

ORIGINAL BREVE

Recibido: 13 de abril de 2018
 Aceptado: 19 de septiembre de 2018
 Publicado: 2 de octubre de 2018

EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA INVASIVA EN LA REGIÓN DE TARRAGONA, 2012-2015: INCIDENCIA, LETALIDAD Y COBERTURA DE SEROTIPOS PARA LAS DISTINTAS FORMULACIONES VACUNALES ANTINEUMOCÓCICAS (*)

Ángel Vila Córcoles (1), Cristina Dacosta Moreira (1), Cinta de Diego Cabanes (1), Olga Ochoa Gondar (1), Marta Raga Gutiérrez (1), Frederic Gómez Bertomeu (2), Xavier Raga Luria (3), Enric Figuerola Massana (4) y Grupo de Estudio EPIVAC

(1) Unitat de Suport a la Recerca Camp de Tarragona. Institut Català de la Salut. Tarragona. España.

(2) Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Joan XXIII. Institut Català de la Salut. Tarragona. España.

(3) Servicio de Microbiología. Hospital Sant Pau i Santa Tecla. Tarragona. España.

(4) Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Universitario Joan XXIII. Tarragona. España.

(*) Financiación: Estudio financiado parcialmente por el Instituto de Salud Carlos III en la convocatoria correspondiente al año 2015 de concesión de subvenciones de la Acción Estratégica en Salud 2013-2016, del Programa Estatal de Investigación Orientado a los Retos de la Sociedad, en el marco del Plan Estatal de Investigación Científica y Técnica y de Innovación 2013-2016; con el código expediente PI15/01230, cofinanciado por la Unión Europea a través del Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER).

RESUMEN

Fundamentos: En la actualidad, tras la comercialización de las nuevas vacunas neumocócicas conjugadas de segunda generación (VNC10/VNC13), la epidemiología de la enfermedad neumocócica debe ser reevaluada. El presente estudio tuvo como objetivo describir la incidencia, letalidad y distribución serotípica de la enfermedad neumocócica invasiva (ENI) en la población general del área de Tarragona durante el cuatrienio posterior a la introducción de estas vacunas.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo que incluyó todos los casos de ENI (*Streptococcus pneumoniae* aislado en sangre, líquido cefalorraquídeo, líquido pleural/articular/peritoneal o muestras de tejidos profundos obtenidas de forma estéril mediante punción-aspiración o biopsia) diagnosticados en el área de Tarragona (comarcas del Tarragonés, Alt Camp y Baix Penedés) entre 01/01/2012 y 31/12/2015. Se estimaron tasas de incidencia y letalidad (globalmente y por estratos etarios) y se determinó la prevalencia de casos causados por serotipos incluidos en las distintas formulaciones de vacunas antineumocócicas conjugadas heptavalente (VNC7), decaivalente (VNC10), tridecaivalente (VNC13) y polisacárida tricosavalente (VNP23).

Resultados: Se observaron 171 casos de ENI, lo que representó una incidencia (por 100.000 personas-año) de 10,82 (7,86 en ≤ 14 años, 5,94 en 15-64 años y 36,46 en ≥ 65 años; $p < 0,001$). La letalidad fue del 6,8% (ninguna en niños, 9,3% en 15-64 años y 6,9% en personas ≥ 65 años; $p < 0,001$). El serotipo responsable fue identificado en 132 (77,2%) de las 171 muestras estudiadas. La cobertura serotípica (casos causados por serotipos vacunales) fue del 14,4%, 26,5%, 42,4% y 78,8% para la VNC7, VNC10, VNC13 y VNP23, respectivamente ($p < 0,001$).

Conclusiones: Durante el período 2012-2015 la incidencia y letalidad por ENI fue intermedia-baja en el área de Tarragona, destacando que la cobertura serotípica fue casi doble para la vacuna 23-valente que para la 13-valente.

Palabras clave: *Streptococcus pneumoniae*, Enfermedad neumocócica invasiva, Incidencia, Letalidad.

