

**NUEVAS VACUNAS
ANTINEUMOCÓCICAS CONJUGADAS
GRUPO DE TRABAJO DE NEUMOCOCO 2009**

4 febrero 2010



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE SANIDAD
Y POLÍTICA SOCIAL

GRUPO DE TRABAJO DE NEUMOCOCO 2009

Isabel Pachón del Amo

Aurora Limia Sánchez

Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias
Sanitarias (CCAES). Ministerio de Sanidad y Política
Social.

José Antonio Navarro Alonso

Jaime Jesús Pérez Martín

Región de Murcia

Amparo Torrecilla Rojas

Fermin García Rodríguez

Junta de Andalucía

Eliseo Pastor Villalba

Generalidad Valenciana

Amós García Rojas

Gobierno de Canarias

Luis Urbiztondo Perdices

Generalidad de Cataluña

Elena Rego Romero

Junta de Galicia

Aurelio Barricarte Gurea

Gobierno Foral de Navarra

Francisco Salmerón García

Susana López Hernández

Agencia Española de Medicamentos y Productos
Sanitarios (AEMPS). Ministerio de Sanidad y Política
Social.

Rosa Cano Portero

Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud
Carlos III. Ministerio de Ciencia e Innovación

El documento ha sido revisado y aprobado por los miembros de la Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones de las Comunidades Autónomas el 4 de febrero de 2010

Fermín García Rodríguez (JUNTA DE ANDALUCIA).

Manuel Méndez Díaz (DIPUTACIÓN GENERAL DE
ARAGÓN).

Ismael Huerta González (PRINCIPADO DE ASTURIAS).

Maria Teresa Barge Franco (COMUNIDAD AUTÓNOMA Y
GOBIERNO DE LAS ISLAS BALEARES).

Amós José García Rojas (GOBIERNO DE CANARIAS).

Álvaro González de Aledo Linos (DIPUTACIÓN
REGIONAL DE CANTABRIA).

M^a Jesús Rodríguez Recio (JUNTA DE CASTILLA Y LEÓN).

Arturo Caballero Carmona (JUNTA DE COMUNIDADES DE
CASTILLA-LA MANCHA).

M^a del Carmen Cabezas Peña (GENERALIDAD DE
CATALUÑA).

José Antonio Lluch Rodrigo (GENERALIDAD
VALENCIANA).

Eulalio Ruiz Muñoz (JUNTA DE EXTREMADURA).

José Antonio Taboada Rodríguez (JUNTA DE GALICIA).

Dolores Barranco Ordóñez (COMUNIDAD DE MADRID).

José Antonio Navarro Alonso (REGIÓN DE MURCIA).

Aurelio Barricarte Gurea (GOBIERNO FORAL DE
NAVARRA).

José M^a Arteagoitia Axpe (GOBIERNO VASCO).

Milagros Perucha González (COMUNIDAD AUTÓNOMA DE
LA RIOJA).

Francisco Javier Carrillo de Albornoz Piquer (CIUDAD
DE CEUTA).

José Ruiz Olivares (CIUDAD DE MELILLA).

ÍNDICE

	<u>Pág</u>
Glosario de términos más utilizados	4
1. Introducción	
1.1. Cuadros clínicos, patogenia y distribución de serotipos	5
1.2. Historia de las vacunas antineumocócicas: polisacáridas simples y conjugadas	6
1.3. Situación de la vacunación en la infancia en algunos países y en España	6
2. Impacto de la inclusión de la vacuna heptavalente en la evolución del patrón epidemiológico de la enfermedad neumocócica invasora en países de nuestro entorno: protección directa e inmunidad comunitaria	9
3. Epidemiología de la enfermedad neumocócica invasora en España 2000-2008. Experiencia en varias CCAA.	
3.1. Situación actual de la vigilancia de la enfermedad neumocócica invasora	18
3.2. Vigilancia de meningitis por <i>S. pneumoniae</i> . Información sobre casos notificados a la RENAVE	18
3.3. Vigilancia de la meningitis por <i>S. pneumoniae</i> en Andalucía. Años 2000 a 2008	26
3.4. Enfermedad neumocócica invasora en Castilla y León. Años 2007 y 2008	29
3.5. Enfermedad neumocócica invasora en Cataluña 2001-2008	33
3.6. Vigilancia de la enfermedad neumocócica invasora en la Comunidad Valenciana. Año 2008	39
3.7. Vigilancia de la enfermedad neumocócica invasora en la Comunidad de Madrid. Años 1998-2008	44
3.8. Enfermedad neumocócica invasora en Navarra. Años 2001 a 2007	54
3.9. Datos del Laboratorio de Referencia del CNM. Instituto de Salud Carlos III. Madrid	59
3.10. Conclusiones de la epidemiología de ENI en España	64
4. Nuevas vacunas antineumocócicas conjugadas	
4.1. Parámetros subrogados de protección	66
4.2. Synflorix® (PnC10)	68
4.3. Prevenar 13® (PnC13)	71
5. Revisión de los estudios de análisis coste-efectividad (CE)	74
6. Conclusiones y recomendaciones	84
7. Bibliografía	87

GLOSARIO DE TÉRMINOS MÁS UTILIZADOS

AVAC	Años de vida ajustados por calidad
AVAD	Años de vida ajustados por discapacidad
AVG	Años de vida ganados
EMA	Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos
ECDC	Centro Europeo para el Control de Enfermedades
EEUU	Estados Unidos
CNE	Centro Nacional de Epidemiología
CNM	Centro Nacional de Microbiología
CA	Comunidad Autónoma
CB	Coste-beneficio
CE	Coste-efectividad
CCAA	Comunidades Autónomas
CMBD	Conjunto Mínimo Básico de Datos de Altas Hospitalarias
EDO	Enfermedad de declaración obligatoria
ENI	Enfermedad neumocócica invasora
GMCS	Media geométrica de las concentraciones de anticuerpos
GMTs	Media geométrica de los títulos de anticuerpos
OMS	Organización Mundial de la Salud
OMA	Otitis Media Aguda
OPA	Actividad opsonofagocítica
RENAVE	Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica
UE	Unión Europea
PnC11	Vacuna antineumocócica conjugada de once valencias
PnC13	Vacuna antineumocócica conjugada de trece valencias (Prevenar 13®)
PnC10	Vacuna antineumocócica conjugada decavalente (Synflorix®)
PnC7	Vacuna antineumocócica conjugada heptavalente (Prevenar®)

1. INTRODUCCIÓN

Autores: José A. Navarro, Amparo Torrecilla, Jaime J. Pérez, Luís Urbiztondo, Amós García, Elena Rego, Aurelio Barricarte, Eliseo Pastor

Coordinador: José A. Navarro

1.1. Cuadros clínicos, patogenia y distribución de serotipos

Streptococcus pneumoniae es un diplococo encapsulado Gram positivo cuyo único reservorio natural es la nasofaringe humana, desde donde se transmite a otros individuos mediante gotas respiratorias. En la mayoría de los casos los neumococos se transportan en la mucosa del aparato respiratorio superior sin síntomas aparentes, aunque en una pequeña proporción de ocasiones provoca enfermedad. El estado de portador nasofaríngeo del neumococo es, por tanto, un hecho central en su transmisión.

La diseminación local desde la nasofaringe o su paso al torrente sanguíneo puede provocar cuadros clínicos circunscritos a la zona o sistémicos. Es el responsable de patologías comunes locales en los niños, otitis y sinusitis, y de patologías sistémicas menos frecuentes, pero más graves, en la primera infancia y particularmente en la senectud, del tipo de enfermedad invasora (septicemia, meningitis, neumonías bacteriémicas e infecciones osteoarticulares), neumonías no bacteriémicas y derrames pleurales parapneumónicos. Uno de los cuadros clínicos más frecuentes causados por *S pneumoniae* es el de la bacteriemia oculta o sin foco en el que el hallazgo del germen en hemocultivo no conlleva, en general, complicaciones de importancia.

La cápsula bacteriana es el factor más importante de virulencia, aunque no el único, de *S pneumoniae*, ya que la protege de la fagocitosis mediada por anticuerpos y complemento. Es la distinta composición química y el tamaño molecular de esta cápsula la que permite la clasificación en serogrupos y en serotipos. Varía la virulencia entre ellos y la capacidad para provocar respuesta inmune con producción de anticuerpos. Actualmente, y tras el reconocimiento del serotipo 6C, se conocen 48 serogrupos que comprenden 91 serotipos¹.

La distribución de serotipos en el mundo no es uniforme, al igual que tampoco lo es la distribución por edades o por síndromes clínicos. Incluso los serotipos circulantes pueden experimentar variaciones temporales en una misma área geográfica. Se estima que de 7 a 11 serotipos son los responsables de más del 80% de la enfermedad invasora en menores de 5 años de edad y en todo el mundo^{2,3}.

A nivel mundial y en la nasofaringe de niños predominan los serotipos 3, 6B, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F, siendo muy infrecuente el aislamiento del tipo 1, 5 y 46, mientras que en la enfermedad invasora infantil predominaban hasta la introducción de la vacuna antineumocócica conjugada heptavalente, PnC7, los serotipos de la vacuna heptavalente más el 1, 3, 5, 7Fy 19A. A medida que aumenta la edad cambian también los serotipos causantes de la enfermedad invasora, predominando el 1, el 3 y el 5 en los aislamientos en niños de 2 a 5 años^{4,5}.

