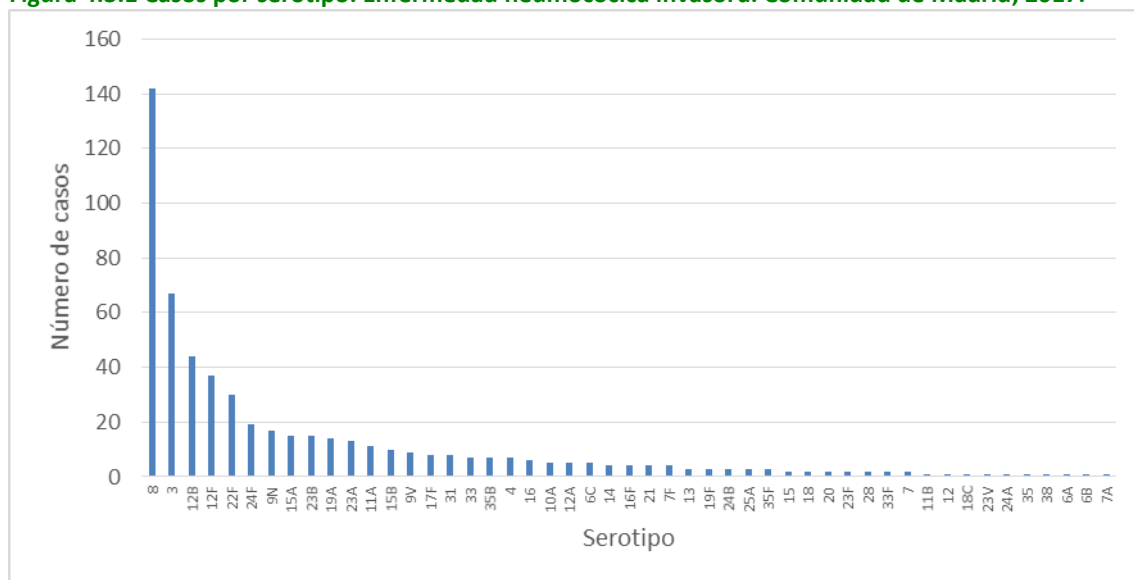
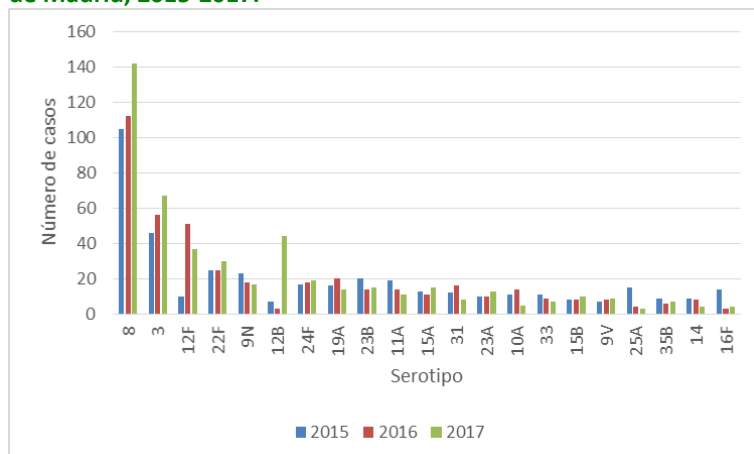


Figura 4.3.2 Evolución de los serotipos más frecuentes. Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid, 2015-2017.



Los serotipos que mayor incremento han sufrido respecto al año 2016 son el 12B (41 casos más), el serotipo 8 (30 casos más) y el serotipo 3 (11 casos más). Los serotipos 8 y 3 fueron los más frecuentes en los tres últimos años. La figura 4.3.2 recoge los 21 serotipos más frecuentes durante el periodo 2015 a 2017.

En las tablas 4.3.1 a 4.3.3 se muestran las características por sexo, edad y presentación clínica de los serotipos más frecuentes. En población de 0 a 4 años los serotipos predominantes fueron el serotipo 8, y el 24F, en población de 5 a 64 años el 8 y el 12B y en la población mayor de 64 años el 8 y el 3. Tanto en hombres como en mujeres los serotipos 8 y 3 fueron los predominantes.