Correspondencia:

Ángel Vila Córcoles
 Unitat de Suport a la Recerca Camp de Tarragona
 Institut Català de la Salut
 Rambla Nova 124, esc. D, 1ª A
 43001, Tarragona, España
 avila.tarte.ics@gencat.cat

ABSTRACT

Epidemiology of invasive pneumococcal disease in Tarragona, Spain, 2012-2015: incidence, lethality and serotype-coverage for distinct antipneumococcal vaccine formulations

Background: Nowadays, after licensure of the second generation new pneumococcal conjugate vaccines (PCV10/PCV13). The epidemiology of the pneumococcal disease must be re-evaluated. The present study described incidence, lethality and serotype distribution of invasive pneumococcal disease (IPD) in the general population of Tarragona's region (Spain) after licensure of these vaccines.

Methods: Retrospective study that included all cases of IPD (pneumococcus isolated in sterile sites) diagnosed among all-age individuals in the Spanish region of Tarragona (Tarragonés, Alt Camp and Baix Penedés counties) from 01/01/2012 to 31/12/2015. Incidence and lethality rates were estimated by age strata and globally. Similarly, it was determined the prevalence of IPD cases caused by serotypes included in the distinct formulations of multivalent conjugate vaccines (pcv7), PCV10 and PCV13) or 23-valent polysaccharide vaccine (PPV23).

Results: A total of 171 IPD cases were observed, which means a global incidence (per 100,000 persons-year) of 10.82 (7.86 in ≤ 14 years, 5.94 in 15-64 years and 36.46 in ≥ 65 years; $p < 0.001$). Overall lethality rate was 6.8% (none in children, 9.3% in people 15-64 years and 6.9% in people ≥ 65 years). A serotype was identified in 132 (77.2%) of the 171 studied samples. Serotype-vaccine coverages (cases due to vaccine-type serotypes) were 14.4%, 26.5%, 42.4% and 78.8% for the PCV7, PCV10, PCV13 and PPV23, respectively ($p < 0.001$).

Conclusion: Incidence and lethality of IPD were intermediate-low in the region of Tarragona throughout 2012-2015. During this period, Serotype-vaccine coverage was almost double for the 23-valent than for the 13-valent vaccine.

Key words: *Streptococcus pneumoniae*, Invasive pneumococcal disease, Incidence, Mortality.

Cita sugerida: Vila Córcoles A, Dacosta Moreira C, de Diego Cabanes C, Ochoa Gondar O, Raga Gutiérrez M, Gómez Bertomeu F, Raga Luria X, Figuerola Massana E. Epidemiología de la enfermedad neumocócica invasiva en la región de Tarragona, 2012-2015: Incidencia, letalidad y cobertura de serotipos para las distintas formulaciones vacunales antineumocócicas. Rev Esp Salud Pública. 2018;92:2 de octubre e201810073.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad neumocócica es considerada como una causa importante de morbi-mortalidad, especialmente en niños pequeños y personas de edad avanzada o con condiciones de riesgo. Sin embargo, su incidencia real es difícil de estimar considerando que no siempre se establece un diagnóstico etiológico de la infección neumocócica, que existe amplia variabilidad entre las tasas reportadas en diferentes regiones y que, además, la epidemiología de la enfermedad está cambiando en los últimos años^(1,2).

En cuanto a su prevención, la existencia de más de 90 distintos serotipos de *Streptococcus pneumoniae* ha complicado enormemente la obtención de una vacuna plenamente eficaz⁽³⁾. Hasta principios de la pasada década solo se disponía de la “clásica” vacuna neumocócica polisacárida tricosavalente (VNP23), vacuna que era y sigue siendo recomendada para los adultos de edad avanzada y/o alto riesgo pero que tiene el inconveniente de no ser inmunógena en niños pequeños⁽⁴⁾. Dado que la vacuna polisacárida no resultaba efectiva en la población infantil (grupo de riesgo para la infección neumocócica), en el año 2000 se introdujo una vacuna neumocócica conjugada heptavalente (VNC7) incluyendo siete tipos de polisacáridos capsulares conjugados con una proteína transportadora (lo cual convertía la vacuna en T-dependiente y permitía ser empleada a partir de las seis semanas de edad)⁽⁵⁾.