Los cuadros neumónicos infantiles se asocian más comúnmente con los serotipos 1 y 3³ y los tipos 19F, 23F, 14 y 6B con las otitis medias agudas infantiles⁶. Algunos serotipos se han asociado con un mayor riesgo de padecer patologías más graves o letales en la infancia, como el 7F, el 23F y el 3⁷.

Aunque no muy frecuentes, se han descrito brotes de neumonía en escolares por el serotipo 1⁸ y de enfermedad invasora por el serotipo 5 en población adulta desfavorecida⁹.

1.2. Historia de las vacunas antineumocócicas: polisacáridas simples y conjugadas

Las primeras vacunas antineumocócicas eran vacunas de célula entera inactivadas con formalina o calor se ensayaron en 1911 cuando todavía se desconocía la importancia de la inmunidad específica de tipo. Una vez que se fue conociendo la importancia de los anticuerpos frente a la capsula bacteriana surgieron las primeras vacunas polisacáridas, siendo en el año 1946 cuando salieron al mercado dos vacunas hexavalentes. En pocos años pasaron al olvido tras el descubrimiento y la amplia disponibilidad de la penicilina. Tras la demostración de la eficacia en mineros surafricanos, se comercializó en los Estados Unidos la primera vacuna polisacárida en 1977 que contenía 14 serotipos. Seis años más tarde salió al mercado la segunda generación que contenía 23 serotipos, PnPS23¹⁰.

Al ser vacunas polisacáridas simples estimulan el sistema inmune T independiente por lo que no son inmunógenas en niños pequeños y no generan respuestas mucosas, o son muy débiles, ni memoria inmunológica. La respuesta humoral es fundamentalmente de IgG2, IgA e IgM. Las respuestas de los anticuerpos funcionales suelen ser menores en ancianos que en jóvenes. Adicionalmente ciertos trabajos apuntan a una hiporrespuesta inmunológica tras dosis repetidas de esta vacuna¹¹.

A pesar de multitud de estudios realizados con esta vacuna en las últimas décadas, y de estar incluida en los calendarios de vacunación del adulto de la mayoría de los países occidentales, está poco definida su eficacia y efectividad en niños y en adultos^{12,13,14}. Esta escasez de información es debida a la relativamente baja frecuencia de la enfermedad neumocócica invasora (ENI), a la ausencia de criterios diagnósticos precisos para la neumonía y a las imperfecciones metodológicas de muchos ensayos clínicos publicados.

En definitiva, los resultados de los ensayos clínicos y los de los meta-análisis son consistentes con que la vacuna polisacárida simple protege frente a la enfermedad invasora y a la neumonía de todas las causas en adultos jóvenes sanos y en menor medida en ancianos frente a enfermedad invasora. Los ensayos clínicos no han podido demostrar eficacia frente a ENI o neumonía de todas las causas en individuos inmunodeprimidos, y muchos estudios observacionales sugieren una efectividad del 50%-80% frente a ENI en adultos sanos².

Siendo evidente la necesidad de disponer de vacunas más inmunógenas para la prevención de infecciones neumocócicas en niños y en pacientes de alto riesgo, y siguiendo los principios de la conjugación de un polisacárido a una proteína para derivar la respuesta inmune a una T dependiente, aparecieron a finales del pasado siglo en el mercado mundial las vacunas conjugadas. En 2001 se autorizó en la UE la vacuna PnC7 que incluye siete serotipos: 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F, con 2 µg de sacárido para todos los serotipos, excepto para el 6B que lleva 4 µg, conjugados individualmente de modo covalente con la toxina diftérica atóxica CRM₁₉₇ como transportador proteico.

En los últimos años se han ensayado vacunas con 9 y 11 serotipos que no han llegado a completar su desarrollo clínico. A mediados del año 2009 se ha comercializado en España la vacuna decavalente y la vacuna de 13 serotipos se comercializará en breve.

Es importante destacar que la pertenencia a un mismo serogrupo no garantiza protección clínica frente a los serotipos integrantes del mismo. Varios estudios clínicos y de laboratorio han mostrado que la vacuna PnC7 no genera inmunidad o no proporciona protección cruzada frente al serotipo 19A mientras que la mayoría sí ha constatado inmunidad o protección, al menos parcial, frente al 6A^{15,16,17,18}. Hasta la fecha los estudios disponibles sugieren que tampoco proporciona protección frente al 6C¹⁹.

1.3. Situación de la vacunación en la infancia en algunos países y en España

El primer país en introducir la vacuna PnC7 fue los Estados Unidos de Norteamérica en Octubre del año 2000, ya que la vacuna en principio se diseñó para cubrir los serotipos más frecuentemente aislados en ENI de niños pequeños de ese país, que además eran los que presentaban mayores resistencias a antibióticos. Las autoridades sanitarias de Canadá recomendaron su introducción en 2002 aunque su implantación en el país ha sido lenta. Años más tarde la introdujeron Australia (2005) y Nueva Zelanda (2008).

En la UE se autorizó la vacuna en 2001. El primer país en incluirla en su calendario fue Francia en 2003 aunque restringida a niños en riesgo por causas médicas o por condiciones de vida. En 2006 extendieron la recomendación para todos los menores de dos años.

Actualmente, en Europa, tienen introducida la vacuna antineumocócica conjugada heptavalente, de modo universal y financiada total o parcialmente, Bélgica, Chipre, Dinamarca, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, República de Irlanda, Luxemburgo, Holanda, Noruega, Eslovaquia, Suecia, Turquía y Reino Unido^{20,21}. La vacunación financiada para niños en grupos de riesgo está implantada en Austria, Croacia, República Checa, Finlandia, Islandia, Malta, Eslovenia y España. Italia tiene políticas universales o de riesgo y financiación variable según las regiones, mientras que Suiza, aunque la financia completamente, la considera como opcional o complementaria. En Portugal se ha decidido aguardar a la comercialización de las vacunas con mayor número de serotipos para valorar su introducción en el calendario nacional²².

Las pautas de vacunación en los distintos países europeos son de tres tipos^{20,21}: 3 dosis en el primer año (3+0), la anterior más un recuerdo en el segundo año (3+1), o dos en el primero y un booster en el segundo año (2+1). Entre los países que utilizan la pauta 3+1 se encuentran Austria, Croacia, Alemania, Grecia, Luxemburgo, República Checa, Chipre, Malta, Turquía, Eslovenia, España y Holanda, mientras que la pauta 2+1 es la recomendada en Bélgica, Dinamarca, Italia, Francia, Finlandia, Islandia, Eslovaquia, Reino Unido, República de Irlanda, Hungría, Noruega y Suecia. Suiza dispone de la pauta de vacunación 3+1 para niños en riesgo y de la 2+1 para el resto. Los intervalos entre las series primarias son de dos meses en todos los países excepto en Alemania, Luxemburgo y Holanda en los que se separan un mes. La ficha técnica actual aconseja un intervalo de dos meses entre las dosis de las series primarias si se utiliza la pauta 2+1. A este respecto conviene recordar que la ficha técnica de la vacuna PnC7 se modificó por la EMEA en 2008 para permitir el uso de una pauta 2+1 en los programas rutinarios de vacunación en niños²³.

En Australia se recomiendan en niños sanos tres dosis en el primer año en pauta de 2, 4 y 6 meses, sin dosis *booster* en el segundo año, y en Nueva Zelanda se utiliza la pauta de 6 semanas, 3, 5 y 15 meses.

En Canadá algunas regiones utilizan la pauta 3+1 y otras la 2+1, aunque las autoridades sanitarias recomiendan que en niños de alto riesgo se siga manteniendo la primera pauta²⁴.

En 2008 también la habían introducido universalmente Uruguay en América y Kuwait, Qatar y Bahrain en Asia²⁵, mientras que Sudáfrica la ha incluido en su calendario en el primer semestre de 2009. Los Emiratos Arabes Unidos y Corea del Sur tenían coberturas superiores al 50% en 2008 pero aún no disponen de recomendaciones específicas de vacunación universal por parte de las Autoridades Sanitarias²⁶.

En España se introdujo la vacunación para niños comprendidos en grupos de riesgo en el año 2001, aunque en los últimos años ha crecido de una manera importante la prescripción en el sector privado. Las ventas de vacuna PnC7 en las CCAA de Madrid, Cataluña, Galicia, Navarra y País Vasco pasaron de 63.7 dosis/1000 en menores de 5 años en 2001 a

519.3/1000 en el año 2006²⁷. La Comunidad de Madrid la incluyó universalmente en el año 2006 en pauta de 3+1*.

Respecto a los países de baja renta en los que la carga de enfermedad neumocócica es alta, especialmente en forma de neumonía, y en los que además es alta la prevalencia de la infección por VIH, es bastante probable que en los próximos años, y gracias a los fondos aportados por instituciones filantrópicas, la incluyan en sus calendarios, siguiendo las recomendaciones formuladas por la Organización Mundial de la Salud^{2,28}.