Respecto a la presentación clínica, en la neumonía y sepsis los serotipos más frecuentes fueron el 3 y el 8, en la bacteriemia el 8 y el 23B y en la meningitis el 3 y el 24F.

Tabla 4.3.1 Casos según serotipos causantes de 10 o más casos y grupo de edad. Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid, 2017.

Edad	8	3	12B	12F	22F	24F	9N	15A	23B	19A	23A	11A	15B
0 a 4	8	5	3	3	2	6	2	2	4	0	0	0	3
6 a 64	76	26	30	21	11	6	8	3	3	8	3	4	1
65 y +	58	36	11	13	17	7	7	10	8	6	10	7	6

Tabla 4.3.2 Casos según serotipos causantes de 10 o más casos y sexo. Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid, 2017.

Sexo	8	3	12B	12F	22F	24F	9N	15A	23B	19A	23A	11A	15B
Hombre	79	34	23	14	19	9	8	8	10	9	6	5	8
Mujer	63	33	21	23	11	10	9	7	5	5	7	6	2

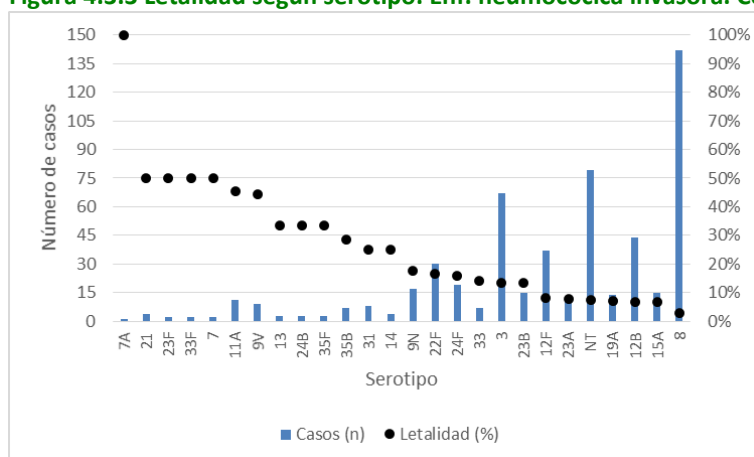
Tabla 4.3.3 Casos según serotipos causantes de 10 o más casos y presentación clínica. Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid, 2017.

Clínica	8	3	12B	12F	22F	24F	9N	15A	23B	19A	23A	11A	15B
Neumonía	92	33	28	21	15	6	8	5	2	7	4	5	3
Sepsis	28	19	7	6	4	3	3	5	2	4	3	2	1
Bacteriemia	12	3	4	4	5	3	3	3	6	2	4	2	4
Meningitis	3	5	1	0	1	5	0	0	1	1	1	0	1
Otras	7	7	4	6	5	2	3	2	4	0	1	2	1

Entre los 65 fallecidos se identificó el serotipo en 59 casos (91%). Los principales serotipos identificados fueron el 3 (9 fallecimientos), el 11A (5 fallecimientos) y el 22F (5 fallecimientos).

La letalidad de los serotipos más frecuentes se muestra en la figura 4.3.3. Los serotipos de mayor letalidad produjeron un bajo número de casos.

Figura 4.3.3 Letalidad según serotipo. Enf. neumocócica invasora. Comunidad de Madrid, 2017.



Sensibilidad antibiótica

Se dispone de información detallada sobre la sensibilidad antibiótica en el 80% de los casos (509 casos). El 4,5% de los casos presentó resistencia a la penicilina (PG), 14,5% a eritromicina (EM), el 0,8% a cefotaxima (CT) y el 2,8% a levofloxacina (LE). No se detectó ninguna cepa resistente a vancomicina (VA) (Tabla 4.3.2.1).

Tabla 4.3.4 Casos según susceptibilidad antibiótica y antibiótico. Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid, 2017.