La VNC7, que cubría el 70-90% de los serotipos causantes de enfermedad invasiva en los niños cuando la vacuna fue comercializada⁽⁵⁾, proporcionó inicialmente excelentes resultados, observándose importantes reducciones en la incidencia de infecciones invasivas causadas por los siete serotipos vacunales entre los niños y también entre los adultos (mediante un efecto indirecto por inmunidad de grupo)^(6,7). Sin embargo, posteriormente se observó un fenómeno de reemplazo de serotipos (con aparición de algunos serotipos emergentes)^(8,9) y dos nuevas vacunas conjugadas incorporando progresivamente más serotipos (VNC10

y VNC13) fueron comercializadas en 2009 y 2010, respectivamente, para reemplazar a la pionera VNC7 en la inmunización infantil^(10,11). Posteriormente, considerando buenos datos de inmunogenicidad la nueva VNC13 fue también aprobada en 2012 para su uso en adultos con condiciones de alto riesgo^(12,13).

Durante la pasada década, tras la introducción de la VNC7 en pediatría, diferentes estudios reportaron cambios en la incidencia y distribución de serotipos causantes de ENI (tanto en los niños como en los adultos) en nuestro país^(14,15,16,17,18). En la actualidad, tras la introducción de la segunda generación de vacunas conjugadas y considerando el posible impacto epidemiológico directo e indirecto que pudiera derivarse de su uso, resulta imprescindible disponer de datos actualizados sobre la epidemiología de la enfermedad neumocócica después de la introducción de estas vacunas.

En nuestro ámbito, los datos publicados sobre cobertura de vacunación antineumocócica en adultos de Cataluña muestran coberturas intermedias/altas para la clásica VNP23 (aproximadamente un 60% en personas de alto riesgo y/o mayores de 65 años) y bastante bajas para la nueva VNC13 (aproximadamente 1-2% en individuos de alto riesgo).⁽¹⁹⁾ Si consideramos vacunación infantil, se ha reportado una cobertura vacunal VNC7/VNC13 del 48% en niños con algún factor de riesgo en Cataluña⁽²⁰⁾.

El presente estudio tuvo como objetivo describir la incidencia, letalidad y distribución serotípica de la enfermedad neumocócica invasiva (ENI) en la población general de la región de Tarragona durante el periodo 2012-2015 (cuatrienio inmediatamente posterior a la introducción de la VNC13).

SUJETOS Y MÉTODOS

Estudio observacional retrospectivo que incluye todos los casos de ENI (*Streptococcus pneumoniae* aislado en sangre, líquido cefalorraquídeo, líquido pleural/articular/peritoneal o muestras de tejidos profundos obtenidas de

forma estéril mediante punción-aspiración o biopsia) ocurridos en personas de cualquier edad en la región de Tarragona (comarcas del *Tarragonès*, *Alt Camp* y *Baix Penedès*) entre 01/01/2012 y 31/12/2015. La región de estudio incluye 19 Áreas Básicas de Salud (ABS) y dos hospitales de referencia (Hospital Universitario Joan XXIII y Hospital Santa Tecla) que cuentan con sendos servicios de Laboratorio y Microbiología que realizan las analíticas y cultivos tanto de los pacientes hospitalizados como ambulatorios correspondientes a las 19 ABS de las tres comarcas de estudio (con una población total de 395.178 habitantes al inicio del estudio)⁽²¹⁾. El estudio no incluye muestras procedentes de exudados oculares, óticos, nasofaríngeos, bronquiales, cutáneos/heridas u orina.

El estudio fue aprobado por el comité ético de la institución (CEIC IDIAP Jordi Gol, expediente P14/134) y fue realizado conforme a los principios requeridos a los estudios observacionales.