El esquema que propone esta Organización es el de 3 dosis en el primer de vida, a las 6, 10 y 14 semanas de vida, sin dosis de recuerdo en el segundo año²⁸, basándose en dos ensayos clínicos llevados a cabo en Sudáfrica²⁹ y en Gambia³⁰.

* Según datos facilitados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios las dosis de vacuna antineumocócica conjugada heptavalente que se han comercializado en España son: 744.630 en 2002, 518.480 en 2003, 852.212 en 2004, 716.614 en 2005, 1.325.798 en 2006, 1.276.783 en 2007, 1.094.064 en 2008 y 305.497 de enero a abril de 2009.

2. IMPACTO DE LA INCLUSIÓN DE VACUNA HEPTAVALENTE EN LA EVOLUCIÓN DEL PATRÓN EPIDEMIOLÓGICO DE LA ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA INVASORA EN PAÍSES DE NUESTRO ENTORNO: PROTECCIÓN DIRECTA E INMUNIDAD COMUNITARIA

Autores: José A. Navarro, Amparo Torrecilla, Jaime J. Pérez, Luís Urbiztondo, Amós García, Elena Rego, Aurelio Barricarte, Eliseo Pastor

Coordinador: José A. Navarro

Aunque se va a analizar la evolución de la enfermedad invasora en varios países tras la introducción de la vacuna neumocócica heptavalente, la revisión se centra especialmente en los Estados Unidos de Norteamérica por ser donde se han publicado mayor número de experiencias.

2.1. Experiencia en Estados Unidos

2.1.1 Enfermedad neumocócica invasora en niños en los Estados Unidos

Las coberturas de vacunación con 3 o más dosis en niños de 19 a 35 meses han ido creciendo en años sucesivos: 40,8% en 2002, 68,1% en 2003, 73,2% en 2004, 82,8% en 2005, 86,9% en 2006 y 90,0% en 2007³¹.

El primer análisis de impacto de la vacuna PnC7 llevado a cabo en los Estados Unidos por los *Centers for Disease Control and Prevention* se remonta al año 2005 en el que analizaron los cambios ocurridos entre 1998-1999 y 2003 en estados y condados seleccionados tras el análisis de los datos obtenidos por el sistema poblacional de vigilancia epidemiológica "Active Bacterial Core surveillance, ABC's"³². El impacto de la vacunación lo evaluaron de tres maneras: a) cambios en la incidencia de ENI entre 1998-1999 y 2001-2003, b) número proyectado de casos de ENI por serotipos vacunales directamente evitados en 2003, y c) número proyectado de casos de ENI por serotipos vacunales indirectamente evitados en 2003 en todas las edades. Es de resaltar que en las ENI se incluyen las bacteriemias ocultas.

La incidencia de enfermedad invasora por serotipos vacunales entre ambos periodos en menores de 5 años descendió de 80,0/100.000 a 4,6/100.000 (-94%), mientras que la causada por todos los serotipos pasó de 96,7/100.000 en la era prevacunal a 23,9/100.000 en 2003 (-75%).

En los mayores de 5 años la enfermedad por vacunales descendió un 62% siendo el grupo de mayores de 65 años donde el descenso fue más acusado al pasar de 33,6/100.000 en 1998-1999 a 11,9/100.000 en 2003 (-64.6%). También descendió la ENI, independientemente del serotipo, un 29% con la mayor reducción observada en los mayores de 65 años al pasar de 60,1/100.000 a 41,7/100.000 en 2003 (-30.6%). Por el contrario, aumentó la incidencia de enfermedad invasora por los 16 serotipos incluidos en la vacuna PnPS23 pero no en la vacuna PnC7 en un 11% entre 1998-99 y 2003.

Al analizar la proyección de los 29.599 casos evitados de ENI por serotipos vacunales en todas las edades entre ambos periodos, se observó que la mayoría de los casos prevenidos (69%) lo fueron mediante efectos indirectos de la vacuna (20.459 casos evitados por efectos indirectos en todas las edades y 9.140 casos por efectos directos en niños menores de 5 años). Por otra parte, los casos estimados de enfermedad por serotipos no vacunales aumentaron en 4.721 casos en 2003 comparados con los estimados para 1998-99. Este incremento se observó en los menores de 5 y en los mayores de 40 años. En definitiva, en 2003 se evitaron 24.878 casos netos de ENI.

El segundo análisis de este tipo comparó los resultados entre 1998-99 y 2005 en ocho Estados utilizando también datos del sistema ABC's³³. Aunque las ENI causadas por serotipos vacunales disminuyó hasta 2005, la incidencia global de ENI comenzó a aumentar en 2002 debido principalmente al aumento de la enfermedad invasora causada por el serotipo no vacunal 19A. En menores de 5 años la incidencia global pasó de 98,7/100.000 en 1998-99 a 23,4/100.000 en 2005 (-76,3%), con el mayor descenso en los de 1 año (-82%). La incidencia por serotipos vacunales descendió significativamente en todos los menores de 5 años y principalmente en menores de 1 año. Entre los casos producidos por serotipos no vacunales la incidencia aumentó significativamente entre niños menores de 1 año (40%) y en los de 4 años (137%), correspondiendo el mayor incremento a los primeros. Entre estos serotipos destacó el 19A cuya incidencia en menores de 5 años ascendió de 2,6/100.000 en 1998-99 a 9,3/100.000 en 2005. En este último año el 40% de las ENI en menores de 5 años fueron originadas por el serotipo 19A. Se estimó que en 2005 se evitaron 14.200 casos de ENI por serotipos vacunales en menores de 5 años, comparados con 1998-99, de los que de 11.000 (cobertura ≥ 3 dosis) a 13.000 (cobertura ≥ 1 dosis) fueron evitados directamente por la vacuna y de 1.200 a 3.200 lo fueron por la inmunidad indirecta. También se estimó en 1.200 los casos adicionales en 2005 provocados por serotipos no vacunales, de manera que los casos de ENI netos evitados por la vacunación en menores de 5 años se estimaron en 13.000. En total, en el período 2001-2005 se estimaron en 62.000 los casos de ENI prevenidos en menores de 5 años, 59% por los efectos directos de la vacuna y el resto por la inmunidad indirecta.

La aparición del serotipo 19A como causante de ENI ha sido especialmente llamativa en niños nativos de Alaska en donde en 2003 y en 2006 las coberturas con al menos 3 dosis de PnC7 en niños de 19 a 35 meses fueron del 88% y del 96%, respectivamente³⁴. En los tres primeros años tras la introducción de la vacuna descendió significativamente la ENI global en nativos menores de dos años (-67%), pero entre 2001-2003 y 2004-2006 aumentó un 82%. Globalmente, entre 1995-2000 y 2004-2006 los casos de enfermedad invasora en población nativa menor de 2 años descendieron significativamente un 39%. Desde 2004 la tasa de ENI por serotipos no vacunales en ese grupo de edad aumentó significativamente un 140% comparada con periodos prevacunales; sin embargo, este incremento no se observó en menores de 2 años no nativos en los que la ENI, independientemente del serotipo, descendió un 68% entre 1995-2000 y 2004-2006. El serotipo 19A contabilizó el 28.3% de las enfermedades invasoras en menores de dos años en el periodo 2004-2006.

La incidencia de ENI por este serotipo en los Estados Unidos aumentó globalmente un 330% entre los años 2000 y 2005, y supuso el 36% de todos los aislamientos en menores de 2 años en 2005 frente al periodo 1998-99 que fue del 2,5%³⁵.

2.1.2. Enfermedad neumocócica invasora en adultos en los Estados Unidos (inmunidad comunitaria)

Aunque ya anteriormente se han expuesto algunos datos del efecto indirecto de la vacuna PnC7 en varios grupos etarios, se dispone de evaluaciones específicas en adultos y ancianos.

En lo concerniente a la inmunidad indirecta en mayores de 65 años, y según datos del sistema ABC's, al comparar los periodos 1998-99 y 2004, las tasas de ENI para todos los serotipos disminuyeron significativamente de 61,5/100.000 a 38,0/100.000, al igual que para los incluidos en la vacuna PnC7 que descendieron de 34,5/100.000 a 8,2/100.000 y para los incluidos en la vacuna PnPS23 que pasaron de 51,7/100.000 a 26,9/100.000. No obstante, aumentó significativamente entre ambos periodos la incidencia de enfermedad invasora causada por los serotipos 15, 16F, 19A, 23A, 33 F y 35^{15,36}.