Susceptibilidad	Penicilina		Eritromicina		Cefotaxima		Levofloxacin		Vancomicina	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Sensible	418	82,1	435	85,5	491	96,5	495	97,2	509	100,0
Intermedia	68	13,4	0	0,0	14	2,8	0	0,0	0	0,0
Resistente	23	4,5	74	14,5	4	0,8	14	2,8	0	0,0

Se observó sensibilidad reducida (intermedia + resistente) a PG en un 17,9% de los casos, siendo este porcentaje del 22,2% en el 2016 y del 25,5% en el 2015. La proporción de cepas con sensibilidad reducida según antibiótico y serotipo, para los serotipos más frecuentes se muestra en la tabla 4.3.4.

Los serotipos con mayor proporción de resistencias a penicilina fueron el 11A (100%) y 24F (78%) y 23B (71%). Los de mayor resistencia a eritromicina los serotipos 15A (94%) y 24F (72%), a cefotaxima 19A (44%) y 11A (36%) y a levofloxacin el 12F (3%) y el 8 (2%).

Tabla 4.3.4. Casos con susceptibilidad antibiótica reducida según serotipo y antibiótico. Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid, 2017.

Antibiótico	8	3	12B	12F	22F	24F	9N	15A	23B	19A	23A	11A	15B
Penicilina	0	1	0	0	0	14	0	9	12	11	1	11	0
Eritromicina	2	2	0	0	0	13	1	15	0	8	7	1	2
Cefotaxima	0	0	0	0	0	0	0	1	0	7	0	4	0
Levofloxacin	3	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total	123	60	40	31	31	18	15	16	17	16	12	11	8

4.4 Características vacunales

El 69% de los casos con antecedentes patológicos habían recibido vacunación antineumocócica (200 de 288). El 79% de dichos pacientes había recibido VPN23 (157 casos), el 7% había recibido VCN (14 casos) y el 15% había recibido ambas vacunas (29 casos).

En las tablas 4.4.1 se muestran las coberturas vacunales de los casos con VCN según grupos de edad y en la tabla 4.4.2 las coberturas con la VPN23. En el año 2017 aumenta la proporción de casos vacunados con VCN en menores de 5 años y disminuye la proporción de casos vacunados con VPN en mayores de 59 años respecto al año 2015.

Tabla 4.4.1 Cobertura de vacunación conjugada por grupo de edad. Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid, 2015-2017.

	2017			2016			2015		
	Vac	Total	%	Vac	Total	%	Vac	Total	%
Grupo de edad									
0 a 4 años	53	60	88,3	49	58	84,5	60	65	92,3
5 a 14 años	7	10	70,0	5	9	55,6	5	8	62,5
15 a 39 años	0	56	0,0	2	53	3,8	3	34	8,8
40 a 59 años	5	149	3,4	9	149	6,0	8	144	5,6
> 59 años	29	360	8,1	33	315	10,5	21	296	7,1
Edades extremas									
< 1 años	13	17	76,5	13	16	81,3	16	19	84,2
> 84 años	89	536	16,6	92	496	18,5	93	480	19,4

Vac: Casos vacunados / Total: Casos totales

Tabla 4.4.2 Cobertura de vacunación polisacárida en por grupo de edad. Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid, 2015-2017.

	2017			2016			2015		
	Vac	Total	%	Vac	Total	%	Vac	Total	%
Grupo de edad									
0 a 4 años	6	60	10,0	10	58	17,2	3	65	4,6
5 a 14 años	1	10	10,0	0	9	0,0	2	8	25,0
15 a 39 años	1	56	1,8	3	53	5,7	2	34	5,9
40 a 59 años	10	149	6,7	15	149	10,1	14	144	9,7
> 59 años	211	360	58,6	190	315	60,3	148	296	50,0
Edades extremas									
< 1 años	2	17	11,8	2	16	12,5	1	19	5,3
> 84 años	155	536	28,9	160	496	32,3	133	480	27,7

Vac: Casos vacunados / Total: Casos totales

Vacuna conjugada

El 15% (94 de 635) de los casos recibió al menos una dosis de VCN. El 85% (40 de 47) de las personas pertenecientes a las cohortes vacunales recibieron al menos una dosis de VCN de los que se conoce el serotipo en el 88% (35 de 40 casos).