Los códigos diagnósticos CIE-9 (Clasificación Internacional de Enfermedades, 9ª revisión) del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) de altas hospitalarias/urgencias de los dos hospitales de referencia fueron utilizados para identificar inicialmente la ocurrencia de posibles casos de infección neumocócica (códigos CIE-9: 038.2, 041.2, 320.1, 481, 510.9, 567.1 y 711.0). Adicionalmente, los registros específicos de Microbiología de los dos laboratorios de referencia del ámbito del estudio fueron también revisados para identificar posibles casos de ENI no detectados en los códigos diagnósticos de altas hospitalarias/urgencias. Los presuntos casos de ENI inicialmente identificados fueron posteriormente revisados por parte de dos investigadores médicos que confirmaron el diagnóstico clínico y microbiológico y clasificaron los casos en función de la forma de presentación clínica de la ENI.

La identificación y aislamiento de *S. pneumoniae* fue realizada mediante técnicas microbiológicas convencionales en los dos laboratorios de referencia del área de estudio.

Las cepas fueron enviadas al Laboratorio Nacional de Referencia de Neumococcus del Instituto de Salud Carlos III (Majadahonda, Madrid) donde fueron serotipadas mediante reacción de Quellung⁽²²⁾.

Análisis estadístico. Las tasas de incidencia fueron calculadas considerando en el denominador la población adscrita al inicio del estudio (66.811 niños ≤ 14 años; 269.391 personas 15-64 años; 58.976 personas ≥ 65 años)⁽¹⁹⁾. Los intervalos de confianza (IC) para las tasas de incidencia fueron calculados asumiendo una distribución de Poisson para eventos infrecuentes.

Se calculó la prevalencia de infecciones causadas por serotipos incluidos en la VNC7 (tipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F), en la VNC10 (tipos 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F y 23F), en la VNC13 (tipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F) y en la VNP23 (tipos 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F y 33F). Chi cuadrado y test exacto de Fisher fueron usados en la comparación de proporciones, considerándose diferencias significativas si $p < 0.05$ (bilateral).

RESULTADOS

Se observaron 171 casos de ENI, de los que 99 (57,9%) ocurrieron en varones y 72 (42,1%) en mujeres. Por grupos etarios, 21 (12,3%) ocurrieron en niños ≤ 14 años, 64 (37,4%) en personas de 15-64 años y 86 (50,3%) en personas ≥ 65 años. Ochenta casos (46,8%) ocurrieron en invierno, 33 (19,3%) en primavera, 16 (9,3%) en verano y 42 (24,6%) en otoño.

De las 171 muestras estudiadas, 133 (77,8%) correspondían a hemocultivos, 15 (8,8%) líquido cefalorraquídeo, 13 (7,6%) líquido pleural, 5 (2,9%) líquido articular, 4 (2,3%) tejido muscular/partes blandas profundas y 1 (0,6%) líquido peritoneal.

La incidencia global de ENI fue de 10,82 episodios por 100.000 personas-año (IC

95%: 7,89-14,50). La incidencia fue 5,38 por 100.000 (IC 95%: 3,33-8,55) para neumonía bacteriémica, 0,76 por 100.000 (IC 95%: 0,16-2,22) para empiema, 0,95 por 100.000 (IC 95%: 0,26-2,43) para meningitis, 0,63 por 100.000 (IC 95%: 0,13-1,84) para sepsis, 2,40 por 100.000 (IC 95%: 1,15-4,42) para bacteriemia no focal y 0,63 por 100.000 (IC 95%: 0,13-1,84) para otras manifestaciones (tabla 1).