Con datos del mismo sistema y en un estudio observacional³⁷ se comparó la incidencia de enfermedad invasora entre 1998-99 y 2002-2003 en personas mayores de 50 años. Se constató que la misma, para todos los serotipos, disminuyó significativamente, desde 40,8 casos por 100.000 en 1998-1999 hasta 29,4 en 2002-2003 (-28%). La incidencia de ENI causada por serotipos vacunales también descendió significativamente, pasando de 22,4/100.000 a 10,2 casos/100.000 (-55%). No experimentó cambios la incidencia de enfermedad invasora causada por los serotipos de la vacuna PnPS23, aunque sí aumentó significativamente la causada por serotipos no incluidos en ninguna de las dos vacunas que pasó de 6,0/100.000 a 6,8 casos/100.000 (13%). Al analizar por cuadros sindrómicos descendió significativamente la incidencia de meningitis por serotipos vacunales (-38%), pero aumentó también de un modo significativo (131%) la causada por los no incluidos en ninguna de las dos vacunas por lo que la incidencia por todos los serotipos neumocócicos se mantuvo similar entre 1998-1999 y 2002-2003. La neumonía invasora por todos los serotipos neumocócicos disminuyó significativamente entre ambos periodos (-20%) pasando la incidencia de 28,5/100.000 a 22,8/100.000. También disminuyó significativamente la causada por serotipos vacunales (-48%) de 15,9/100.000 a 8,3/100.000, aumentando un 11% la causada por tipos incluidos sólo en la vacuna PnPS23 (8,9/100.000 a 9,9/100.000) y un 26% la de los serotipos no incluidos en ninguna de las dos vacunas disponibles (3,7/100.000 a 4,7/100.000), ambas de un modo significativo.

En el mismo estudio y al estudiar las condiciones comórbidas de los casos de enfermedad invasora, aumentó significativamente la proporción de casos en pacientes con infección por VIH pasando de 1,7% a 5,6%.

2.1.3. Incidencia de enfermedad invasora en menores de 2 meses en los Estados Unidos (inmunidad comunitaria)

En un estudio prospectivo de vigilancia activa basada en el laboratorio llevado a cabo en 8 Estados con programa ABC's, la incidencia de enfermedad invasora en menores de dos meses entre el periodo prevacunal (1997-2000) y postvacunal (2001-2004) disminuyó significativamente pasando del 7,3/100.000 nacidos vivos al 4,2/100.000, a expensas fundamentalmente de la población negra³⁸.

2.1.4. Incidencia de meningitis en los Estados Unidos

Se ha evaluado también la evolución de la meningitis neumocócica en los Estados Unidos comparando su situación entre 1998-99 y 2005 utilizando datos del ABC's³⁹. Al tratarse de un estudio ecológico no puede establecerse una relación causal definitiva entre los hallazgos y el uso de la vacuna. La incidencia global disminuyó significativamente desde 1,13 a 0,79 casos por 100.000 entre los periodos 1998-99 y 2004-05 (-30.1%). En el grupo de menores de 2 años y en el de los mayores de 65 años disminuyó un 64,0% y un 54,0%, respectivamente. Al analizar por serotipos incluidos en la vacuna PnC7, disminuyó significativamente para todas las edades un 73,3%, pasando de 0,66 a 0,18 casos por 100.000. Los mayores descensos correspondieron a los menores de 2 años (-92,8%) y a los 2 a 4 años (-84,7%). No obstante, la tasa de meningitis para todas las edades y por serotipos no vacunales entre ambos periodos aumentó significativamente un 60,5%. Este incremento fue mayor en los menores de 2 años (275%), en los de 40 a 64 años (68,1%) y en los de 2 a 4 años. La proporción de meningitis causada por los serotipos no vacunales 11A, 16F, 19A, 22F y 35B aumentó significativamente entre ambos periodos para todas las edades, siendo este incremento particularmente importante para los serotipos 19A y 22F.

2.1.5. Incidencia de neumonía infantil en los Estados Unidos

Las hospitalizaciones por neumonía en menores de 5 años en los Estados Unidos también han sido objeto de evaluación a lo largo del periodo 1997-2006⁴⁰. Se observó que las tasas de ingresos por neumonía por todas las causas y por 1.000 niños menores de 2 años en 2005 se cifraban en el 9,1 y en el 8,1 en 2006, mientras que en 1997-1999 eran de 12,5, lo que supone que las tasas de éstas en ese grupo de edad en 2005 y 2006 fueron un 27% y un 35% significativamente menores que las de 1997-99, respectivamente. En menores de 2 años la tasa de reducción para el año 2006 supuso 36.300 menos hospitalizaciones estimadas por neumonía al comparar con la media de hospitalizaciones de 1997-1999.

En niños de 2 a 4 años no se modificaron significativamente durante los años estudiados las tasas de ingresos por neumonía por todas las causas.

2.2. Impacto de la vacunación infantil en otros países

Se dispone también de datos de evaluación de Francia donde en 2003 se incluyó la vacunación para los menores de dos años con condiciones médicas o sociales de riesgo (niños en guarderías donde convivan con al menos otros dos niños durante más de 4 horas por semana, niños de familias con más de dos niños o niños que han sido alimentados al pecho durante menos de dos meses). El porcentaje estimado de niños en esa situación ascendía al 79%-89% de la población menor de dos años⁴¹. Ya en 2006 se extendió la recomendación de vacunación para toda la población mencionada. Se analizó el periodo 2001-02 y 2006 con unas coberturas para tres dosis en menores de 2 años estimadas del 27% en menores de 6 meses en 2004 y del 44% en niños de 6 a 12 meses en 2006.

En menores de 2 años y entre ambos periodos descendió la enfermedad invasora por serotipos vacunales (-71%) aunque aumentó la debida a serotipos no vacunales (85%). Por cuadros clínicos, y para todos los serotipos, descendieron significativamente la meningitis (-25%) pasando la incidencia de 8,0/100.000 a 6,0/100.000 y la bacteriemia (-20%) que pasó de 21,8/100.000 a 17,5/100.000. Las incidencias de meningitis y bacteriemia causadas por serotipos vacunales descendieron significativamente un 81% (de 5,6/100.000 a 1,0/100.000) y un 64% (de 14,8/100.000 a 5,3/100.000), respectivamente. Por otra parte aumentaron, también significativamente, un 102% (2,4/100.000 a 4,9/100.000) y un 74% (de 7,0/100.000 a 12,2/100.000) la meningitis y la bacteriemia, respectivamente, por serotipos no vacunales. En 2006, los serotipos 19A y 7F fueron los responsables del 37% de ambas patologías. Entre ambos periodos la proporción de aislamientos del serotipo 19A pasó del 8% al 19% en el caso de las meningitis y del 11% al 27% en el de las bacteriemias.

En el mismo periodo la incidencia de bacteriemias neumocócicas, independientemente del serotipo, aumentó significativamente, en los niños de 2 a 15 años (de 2,7/100.000 a 3,3/100.000), en los adultos de 16 a 64 años (de 4,9/100.000 a 5,4/100.000) y en mayores de 64 años (de 26,8/100.000 a 29,0/100.000). La incidencia de meningitis en los grupos de edad mencionados no experimentó cambios significativos entre ambos periodos.

Noruega introdujo la vacuna PnC7 en Julio de 2006 en régimen de tres dosis a los 3, 5 y 12 meses de edad con un *catch-up* de todos los nacidos en el primer semestre de ese año^{42,43}. En la etapa prevacunal la vacuna heptavalente cubría el 72,7% de todos los neumococos aislados en sitios estériles en menores de 5 años. Las coberturas alcanzadas en 2008 mostraban que aproximadamente el 80% de los niños mayores de 13 meses habían recibido tres dosis de vacuna. Los casos notificados de ENI por todos los serotipos en menores de un año pasaron de 68,6/100.000 en 2004-2005 a 22,1/100.000 en 2007, con un descenso más acusado al analizarlo por los serotipos vacunales que pasaron de 40,5/100.000 a 3,4/100.000. A los 1,5 años de introducida en el calendario sistemático la incidencia observada de la ENI en menores de 2 años, comparando las tasas pre y postvacunales, y para los siete serotipos incluidos en la vacuna, descendió un 74% (CI 95%: 57,85). Aún así, aumentaron los aislamientos de serotipos no vacunales en ese grupo de edad, aunque no

significativamente, correspondiendo el ascenso más destacado al serotipo 33F. En el total de edades los no vacunales más comúnmente aislados en el primer semestre de 2008 fueron el 19A, 22F, 33F, 6A y 15. No se observaron fallos de vacunación tras las 2 dosis de las series primarias.

Australia incluyó la vacuna PnC7 universal en los niños nacidos a partir de Enero de 2005 en pauta de 2, 4 y 6 meses⁴⁴. En Enero de 2006 la proporción de niños de 12 meses que habían recibido tres dosis de vacuna era del 84,6%. Al comparar los años 2002 y 2006 observaron un descenso significativo en las tasas de ENI en todos los grupos de edad analizados: 75% en menores de 2 años, 65% en los de 2 a 14, 30% en los de 15 a 49, 20% en los de 50 a 64 años y 30% en los mayores de 65 años.

Las tasas por serotipos vacunales descendieron significativamente entre 2002 y 2006 un 89.6% (de 66,2/100.000 a 6,9/100.000), un 82% (de 7,5/100.000 a 2,1/100.000) y un 46% (de 13,7/100.000 a 7,5) en los menores de 2 años, en los de 2 a 14 y en los mayores de 65 años, respectivamente. Las tasas de ENI causadas por serotipos no vacunales no experimentaron cambios en los menores de 2 años entre ambos periodos. En 2006 el serotipo 6A fue el más comúnmente aislado en los menores de 5 años.