Entre las 35 personas vacunadas pertenecientes a la cohortes vacunales con serotipo conocido, el serotipo 24F es los más frecuente (n=5), que también resultó el más frecuente en el año 2016 (n=8) (tabla 4.4.3). La proporción de serotipos incluidos en la VCN13n7, también disminuye mientras los serotipos no incluidos en la VCN13 aumentan (tabla 4.4.4).

Se han detectado 5 fallos vacunales por VCN13, ocasionado por el serotipo 3 (4 casos) y por el serotipo 19F (1 caso) (tabla 4.4.5).

Tabla 4.4.3 Casos por serotipo en cohortes vacunales vacunadas con vacuna conjugada. Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid, 2015-2017.

Serotipo	2017		2016		2015	
	N	%	N	%	N	%
24F	5	12,5	8	25,0	0	0,0
8	4	10,0	2	6,3	0	0,0
23B	3	7,5	2	6,3	1	5,9
12F	2	5,0	3	9,4	1	5,9
3	2	5,0	3	9,4	0	0,0
15B	2	5,0	1	3,1	1	5,9
12B	3	7,5	0	0,0	0	0,0
22F	3	7,5	0	0,0	0	0,0
17F	1	2,5	1	3,1	1	5,9
23A	0	0,0	1	3,1	2	11,8
15A	2	5,0	0	0,0	0	0,0
10A	1	2,5	1	3,1	0	0,0
16	1	2,5	1	3,1	0	0,0
15	1	2,5	0	0,0	1	5,9
9N	1	2,5	0	0,0	1	5,9
1	0	0,0	0	0,0	2	11,8
Otros	4	10,0	7	21,9	3	17,6
Desconocido	5	12,5	2	6,3	4	23,5

Tabla 4.4.4 Casos por grupo de serotipos incluidos en vacunas en cohortes vacunales. Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid. Años 2015-2017.

Serotipo	2017		2016		2015	
	N	%	N	%	N	%
sVCN7	0	0,0	0	0,0	0	0,0
sVCN13	2	5,0	4	12,5	2	11,8
sNoVCN13	33	82,5	26	81,3	11	64,7
Desconocido	5	12,5	2	6,3	4	23,5

Tabla 4.4.5 Fallos vacunales. Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid, 2017.

Serotipo	Sexo	Edad (años)	Dosis	Pauta	Seguimiento (meses)	Cohorte
19F	Hombre	2	4	3+1	19	No vacunal
3	Mujer	3	4	3+1	32	No vacunal
3	Hombre	1	3	2+1	7	Vacunal
3	Mujer	2	3	2+1	19	Vacunal
3	Hombre	4	4	3+1	38	No vacunal

Seguimiento: tiempo transcurrido desde la fecha de la última dosis de vacuna hasta la fecha de inicio de síntomas / Cohorte vacunal: personas nacidas entre el 01/11/2004 y el 01/06/2012 y a partir del 01/01/2015

Vacuna polisacárida

El 36% de los casos recibió al menos una dosis de VPN (229 de 635 casos). El 59% de las personas mayores de 59 años recibieron al menos una dosis de VPN (211 de 360 casos) de los que se conoce el serotipo en el 89% (188 de 211 casos).

En los 188 casos vacunados de más de 59 años con serotipo conocido, los serotipos hallados de manera más frecuente, fueron el 8 (33 casos), el 3 (30 casos), el 22F (13 casos), y el 15A (11 casos) (tabla 4.4.6).

El 62% de los casos vacunados fueron producidos por serotipos incluidos en la VPN23 (117 de 188 casos) frente al 73% de los casos no vacunados (95 de 130).

Los serotipos más frecuentes de los últimos 3 años en la población mayor de 59 años con una dosis de vacuna polisacárida se muestran en las tablas 4.4.6 y 4.4.7. La proporción de casos con serotipos incluidos en la VCN7 fue del 5,9%, en la VCN13 del 24,5% y en la VPN23 del 62,2%.

Tabla 4.4.2.1 Casos por serotipo en mayores de 59 años vacunados con vacuna polisacárida. Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid, 2015-2017.