Se produjeron 12 casos fatales, lo cual supuso una letalidad del 6,8% (ninguno en niños, 9,3% en personas de 15-64 años, 6,9% en personas ≥65 años; p<0,001)

El serotipo responsable fue identificado en 132 (77,2%) de los 171 casos totales de ENI. Siete serotipos (3, 7F, 8, 12F, 14, 19A y 22F) representaron más de la mitad (56,8%) del total de serotipos identificados. Entre los niños (n=13), el serotipo más frecuente fue el 15B (23,1%) seguido por el 14 (15,4%). En personas de 15-64 años (n=50), los serotipos más prevalentes fueron el 7F (14%), 8 (12%), 12F

(10%), 14 (10%) y 19A (10%). En personas ≥65 años (n=69), los serotipos más prevalentes fueron el 12F (10,1%), 19A (8,7%) y 22F (8,7%) (tabla 2).

Del total de 132 serotipos identificados, 19 (14,4%) fueron causados por serotipos incluidos en la VNC7, 35 (26,5%) en la VNC10, 56 (42,4%) en la VNC13 y 104 (78,8%) en la VNP23 (p<0,001). La tabla 3 muestra la distribución de los serotipos causantes de ENI, por grupos de edad, en función de si el serotipo responsable estaba incluido en las distintas formulaciones vacunales.

Cuatro de los doce casos fatales estaban vacunados con la VNP23, siendo uno de ellos un varón de 54 años con sepsis (cepa no serotipada) mientras que los otros tres correspondían a personas mayores de 65 años con neumonía bacteriémica (serotipo 7F), empiema (serotipo 6C) y meningitis (serotipo 24F). De los ocho casos fatales que no habían recibido previamente la vacuna antineumocócica, cinco eran menores de 65 años (dos meningitis

Tabla 1
Incidencia de enfermedad neumocócica invasiva (ENI) según grupos de edad y tipo de presentación clínica, en la región de Tarragona durante 2012-2015

Grupo de edad		≤14 años n TI (IC 95%)	15-64 años n TI (IC 95%)	≥ 65 años n TI (IC 95%)
Síndrome clínico	Neumonía	7 2,62 (0,32-9,46)	32 2,97 (1,28-5,85)	46 19,50 (10,08-34,13)
	Empiema	1 0,37 (0,01-2,06)	5 0,46 (0,01-2,56)	7 2,97 (0,36-10,72)
	Meningitis	2 0,75 (0,02-4,18)	9 0,65 (0,08-2,35)	4 1,70 (0,04-9,47)
	Sepsis	3 1,12 (0,03-6,24)	4 0,37 (0,01-2,06)	3 1,27 (0,03-7,07)
	Bacteriemia no focal	4 1,49 (0,04-8,30)	13 1,20 (0,25-3,50)	21 8,90 (2,88-20,74)
	Otros síndromes ^b	4 1,49 (0,04-8,30)	1 0,09 (0,01-0,50)	5 2,12 (0,05-11,81)
Total ENI		21 7,86 (2,55-18,31)	64 5,94 (3,40-9,62)	86 36,46 (22,86-55,05)

TI: Tasas de incidencia expresadas por 100.000 personas/año; ^bIncluye 5 casos de artritis, 4 abscesos musculares/partes blandas profundas y 1 peritonitis

Tabla 2
Distribución de los 132 serotipos identificados según grupos de edad de los pacientes

Grupo de edad	Serotipo (n° casos) ^a
≤14 años (n=13)	3, 7F, 12F, 14 (2), 15B (3), 19A, 19F, 24, 24F, 35B
15-64 años (n=50)	1 (2), 3 (3), 6B (2), 7F (7), 8 (6), 9N (2), 9V, 10A (2), 12F (5), 14 (5), 15A (2), 15B, 17F, 19A (5), 21, 22F, 23A, 23B, 31, 35F
≥65 años (n=69)	1, 3 (5), 4 (2), 6C (3), 7F (5), 8 (5), 9N (4), 10A, 12F (7), 14 (3), 15A, 15B, 16F, 18C, 19A (6), 19F (2), 21, 22F (6), 23B, 24, 24F (2), 31 (3), 33F (2), 34, 35B (2), 35F, 38