Los datos del impacto de la vacunación en el Reino Unido son todavía muy limitados, aunque los referidos a la efectividad provisional de la vacuna se tratan en detalle más adelante. Desde la introducción de la vacuna en Septiembre de 2006 hasta Enero de 2008, se constató evidencia de inmunidad comunitaria en mayores de 65 años con un descenso de ENI por serotipos vacunales del 40%, aunque al haber aumentado más de lo esperado la incidencia por serotipos no vacunales en todos los grupos de edad, solamente se demostró descenso en la enfermedad invasora global en los menores de 5 años⁴⁵.

Alemania ha publicado recientemente⁴⁶ datos de incidencia de enfermedad invasora en niños. Desde el 1 de Julio de 2006 se recomendó la introducción en calendario de la vacuna PnC7 en régimen de 2, 4, 6 y 11-14 meses con un *catch-up* para todos los menores de 23 meses. En 2007 no más del 80% de los recién nacidos habían recibido la pauta completa de vacunación. Utilizando un sistema activo de vigilancia la incidencia de ENI por todos los serotipos en menores de 15 años entre 1997-2003 y 2007-2008 descendió significativamente de 3,3/100.000 a 1,8/100.000. Esta reducción no fue homogénea por grupos de edad. En el grupo de 0 a 1 año la incidencia pasó de 16,7/100.000 a 7,4/100.000, de 4,4/100.000 a 3,1/100.000 en los de 2 a 4 años y de 0,9/100.000 a 0,7/100.000 en los de 5 a 15 años. Mediante un sistema de captura-recaptura basado en declaraciones de hospitales y de laboratorios, la incidencia estimada por todos los serotipos también descendió significativamente de 4,0/100.000 a 3,2/100.000 en los menores de 15 años, a expensas fundamentalmente de la reducción en los menores de 2 años en los que la incidencia pasó de 20,0/100.000 a 11,0/100.000. En los otros dos grupos de edad aumentó la incidencia pero no significativamente. La incidencia de ENI por serotipos no vacunales permaneció estable.

También Dinamarca, que introdujo la vacuna universal PnC7 en Octubre de 2007, ha presentado resultados de incidencia para el año 2008. A lo largo de ese periodo la incidencia media de enfermedad invasora en niños menores de dos años descendió significativamente de 54/100.000 a 23/100.000⁴⁷.

2.3. Inmunogenicidad y efectividad de distintas pautas de vacunación en la infancia con la vacuna PnC7

En los primeros ensayos clínicos publicados sobre la inmunogenicidad y la eficacia de la vacuna PnC7 se utilizó una pauta similar a la empleada con la vacuna de *Haemophilus*

influenzae tipo b, esto es, de tres dosis en el primer año, con un intervalo de 2 meses entre ellas, más una de recuerdo en el segundo año⁴⁸.

Con posterioridad se han publicado resultados de inmunogenicidad en otros ensayos clínicos con PnC7 utilizando una pauta de 2 dosis en el primer año más un recuerdo en el segundo. Se han utilizado pautas 3, 5, 12 meses en el norte de Europa⁴⁹; 3, 5, 11 meses en Italia⁵⁰; y 2, 4, 12 meses en el Reino Unido⁵¹. Tras la administración de la segunda dosis se observaron títulos de anticuerpos $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ en un elevado porcentaje de los niños vacunados frente a todos los serotipos, excepto frente a 6B y 23F. Tras la administración de la dosis de recuerdo se alcanzan respuestas inmunes similares a las alcanzadas cuando la primovacunación se hace con tres dosis⁵¹. La respuesta inmunológica observada en niños prematuros siguió un patrón similar a la observada en niños a término, pero con título de anticuerpos más baja⁵⁰. En el análisis de la avidéz de los anticuerpos para los serotipos 6B, 14 y 19F, no se observaron diferencias entre los producidos tras la administración de 2 ó 3 dosis en primovacunación ni tampoco entre los anticuerpos producidos tras las series primarias y tras la administración de dosis de recuerdo.

Otro estudio comparó la inmunogenicidad de la pauta 2, 4 y 6 meses frente a la de 4 y 6, ambas con un recuerdo en el segundo año. A los 7 meses se constataron títulos ELISA significativamente menores para los serotipos 6B y 23F en el grupo que recibió 2 dosis en series primarias, mientras que a los 13 meses seguían siendo significativamente menores los títulos para los dos serotipos anteriores y para el 18C⁵².

En cuanto a la comparativa de la efectividad de la vacuna PnC7 con distintas pautas de vacunación, se dispone de datos de los Estados Unidos.

En un estudio de casos y controles se evaluó la efectividad de la vacuna PnC7 con una pauta de 2 ó 3 dosis antes de los 7 meses con un recuerdo a los 12-16 meses respecto a la no vacunación¹⁷. En los receptores de la pauta 2+1 la efectividad frente a la enfermedad invasora en niños de 3 a 59 meses causada por serotipos vacunales llegó al 98% (IC 95%: 75; 100) mientras que con pauta de 3+1 alcanzó el 100% (IC 95%: 94; 100). La efectividad para enfermedad invasora por serotipos vacunales en niños que recibieron una o más dosis de vacuna conjugada osciló entre el 87% para el 19F y el 100% para el 9V. Para el 19A la efectividad fue del 26% (IC 95%: -45; 62) y de -899% (IC 95%: -8302; -19) para el 22F.

En otro estudio de cohortes indirecto se evaluó la efectividad de la vacuna PnC7 frente a enfermedad invasora por serotipos vacunales con una pauta de 3 y de 2 dosis, alcanzando el 76,6% cuando se administraron 3 dosis antes de los 7 meses y con al menos un mes de intervalo entre ellas y el 70,5% cuando se administraron 2 dosis antes de los 5 meses también con al menos un mes de intervalo⁵³.

El Reino Unido introdujo la vacuna PnC7 en Septiembre de 2006 en el calendario rutinario de vacunación con una pauta de 2 dosis en el primer año de vida, a los 2 y 4 meses, y 1 dosis en el segundo año. Además, se realizó un programa de *catch-up* en niños de 2 meses a 2 años entre septiembre de 2006 y marzo de 2007. La cobertura en menores de 12 meses con dos dosis de vacuna ha oscilado en Inglaterra entre 89,1% y 91,1% en el cuarto trimestre de 2007 y el cuarto de 2008, respectivamente. En mayores de esa edad, con 1 dosis de vacuna, la cobertura en Inglaterra osciló entre el 78,3% y el 82,8% en esos mismos periodos.

El análisis efectuado hasta la semana 19 de la temporada 2005/06 y hasta la misma de 2008/09 mostró que en los menores de 2 años la reducción global para todos los serotipos alcanzó el 34%. Por serotipos vacunales la reducción osciló entre el 97% para el serotipo 14 y el 78% para el serotipo 19F. La reducción para el serotipo 6B fue del 91%.

Para los niños entre 2 y 4 años se redujo la incidencia de enfermedad invasora para tipos vacunales en un 85%, aunque el impacto sobre la incidencia por todos los serotipos no se

modificó sensiblemente. En los de 5 o más años, se comprobó inmunidad comunitaria para los serotipos vacunales aunque el incremento de la enfermedad invasora por no vacunales ha provocado que el impacto global de la vacuna PnC7 sobre la misma sea nulo.

Durante la temporada epidemiológica 2007/08, la efectividad para los que recibieron 2 dosis rutinarias en el primer año de vida fue del 88% (IC 95%: 54; 97) y del 86% (IC 95%: 56; 95) por los métodos de Broome (cohortes indirecto) y de screening, respectivamente. Para los que recibieron solo 1 dosis en el segundo año, la efectividad fue del 80% (IC 95%: 56; 91) y del 71% (IC 95%: 50; 84), respectivamente⁵⁴.

2.4. Reemplazo de serotipos

Aunque en un primer periodo tras la vacunación se observó un importante descenso de ENI causado por los serotipos incluidos en la vacuna PnC7^{38,55,56,57}, estudios más recientes¹⁵ muestran que tras la vacunación masiva en los Estados Unidos, se ha incrementado significativamente dicha patología entre niños y mayores de 65 años por determinados serotipos no incluidos en la vacuna: 3, 15, 19A, 22F y 33F. De todos ellos destaca el serotipo 19A, que es actualmente el principal responsable de la enfermedad invasora en ese país, con incrementos superiores al 300% en las tasas de incidencia entre 2000 y 2005³⁵. Este serotipo presenta, además, importantes problemas de multirresistencia, asociándose determinados clones multirresistentes con mastoiditis complicadas⁵⁸.

Además de en nativos de Alaska, el reemplazo también se ha observado en otras áreas geográficas de los Estados Unidos, como en Utah⁵⁹ donde se registró un aumento significativo de casos graves como el empiema paraneumónico entre el período prevacunal (1996-2000) y postvacunal (2001-2004). En ambos periodos el serotipo 1 fue el más prevalente, aunque en el periodo postvacunal aumentó la aparición de los serotipos 3 y 19A.

Respecto de estos empiemas, el serotipo 3 se ha asociado con mayor mortalidad en adultos y recientemente se ha comprobado su mayor virulencia intrínseca en niños, en los que se asocia de forma significativa con neumonías necrotizantes^{60,61,62}. Otros países también han registrado aumentos de esta patología en los últimos años⁶³, aunque en algunos ya se observó desde antes de la comercialización de la vacuna conjugada heptavalente⁶⁴.