Serotipo	2017		2016		2015	
	N	%	N	%	N	%
8	33	15,6	28	14,7	18	12,2
3	30	14,2	23	12,1	21	14,2
22F	13	6,2	8	4,2	6	4,1
12F	9	4,3	15	7,9	2	1,4
31	6	2,8	11	5,8	7	4,7
15A	11	5,2	5	2,6	5	3,4
9N	2	0,9	8	4,2	7	4,7
9V	7	3,3	6	3,2	3	2,0
11A	4	1,9	2	1,1	8	5,4
23B	5	2,4	3	1,6	6	4,1
24F	5	2,4	4	2,1	4	2,7
14	4	1,9	4	2,1	4	2,7
19A	5	2,4	4	2,1	3	2,0
23A	4	1,9	4	2,1	4	2,7
12B	9	4,3	1	0,5	1	0,7
10A	4	1,9	4	2,1	2	1,4
15B	4	1,9	3	1,6	3	2,0
25A	3	1,4	2	1,1	5	3,4
Otros	30	14,2	35	18,4	28	18,9
Desconocido	23	10,9	20	10,5	11	7,4

Tabla 4.4.2.2 Serotipos incluidos en vacunas en casos vacunados mayores de 59 años. Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid, 2015-2017.

Serotipo	2017		2016		2015	
	N	%	N	%	N	%
sVCN7	11	5,9	14	8,2	9	6,6
sVCN13	46	24,5	43	25,3	35	25,5
sVPN23	117	62,2	116	68,2	82	59,9
Desconocido	23	10,9	20	10,5	11	7,4
Total	211	100	190	100	148	100

5 Conclusiones

5.1 Epidemiología

La incidencia de ENI a nivel europeo en el año 2016 fue de 5,4 casos por 100.000 habitantes, con un rango de 0,2 en Luxemburgo a 14,9 en Países Bajos¹⁸. Entre países anglosajones como Nueva Zelanda (9,7)¹⁹ o EEUU (10,7)²⁰ la variación es menor y más próxima a la registrada en la Comunidad de Madrid (9,7). En España se realizó una estimación de la incidencia a nivel nacional con 4,6 casos por 100.000²¹. Recientemente se ha incorporado la notificación de la ENI en la RENAVE²².

Dentro de España, la incidencia de ENI entre CCAA muestra disparidades, siendo de 8,0 casos por 100.000 en Cataluña en 2014²³, de 10,4 en Galicia en 2012²⁴, de 9,8 en Navarra en 2014²⁵, de 7,7 en la Comunidad Valenciana en 2012²⁶, de 4,5 en Castilla y León en 2014²⁷, y de 2,7 en Andalucía en 2012²⁸. Hasta el año 2015, 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. No obstante, la inclusión de la enfermedad en la RENAVE²² permitirá realizar comparaciones con criterios homogéneos entre CCAA próximamente.

La incidencia más elevada se observa en el grupo de edad mayor de 64 años (26,45 casos por 100.000 habitantes), y en hombres de casi todos los grupos de edad, al igual que ocurre en el nivel europeo¹⁸. En la forma de presentación más frecuente continúa siendo la neumonía seguida de la sepsis mientras que a nivel europeo las presentaciones clínicas más frecuentes fueron la sepsis seguida de la bacteriemia¹⁸. Los antecedentes patológicos están presentes en el 61,5% de los casos y aumentan con la edad. La letalidad disminuyó respecto a años previos, situándose en 10,2%, inferior a la estimación europea¹⁸. La letalidad aumentó con la edad. Sólo se registró 1 fallecimiento en menores de 5 años.

En cuanto a la evolución de la incidencia de ENI en la CM, en 2017 ha mostrado un incremento en todos los grupos de edad respecto a 2016. Respecto al año 2008 la incidencia disminuyó hasta el año 2012 y a partir de ese año se estabiliza y se incrementa nuevamente a partir del año 2015.