^a El número entre paréntesis indica el número de casos en los que un serotipo específico fue identificado en cada grupo de edad

Tabla 3
Distribución de los serotipos causantes de enfermedad neumocócica invasiva, por grupos de edad, en función de si el serotipo responsable estaba incluido en las distintas formulaciones vacunales conjugadas (VNC) o polisacárida (VNP), Tarragona 2012-2015

Serotipos vacunales	≤14 años (N=13) n (%)	15-64 años (N=50) n (%)	≥ 65 años (N=69) n (%)	p	Total (N=132) n (%)
VNC7 serotipos	3 (23,1)	8 (16,0)	8 (11,6)	0,511	19 (14,4)
VNC10 serotipos	4 (30,8)	17 (34,0)	14 (20,3)	0,231	35 (26,5)
VNC13 serotipos	6 (46,2)	25 (50,0)	25 (36,2)	0,311	56 (42,4)
VNP23 serotipos	10 (76,9)	43 (86,0)	51 (73,9)	0,277	104 (78,8)
No VNP23/VNC13 serotipos ^a	3 (23,1)	7 (14,0)	18 (26,1)	0,277	28 (21,2)

^a Ningún caso fue ocasionado por el serotipo 6A (único serotipo incluido en la VNC13 que no está incluido en la VNP23)

(una por serotipo 14 y otra no serotipada), dos sepsis [una por serotipo 9N y otra no serotipada] y un empiema por serotipo 6B), mientras que entre los mayores de 65 años no vacunados los casos letales fueron dos pacientes con neumonía bacteriémica (una por serotipo 3 y otra no serotipada) y un paciente con sepsis (serotipo 8).

DISCUSIÓN

Como hallazgos principales, el presente estudio muestra una tasa global de incidencia que podría calificarse como intermedia y una letalidad relativamente baja. Las personas ≥65 años soportaron la mayor carga de la enfermedad, con una tasa de incidencia que casi quintuplicó a la observada en niños y sextuplicó a la observada en personas de 15-64 años.

En comparación al periodo 2006-2009 en la misma región⁽²³⁾, la incidencia global de ENI se redujo un 49%. Los datos muestran un descenso en la incidencia de ENI en todos los grupos etarios, apreciándose una reducción del 70% entre los niños, del 51% en personas de 15-64 años y del 39% en personas >65 años⁽²³⁾. A destacar, sin embargo, que la letalidad apenas se ha modificado en estos años⁽²³⁾.

La importante reducción en el número de casos de ENI pediátricos refleja el impacto de la introducción sucesiva de la VNC7/VNC13 en la población infantil^(17,18), a pesar de alcanzarse sólo coberturas intermedias puesto que la vacuna no era entonces financiada públicamente para todos los niños en Cataluña⁽²⁴⁾. Por otra parte, considerando que la cobertura de vacunación en adultos con la vacuna

polisacárida 23-valente apenas ha variado en la última década (alrededor del 55-60%) y que el uso de la VNC13 es muy bajo en adultos (menor al 1%)⁽¹⁹⁾, nuestros resultados sugieren también la existencia de un cierto efecto indirecto de la vacunación infantil en las reducciones de incidencia observadas en adultos⁽²⁵⁻²⁶⁾.

Resaltamos que entre las personas >65 años la cobertura de serotipos causantes de ENI fue más del doble para la vacuna 23-valente que para la VNC13. Este resultado fue a expensas de la notable incidencia de infecciones por los serotipos 8, 12F y 22F (no contenidos en la VNC13 pero sí en la VNP23), lo cual debería ser tenido en cuenta para priorizar el uso de una u otra vacuna en estos pacientes (actualmente en el centro del debate sobre si extender o no el uso de la VNC13 en adultos)^(13,27). En este sentido, un estudio que evaluó la prevalencia de serotipos causantes de ENI en adultos de seis países ya reportó un incremento en el diferencial de cobertura serotípica entre la VNC13 y la VNP23 en los últimos años⁽²⁸⁾, y similar tendencia ha sido también observada en nuestra región (donde la proporción de casos de ENI causados por serotipos incluidos en la VNC13 y la VNP23 alcanzaban un 73% y un 80%, respectivamente, en 2006-2009)⁽²⁹⁾.