Al margen del reemplazo ya descrito en Francia⁴¹, los informes provisionales del Reino Unido indican que existe un reemplazo de serotipos en todas las edades, especialmente para los serotipos 7F, 19A y 22F⁶⁵.

Los motivos aducidos para explicar este “reemplazo de serotipos” son variados^{16,66,67,68,69}: a) ausencia de protección clínica de la vacuna PnC7 frente al serotipo 19A, b) capacidad de este serotipo para colonizar el tracto respiratorio superior y provocar otitis y enfermedad invasora, c) alto consumo de antibióticos y resistencia antimicrobiana de este serotipo, ya presente antes de la vacunación, lo que ha facilitado tanto la expansión de clones preexistentes como probablemente la diseminación de clones importados, d) presencia de factores genéticos (pili) en clones de este serotipo que favorecen su transmisibilidad, e) ocupación del nicho ecológico dejado vacante por serotipos vacunales tras la inmunización con PnC7, f) recombinación de genes que codifican para la cápsula, conocido como *capsular switching*, en la que neumococos de serotipos vacunales adquieren los genes de otros neumococos de serotipos no vacunales, y g) patrones cíclicos de infecciones por serotipos distintos a los vacunales.

Otros serotipos también están aumentando en la nasofaringe y en aislamientos de lugares estériles desde la introducción de la vacuna heptavalente: 1, 7F, 3, 15A, 15B, 22F, 23A, 33F, 35B y 6C^{70,71}.

Es discutible que la introducción de la vacuna PnC7 sea la única responsable de la aparición de los serotipos “reemplazantes”. De hecho, y en concreto para el 19A, la incidencia de ENI por este serotipo resistente a antibióticos en Corea del Sur aumentó (la proporción de aislamientos pasó de 0% en 1991 a 26% en 2003) antes de la introducción de la vacuna en ese país en noviembre de 2003⁷². Del mismo modo, los episodios de otitis media aguda por 19A multirresistentes aumentaron un 63,1% entre 1999-2001 y 2004-2006 en la población beduina israelita sin que la vacuna estuviera incluida en el calendario rutinario⁷³.

2.5. Evolución de las resistencias a antibióticos

Teniendo en cuenta que el impacto de una vacuna en las resistencias antimicrobianas del neumococo en una comunidad depende de múltiples factores: distribución de serotipos, resistencias en los mismos, tipos no vacunales predominantes y prevalencia de resistencias entre ellos, uso de antimicrobianos y condiciones de vida, entre otros⁷⁴, se dispone de datos en algunos países en cuanto a la evolución de las resistencias desde la introducción de la vacuna PnC7.

Con datos del *Active Bacterial Core (ABC)*⁷⁵ de los Estados Unidos, la tasa global de ENI causada por neumococos no sensibles a penicilina disminuyó significativamente un 57% entre 1999 y 2004. Las tasas de enfermedad por serotipos vacunales no sensibles a penicilina decrecieron un 87% mientras que se incrementaron las causadas por serotipos no vacunales un 195%, a expensas fundamentalmente del serotipo 19A (238%). El desglose por grupos de edad mostró que en menores de 2 años la tasa de enfermedad invasora causada por neumococos no sensibles a penicilina descendió un 85%, aunque aumentó la causada por los serotipos no vacunales en un 150%, correspondiendo al 19A un incremento del 313%. En mayores de 65 años la tasa de enfermedad neumocócica causada por cepas de todos los serotipos no sensibles a penicilina descendió un 49%, por serotipos vacunales disminuyó un 79% y se incrementó un 208% la causada por los no vacunales.

En ese mismo país la proporción de meningitis, en todas las edades, causada por neumococos no sensibles a penicilina disminuyó significativamente entre 1998 y 2003 (de 32,0% a 19,4%) para volver a aumentar significativamente entre ese último año y 2005 (de 19,4% a 30,1%)³⁸.

Por último, en Noruega la tasa de enfermedad invasora en menores de 5 años causada por neumococos resistentes a macrólidos aumentó de 3,03/100.000 en 2003 a 11,75/100.000 en 2005, aunque tras la introducción de la vacuna PnC7 la incidencia disminuyó a 2,8/100.000 en 2007⁴².

3. EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA INVASORA EN ESPAÑA 2000 – 2008. EXPERIENCIA EN VARIAS CCAA.

Coordinadora: **Rosa Cano**

3.1. Situación actual de la vigilancia de enfermedad neumocócica invasora

La enfermedad neumocócica invasora (ENI) no es una enfermedad de declaración obligatoria (EDO) en nuestro país. En la reunión del Grupo de Trabajo de Vigilancia Epidemiológica de fecha 29 de enero de 2007 se acordó iniciar la notificación a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) de meningitis por *Streptococcus pneumoniae*. Al mismo tiempo se recogió la información disponible en las CCAA, de forma retrospectiva desde el año 2000 a 2006. La declaración de casos se refiere sólo a los pacientes que presenten meningitis. Se eligió esta forma clínica porque se había visto que su incidencia era más estable al no verse afectada por diferentes prácticas y esfuerzo diagnóstico que sí influyen en otras formas de enfermedad invasora como las bacteriemias sin foco (1). Además, estos cuadros ya se estaban vigilando en gran parte de las CCAA. Los casos que se notificaran deberían incluir la información sobre el serotipo identificado en el laboratorio de referencia.

En el momento actual, 15 CCAA más las ciudades autónomas de Ceuta y Melilla disponen de un sistema de vigilancia que recoge datos individualizados de los casos. Todas ellas recogen datos de meningitis y en 10, además, otros diagnósticos de enfermedad invasora. En cinco CCAA la fuente principal fue el sistema EDO y en ocho el SIM (declaración de los laboratorios de microbiología clínica hospitalarios), aunque en algunas CCAA se utilizan ambas. Dos CCAA utilizan el CMBD (Conjunto Mínimo Básico de Datos procedente del registro de sobre diagnóstico al alta de los pacientes ingresados). Siete CCAA tienen legislación específica sobre la vigilancia de estos procesos. Asturias y Baleares no disponen de sistemas de vigilancia para esta enfermedad.

Esta enfermedad requiere una confirmación diagnóstica por laboratorio para su notificación, por lo que la fuente de notificación de los Laboratorios de Microbiología Clínica Hospitalarios es una de las fuentes de elección primaria. Una vez realizado el aislamiento del microorganismo se deberá enviar a un laboratorio de referencia autonómico o al Laboratorio de Referencia de Neumococos del CNM para la identificación del serogrupo y serotipo. Algunas CCAA utilizan otras fuentes de información complementarias que ayudan a valorar la exhaustividad y calidad del sistema de vigilancia epidemiológica, como el CMBD.

La definición de caso utilizada para la vigilancia de ENI en las comunidades que han aportado datos es:

Definición clínica de caso: Se considera ENI aquella producida por diseminación hematógena de *S. pneumoniae*, ocasionando diferentes síndromes clínicos: meningitis, sepsis, bacteriemia, neumonía, artritis, peritonitis, osteomielitis, endocarditis, etc.

Criterio diagnóstico de laboratorio:

- De presunción: Detección de antígeno de *S. pneumoniae* en muestras de sitios normalmente estériles.
- De confirmación: Aislamiento de *S. pneumoniae* o detección de ADN en muestras de sitios normalmente estériles (sangre, LCR, líquido pleural, líquido articular, líquido peritoneal, líquido pericárdico...).

En la presentación de resultados se ha intentado resaltar aquellos que permiten establecer comparaciones entre comunidades autónomas. Además, se ha mantenido la información específica aportada por las CCAA. Se presentan tasas de incidencia por 100.000 habitantes

globales y específicas por grupos de edad y forma clínica de presentación. Las tasas se han calculado utilizando como denominador las poblaciones del INE y el Padrón continuo de habitantes en el caso de la Comunidad de Madrid. Se presentan datos de letalidad global, por grupo de edad y forma clínica de presentación de la enfermedad en alguno de los informes. También se presenta la distribución de serotipos para los principales grupos de edad.

3.2. Vigilancia de meningitis por *S. pneumoniae*. Información sobre casos notificados a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE).

Autoras: Rosa Cano, Macarena Garrido. Área de Análisis Epidemiológico. Centro Nacional de Epidemiología. ISCIII.

Variables y exhaustividad de la información recogida

La ficha epidemiológica incluye 20 variables. Los datos que mejor se recogen son la edad y el sexo que se conocen en el 99% de los casos. Otra información, como la defunción de los pacientes, sólo se conoce para el 52% de los casos y el estado de vacunación en el 19%. Esta baja exhaustividad en la cumplimentación de las variables se debe a que la fuente de información, en gran parte de las CCAA, es el Sistema de Información Microbiológica donde estos datos no se recogen.

Resultados

De las 17 CCAA y ciudades autónomas que disponen de sistema de vigilancia, solo se ha recibido información individualizada para los dos últimos años de 13 de ellas.

En la figura 1 se observa la evolución de las tasas de meningitis por *S. pneumoniae* en España desde 2000 a 2008. Las tasas se mantuvieron estables hasta 2006 y en los dos últimos años se han incrementado el 30% y el 46% en relación a 2006, respectivamente. Este aumento se ha debido a la instauración de la vigilancia de esta enfermedad en tres CCAA.