5.2 Microbiología

Al igual que en años anteriores³⁰ los serotipos 8 y 3 han sido los más frecuentes, a pesar de que el serotipo 3 está incluido en la VCN13. Es destacable el notable incremento del serotipo 12B durante el año 2017. La letalidad de los serotipos más frecuentes, los serotipos 8 y 3 fue del 9,7% y 15,2% respectivamente.

En el año 2016 a nivel europeo, la sensibilidad antibiótica reducida a la penicilina fue del 17%, a la eritromicina del 18% y a la ceftriaxona del 6%. En la Comunidad de Madrid en el año 2017 los datos fueron similares, siendo la sensibilidad reducida a penicilina del 17,9%, a eritromicina del 14,5% y a eritromicina del 3,6%.

La incidencia por serotipos incluidos en las vacunas conjugadas se mantiene estable mientras que la incidencia ocasionada por serotipos incluidos en la polisacárida aumenta respecto a otros años. En la cohorte vacunal infantil el serotipo 24F fue el más frecuente mientras que en el grupo de edad de mayores de 59 años, los serotipos 8 y 3 fueron los más frecuentes.

5.3 Vacunación

La proporción de casos vacunados en las cohortes vacunales ha descendido respecto al año 2016. Se han registrado 5 fallos vacunales, 4 por el serotipo 3 y 1 por el serotipo 19F. La baja frecuencia de fallos es compatible con una elevada efectividad vacunal, como se muestra en otros estudios tanto en el ámbito nacional³¹ así como en otros países^{32, 33, 34, 35}.

En los casos vacunados se observa un menor riesgo de enfermedad por serotipos vacunales. Los casos producidos por serotipos incluidos en la VCN13 se mantienen estables, debido al papel que las VCN están jugando en la circulación de serotipos en la población general. Esto es compatible con la recomendación vacunal para prevenir la enfermedad invasora en adultos^{36, 37, 38}.

La proporción de pacientes mayores 59 años que habían recibido la vacunación antineumocócica es superior a la de los años previos aunque sigue siendo baja por ello es relevante continuar insistiendo en la vacunación en estos grupos.

Es necesario mantener la vigilancia epidemiológica de esta enfermedad para valorar su tendencia y las características epidemiológicas y microbiológicas, teniendo en cuenta los cambios en las recomendaciones de vacunación. Se considera relevante el papel del Laboratorio Regional de Salud Pública como entidad clave para el análisis de las características microbiológicas de las cepas circulantes y promover el envío de muestras al mismo de manera oportuna para su serotipado y estudio de resistencias antibióticas.

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 Musher DM. *Streptococcus pneumoniae*. En *Enfermedades infecciosas. Principios y práctica*. Mandell, Douglas y Bennett. Elsevier España SA, 6ª ed. Madrid, 2006.
- ⁵ 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.
- ⁶ 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; 2016.

<http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2013.pdf>
- ⁷ Calendario Vacunal para Adultos. Subdirección General de Promoción, Prevención y Educación para la salud. Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid. Año 2016
<http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobheadername1=Content-disposition&blobheadername2=cadena&blobheadervalue1=filename%3DCalendario+de+Vacunaci%C3%B3n+Adultos+2016.pdf&blobheadervalue2=language%3Des%26site%3DPortalSalud&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1352906106089&ssbinary=true>
- ⁸ Pneumococcal vaccines. WHO position paper – 2012. *Weekly Epidemiological Record* 2012; Vol. 87, nº 14: 129-144. <http://www.who.int/wer>
- ⁹ [Ficha técnica](#) de Prevenir[®]
- ¹⁰ Grupo de Estudio “ad hoc”. Vacuna Neumococo Conjugada. Recomendaciones de Salud Pública. Dirección General de Salud Pública. Ministerio de Sanidad y Consumo 2001.
- ¹¹ 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.
- ¹² Memoria 2014. Subdirección de Promoción de la Salud y Prevención. Dirección General de Atención Primaria. Consejería de Sanidad. Comunidad de Madrid.