Como principales fortalezas del presente estudio señalamos su diseño poblacional (englobando tres comarcas en la región de Tarragona) y resaltamos el hecho de que la metodología empleada fue similar a la utilizada previamente en 2006-2009 (lo cual facilita la comparabilidad de los resultados)⁽²³⁾. Como limitación, el estudio está realizado en un área geográfica relativamente pequeña, lo cual limita la generalización de sus resultados. Resaltamos, no obstante, que nuestros resultados son concordantes con los últimos datos reportados por el Sistema de Notificación Microbiológica de Cataluña (que estimó una incidencia global de ENI de 12,3 episodios por 100.000 habitantes/año durante 2012-2014)⁽³⁰⁾.

En conclusión, en los primeros años tras la introducción de las nuevas vacunas conjugadas, la incidencia y letalidad de la ENI en la región de Tarragona puede calificarse como intermedia-baja, destacando que las personas >65 años soportaron la mayor carga de la enfermedad (con un 50% de todos los casos) y que la cobertura serotípica fue casi doble para la vacuna 23-valente que para la 13-valente. Futuros estudios deberán evaluar posibles efectos directos/indirectos que pudieran producirse a partir de 2016 (año en el que se incorporó la vacunación infantil universal con VNC13 al calendario de vacunaciones infantiles sistemáticas en Cataluña)⁽²⁴⁾.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al personal del Laboratorio Nacional de Referencia de Neumococcus del Instituto de Salud Carlos III (Majadahonda, Madrid) que realizaron el serotipaje de las muestras.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lynch JP, Zhanel GG. Streptococcus pneumoniae: epidemiology and risk factors, evolution of antimicrobial resistance, and impact of vaccines. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2010; 16: 217-225.
2. Harboe ZB, Benfield TL, Valentiner-Branth P, Hjuler T, Lambertsen L, Kalsoft M et al. Temporal trends in invasive pneumococcal disease and pneumococcal serotypes over 7 decades. *Clin Infect Dis.* 2010; 50: 329-37.
3. Hausdorff WP, Feikin DR, Klugman KP. Epidemiological differences among pneumococcal serotypes. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 83-93.
4. Fedson DS, Musher DM. Pneumococcal polysaccharide vaccine. En: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*. 4th ed. Philadelphia: Saunders, 2003; 529-88.
5. Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR, et al. The Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 187-95.
6. 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: 1737-46.