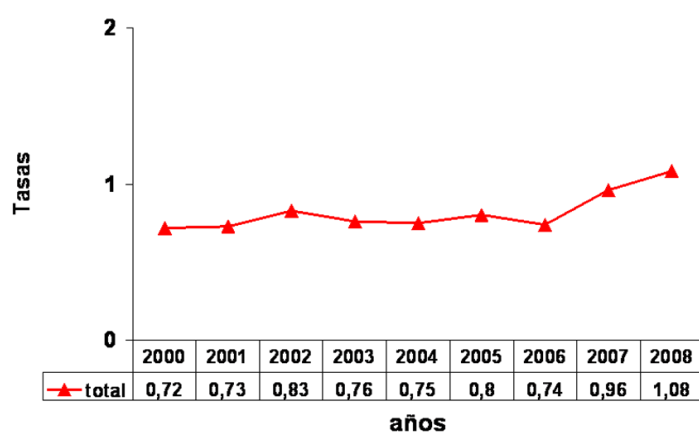
En el año 2007, 13 CCAA declararon 369 casos de meningitis neumocócica, siendo la tasa de 0,96 casos por 100.000 habitantes. En 2008, 13 CCAA declararon 397 casos, siendo la tasa de 1,08 por 100.000. En 2008, Cantabria, con 10 casos declarados, presentó la tasa más alta (1,78 casos por 100.000). Además de esta comunidad, otras cinco presentaron tasas superiores a la mediana (1,10 casos/100.000), en orden ascendente fueron: Aragón con 14 casos y tasa de 1,11, Canarias 23 casos y tasa de 1,15, Murcia 17 casos y tasa 1,23, La Rioja 4 casos y tasa de 1,30 y Navarra 9 casos y tasa de 1,50 (tabla 1).

Tabla 1. Casos y tasas de incidencia por 100.000 habitantes de meningitis por *S. pneumoniae*. Años 2004 a 2008. CCAA que han enviado datos individualizados y agregados*.

CCAA	2004		2005		2006		2007		2008	
	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas
Andalucía	66	0,87	80	1,05	72	0,93	81	1,04	76	0,97
Aragón	9	0,73	7	0,57	12	0,96	8	0,64	14	1,11
Asturias	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Baleares	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Canarias	11	0,59	13	0,68	10	0,52	11	0,56	23	1,15
Cantabria	1	0,19	1	0,19	4	0,72	0	0	10	1,78
C. La Mancha	0	0	0	0	0	0	18	0,94	21	1,09
C. y León	0	0	0	0	0	0	15	0,61	20	0,78
Cataluña	46	0,69	46	0,68	52	0,76	82	1,17	76	1,07
C. Valenciana	0	0	0	0	22	0,48	57	1,21	52	1,08
Extremadura	0	0	0	0	0	0	2	0,19	8	0,75
Galicia	19	0,71	16	0,6	0	0	0	0	0	0
Madrid	41	0,72	49	0,84	33	0,56	54	0,89	67	1,09
Murcia	11	0,86	10	0,77	8	0,6	13	0,96	17	1,23
Navarra	8	1,39	4	0,69	4	0,68	6	1,01	9	1,5
País Vasco	14	0,67	17	0,81	25	1,19	21	1,00	0	0
La Rioja	4	1,38	0	0	2	0,67	1	0,33	4	1,3
Ceuta	0	0	1	1,41	0	0	0	0	0	0
Melilla	0	0	3	4,47	0	0	0	0	0	0
TOTAL	230	0,75	247	0,8	244	0,74	369	0,96	397	1,08

*Los datos de incidencia de esta tabla pueden no coincidir con los que se ofrecen en los informes de las CCAA debido a que estos últimos están más actualizados.

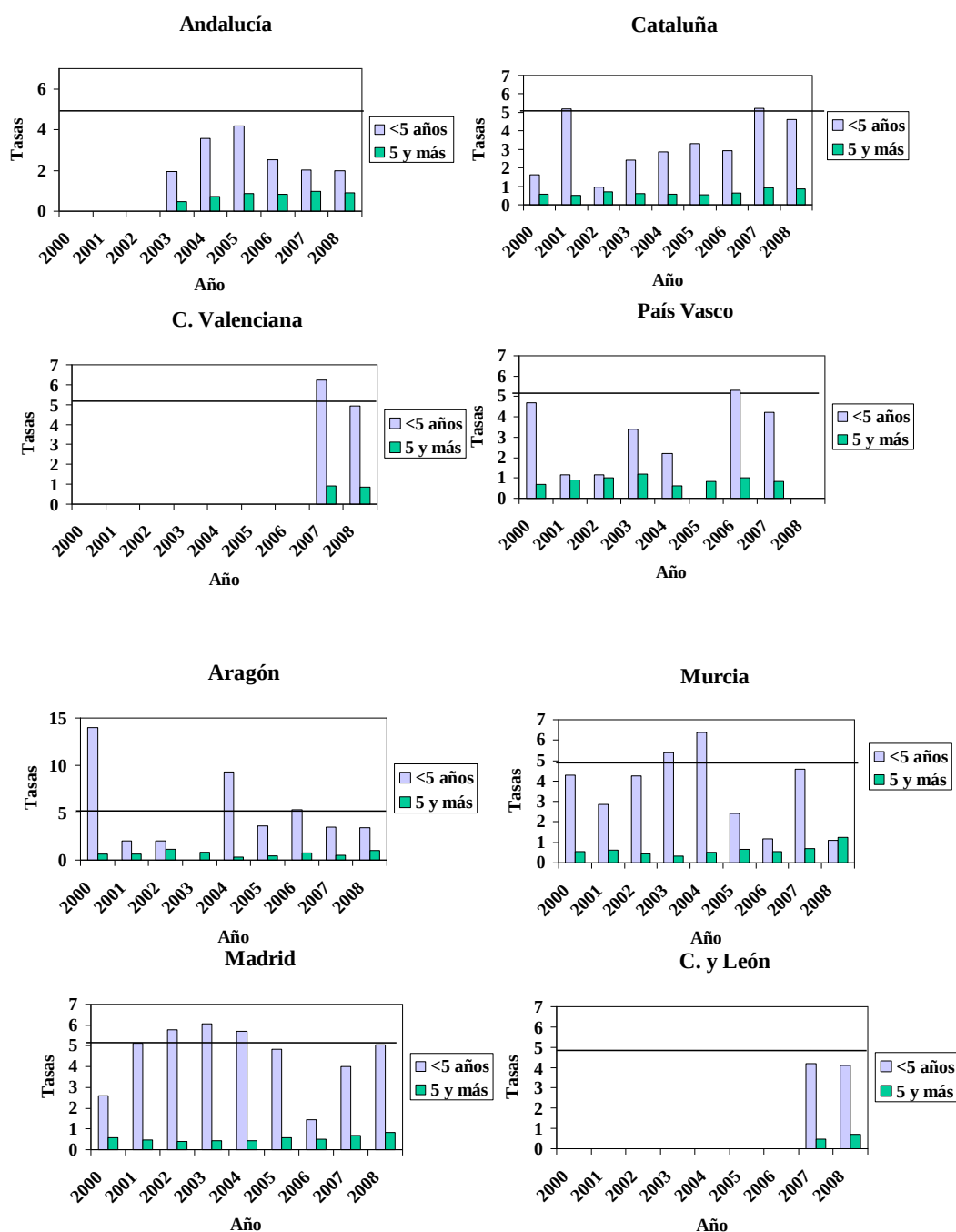
Figura 1. *S. pneumoniae*. Incidencia de meningitis* por 100.000. Años 2000-2008