- ¹³ Dirección General de Salud Pública. Nota informativa sobre vacunación frente a Neumococo en el adulto. Consejería de Sanidad, año 2018. Disponible en: <http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobheadername1=Content-disposition&blobheadername2=cadena&blobheadervalue1=filename%3DNota+informativa+Neumo13-Enero18f.pdf&blobheadervalue2=language%3Des%26site%3DPortalSalud&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1352946849880&ssbinary=true>
- ¹⁴ 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.
- ¹⁵ The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – EUCAST. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. <http://www.eucast.org/>
- ¹⁶ Sanz JC, Ríos E, Rodríguez-Avial I, Ramos B, Marín M, Cercenado E. Identificación de los genes *lytA*, *plyA* y *psaA* de *Streptococcus pneumoniae* en líquido pleural mediante una técnica de PCR múltiple en tiempo real. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017 Aug 14. pii: S0213-005X(17)30217-3.
- ¹⁷ Sanz JC, Culebras E, Ríos E, Rodríguez-Avial I, Wilhelmi I, Ramos B, Ordobás M, Picazo JJ. Direct serogrouping of *Streptococcus pneumoniae* strains in clinical samples by use of a latex agglutination test. *J Clin Microbiol*. 2010 Feb;48(2):593-5.
- ¹⁸ European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report for 2016. Invasive pneumococcal disease. Stockholm: ECDC; 2018. Disponible en: https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER_for_2016-invasive-pneumococcal-disease.pdf
- ¹⁹ Institute of Environmental Science and Research Ltd (ESR). Invasive pneumococcal disease in New Zealand, 2015. Porirua: ESR; 2017. https://surv.esr.cri.nz/PDF_surveillance/IPD/2015/2015IPDAnnualReport.pdf
- ²⁰ Centers for Disease Control and Prevention. 2013. Active Bacterial Core Surveillance Report, Emerging Infections Program Network, *Streptococcus pneumoniae*, 2013. Disponible en: <http://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/survreports/spneu13.pdf>
- ²¹ Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica de España. Informe de la situación epidemiológica de la Enfermedad Neumocócica Invasiva en España, 2010-2014. Instituto de Salud Carlos III. Madrid, 2015. <http://www.isciii.es/>
- ²² Centro Nacional de Epidemiología. CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Instituto de Salud Carlos III. [Resultados de la vigilancia epidemiológica de las enfermedades transmisibles. Informe anual 2015](#). Madrid, 2017.
- ²³ Sangil A, Xercavins M, Rodríguez-Carballeira M et al. Impact of vaccination on invasive pneumococcal disease in adults with focus on the immunosuppressed. *J Infect*. 2015 Oct;71(4):422-7. doi: 10.1016/j.jinf.2015.07.004

- ²⁴ Méndez-Lage S., et al. Streptococcus pneumoniae: distribución de serotipos, sensibilidad antibiótica, factores de riesgo y mortalidad en Galicia en un periodo de 2 años. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33(9):579–584. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2015.01.010>
- ²⁵ [Situación de las enfermedades de declaración obligatoria en Navarra 2014](#). Instituto de Salud Pública de Navarra. Boletín informativo nº 81. Febrero de 2015.
- ²⁶ [Direcció General de Salut Pública. Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat](#). Área de Epidemiología. Informes epidemiológicos. Enfermedad neumocócica invasora. Informe 2012.
- ²⁷ [Informe sobre la enfermedad invasora por neumococo en Castilla y León. Año 2015](#). Informes epidemiológicos. Febrero 2016. Servicio de Vigilancia Epidemiológica, Dirección General de Salud Pública, Consejería de Sanidad, Junta de Castilla y León.
- ²⁸ [Enfermedad neumocócica invasiva. Andalucía, año 2012](#). Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Andalucía. Informe semanal 2012, vol.18, nº 20.
- 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](#), [Høiby EA](#), [Bakke H](#) et al. Effectiveness of a 2+1 dose schedule pneumococcal conjugate vaccination programme on invasive pneumococcal disease among children in Norway. *Vaccine* 2008; 26(26):3277-81.
- ³³ Oosterhuis-Kafeja F, Beutels P, Van Damme P. Immunogenicity, efficacy, safety and effectiveness of pneumococcal conjugate vaccines (1998-2006). *Vaccine* 2007; 25(12):2194-212.
- ³⁴ 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.