7. Centers for Disease Control and Prevention. Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease, United States, 1998-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005; 54: 893-7.
8. Singleton RJ, Hennessy TW, Bulkow LR, Hammit LL, Zulz T, Hurlburt DA et al. Invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes among Alaska native children with high levels of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine coverage. *JAMA* 2007; 297:1784-92.
9. Muñoz-Almagro C, Jordan I, Gene A, Latorre C, Garcia-Garcia JJ, Pallares R. Emergence of invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes in the era of 7-valent conjugate vaccine. *Clin Infect Dis*. 2008; 46:174-82.
10. Croxtall JD, Keating GM. Pneumococcal polysaccharide protein D-conjugate vaccine (Synflorix; PHiD-CV). *Paediatr Drugs*. 2009;11:349-57.
11. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Prevention of pneumococcal disease among infants and children—use of 13 valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *MMWR Recommendations* 2010; Reports 59(RR11), 1-18.
12. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012; 61:816-9.
13. Campins Martí M. Vacunas antineumocócicas. Nuevas vacunas conjugadas para el adulto. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33: 617-24.
14. Picazo J, Ruiz-Contreras J, Casado-Flores J, Giangaspro E, Del Castillo F, Hernández-Sampelayo T, et al. Relationship between serotypes, age, and clinical presentation of invasive pneumococcal disease in Madrid, Spain, after introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine into the vaccination calendar. *Clin Vaccine Immunol* 2011; 18: 89-94.
15. 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; 63:151-62.
16. Ardanuy C, Marimón JM, Calatayud L, Giménez M, Alonso M, Grau I et al. Epidemiology of invasive pneumococcal disease in older people in Spain (2007-2009): implications for future vaccination strategies. *PLoS One* 2012; 7:e43619.
17. Salleras L, Domínguez A, Ciruela P, Izquierdo C, Borrás E; Grupo de Trabajo del Sistema de Notificación Microbiológica de Cataluña. Impacto de la vacuna neumocócica conjugada heptavalente en una población con valores bajos-intermedios de vacunación. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009; 27: 275-7.
18. Guevara M, Ezpeleta C, Gil-Setas A, Torroba L, Beristain X, Aguinaga A et al. Reduced incidence of invasive pneumococcal disease after introduction of the 13-valent conjugate vaccine in Navarre, Spain, 2001-2013. *Vaccine* 2014; 32: 2553-62.
19. Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O, Hospital I, de Diego C, Satué E, Bladé J, et al. Pneumococcal vaccination coverages among low-, intermediate-, and high-risk adults in Catalonia. *Hum Vaccin Immunother*.2016;12:2953-2958.
20. González R, Armadans L, Martínez X, Moraga F, Campins M. Cobertura de vacunación antineumocócica en niños con condiciones de riesgo en Cataluña. [in Spanish]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015; 33: 597-602.
21. IDESCAT. Web de l'estadística oficial de Catalunya. Disponible en: <http://www.idescat.cat>. [consultado el 20.11.2017].
22. 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: 1012-20.
23. Vila-Córcoles A, Salsench-Serrano E, Ochoa-Gondar O, Aguirre-Chavarría C, Utrera-Aponte J, Guzmán-Ávalos J. Incidencia y letalidad de infecciones neumocócicas invasivas en la región de Tarragona, 2006-2009. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015; 33:186-9.
24. Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones. Revisión del Calendario de Vacunación. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2016. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Revision_CalendarioVacunacion.pdf. [Consultado el 11 de octubre de 2017]
25. Càmara J, Marimón JM, Cercenado E, Larrosa N, Quesada MD, Fontanals D, et al. Decrease of invasive pneumococcal disease (IPD) in adults after introduction of pneumococcal 13-valent conjugate vaccine in Spain. *PLoS One* 2017; 12(4):e0175224.
26. Tsaban G, Ben-Shimol S. Indirect (herd) protection, following pneumococcal conjugated vaccines introduction: A systematic review of the literature. *Vaccine*. 2017; 35:2882-2891.
27. González-Romo F, Picazo JJ, García Rojas A, Labrador Horrillo M, Barrios V, Magro MC, et al. Consenso

sobre la vacunación anti-neumocócica en el adulto por riesgo de edad y patología de base. Actualización 2017. *Rev Esp Quimioter.* 2017;30:142-168.

28. Grabenstein JD, Weber DJ. Pneumococcal serotype diversity among adults in various countries, influenced by pediatric pneumococcal vaccination uptake. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 854-64.

29. Ochoa-Gondar O, Gómez-Bertomeu F, Vila-Córcoles A, Raga X, Aguirre C, Utrera J, et al. Prevalencia de serotipos causantes de enfermedad neumocócica

invasiva en el área de Tarragona, 2006-2009: cobertura de serotipos para las distintas formulaciones de vacuna antineumocócica. *Rev Esp Quimioter* 2015; 28:29-35.

30. Ciruela P, Izquierdo C, Broner S, Hernández S, Muñoz-Almagro C, Pallarés R et al. Sistema de notificació microbiològica de Catalunya. Epidemiologia de la malaltia pneumocòccica invasiva a Catalunya. Informe 2012-2014. Disponible en: <https://scientiasalut.gencat.cat/handle/11351/1954> [consultado el 2.12.2017]