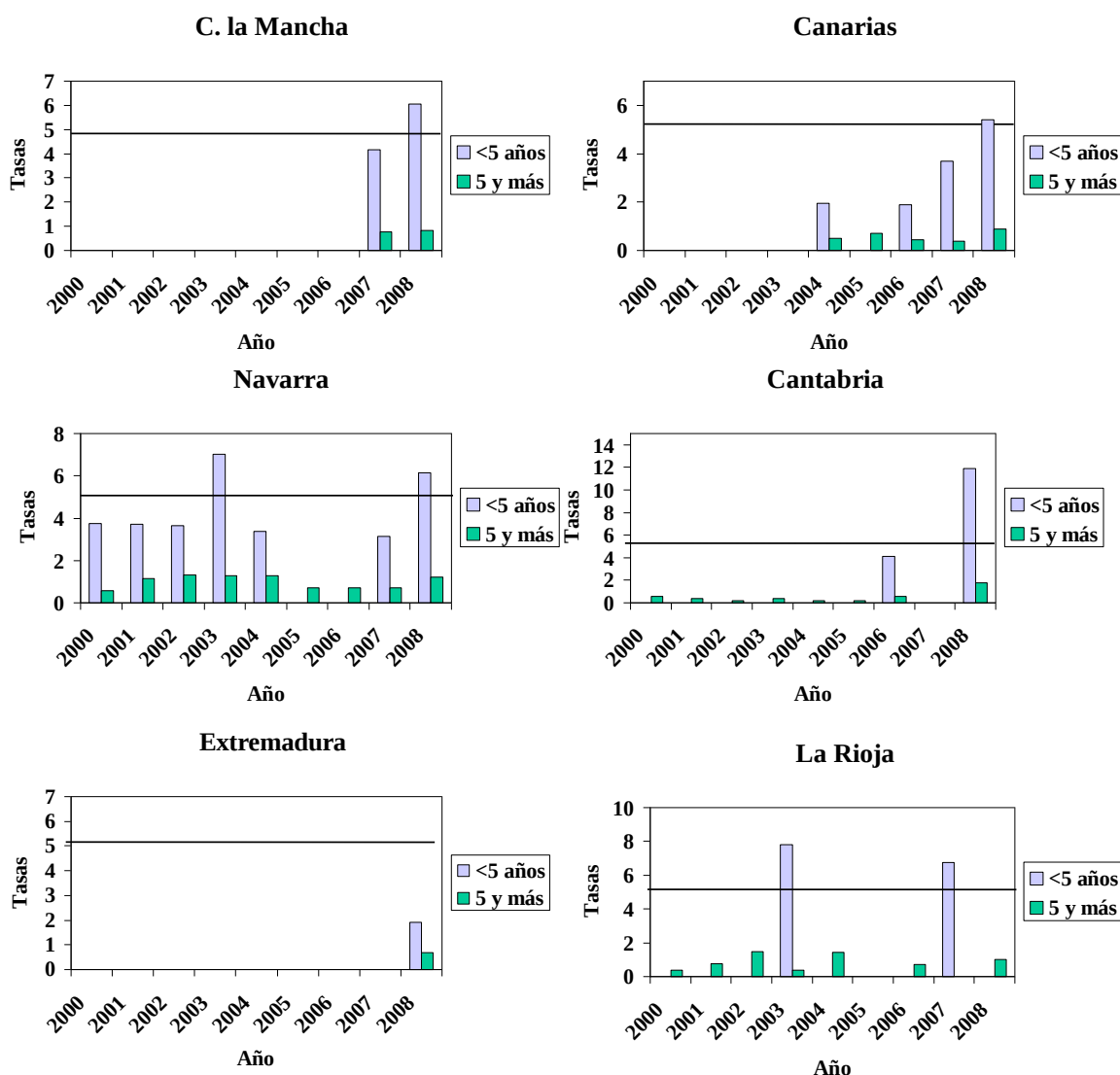


* Tasas calculadas con poblaciones de CCAA que han enviado casos

La evolución de las tasas de incidencia desde 2000 a 2008 en niños menores de 5 años y de 5 y más años se refleja en la figura 2. En las gráficas se ha trazado una línea que señala la tasa de 5 casos por 100.000 habitantes por ser la tasa estimada de incidencia de meningitis neumocócica en menores de 5 antes de la introducción de la vacuna PnC7⁷⁶. Se observa una evolución diversa en las diferentes CCAA.

Figura 2. *S. pneumoniae*: tasas de meningitis. Años 2000-2008



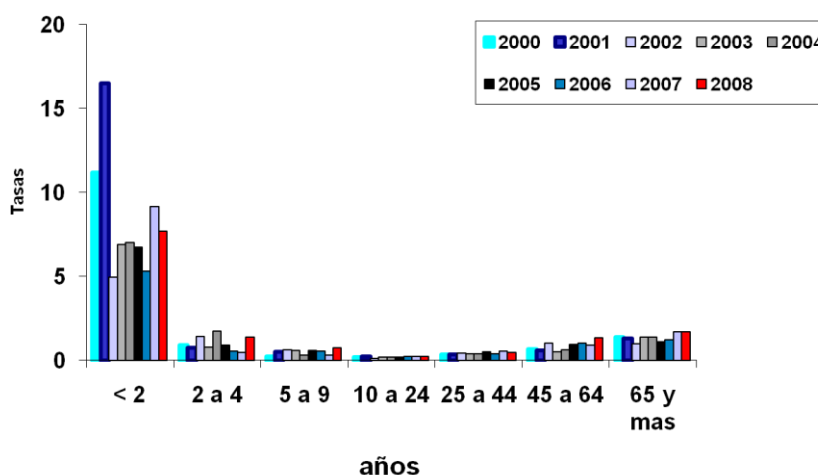


En la tabla 2 se presenta la incidencia número de casos por grupos de edad para los años 2004 a 2008. Las tasas más elevadas correspondieron a los menores de 2 años en todo el periodo. Las personas de 65 y más años son el segundo grupo con tasas más altas. Es difícil valorar la evolución de la incidencia debido al bajo número de casos y a las oscilaciones de las tasas en los años anteriores a 2007 en que la vigilancia no estaba consolidada y no disponemos de datos de todas las CC.AA. Por este motivo se han comparado sólo las tasas de los dos últimos años. En 2008 descendió la incidencia en los niños menores de 2 años de edad con respecto a 2007 aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa; por otro lado, se produjo un aumento en la incidencia en el grupo de 2 a 4 y en el de 45 a 64 años que fueron estadísticamente significativos (tabla 2 y figura 3).

Tabla 2. Casos de meningitis por *S. pneumoniae* y tasas de incidencia por 100.000 habitantes por grupo de edad calculadas para las CCAA que han enviado datos desagregados. Años 2004 a 2008.

	2004		2005		2006		2007		2008		Razón tasas (2008/2007)	IC 95%
Edad (años)	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas		
< 2	43	7,03	42	6,76	34	5,33	77	9,16	62	7,55	0,82	0,58-1,16
2 a 4	15	1,74	8	0,9	5	0,54	6	0,49	19	1,56	3,21	1,23-9,82
5 a 9	4	0,31	8	0,6	8	0,57	6	0,32	15	0,79	2,51	0,92-7,89
10 a 24	10	0,21	9	0,19	11	0,24	14	0,23	14	0,24	1,04	0,46-2,37
25 a 44	35	0,38	49	0,52	38	0,4	70	0,55	55	0,44	0,81	0,55-1,17
45 a 64	41	0,64	61	0,93	70	1,03	83	0,9	123	1,35	1,51	1,13-2,02
≥65	61	1,39	49	1,12	56	1,24	110	1,72	100	1,61	0,94	0,71-1,24
Desc.	21	-	21	-	22	-	1	-	9	-	-	-
Total	230	0,75	247	0,8	244	0,85	369	0,95	397	1,05	1,10	0,96-1,28

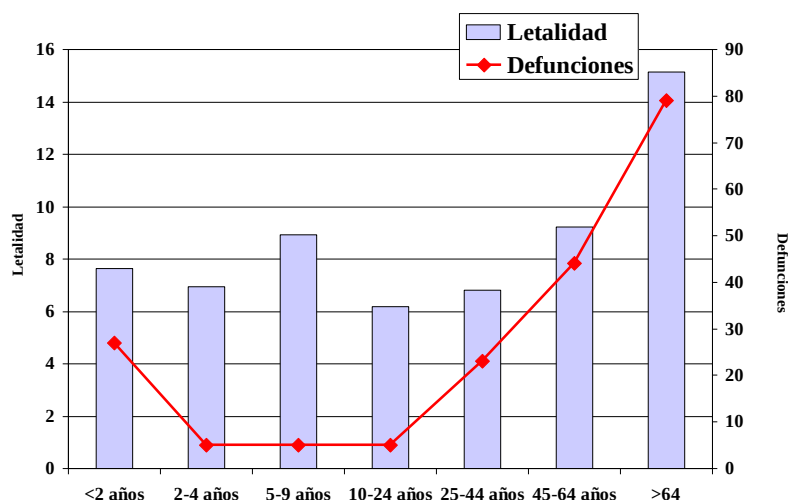
Figura 2. *S. pneumoniae*. Incidencia de meningitis[¶] por 100.000 según la edad. Años 2000-2008



[¶] Tasas calculadas con poblaciones de CCAA que han enviado casos

En el periodo 2000 a 2008 se han declarado 188 defunciones entre los casos de meningitis. La letalidad global fue 9,75% y la letalidad media en los últimos tres años fue de 9,51%. En el periodo 2000-2008, la letalidad más elevada correspondió a las personas de 65 y más años (15,13) seguida de los casos en el grupos de 45 a 64 años de edad (9,21). Para los menores de dos años fue de 7,63% (figura 4).

Figura 3. meningitis por *S. pneumoniae*. Defunciones y letalidad por grupo de edad. Años 2000 a 2008



En cuanto a la información sobre serotipos, antes del año 2007, sólo se conoce el serotipo en 54 de los 1.239 casos de meningitis declarados (3,3%). En 2007 y 2008 el porcentaje de casos en que se ha informado del serotipo que causó la enfermedad fue del 38,1 y 33,2 % respectivamente. A pesar de lo incompleto de esta información, en 2008 se ha observado una reducción en el número de cepas vacunales que causaron enfermedad (- 45%). En la tabla 3 se presenta el porcentaje de cepas vacunales que han causado enfermedad por grupos de edad. Se observa que en 2008 no hubo casos declarados causados por serotipos vacunales en los grupos de menos de dos años, 5 a 9 años, y 25 a 44 años. Además, se produjo un importante descenso en los casos por estas cepas en el grupo de 2 a 4 años y en los pacientes de 65 y más años de edad. Sin embargo, esta información hay que valorarla con precaución debido a que las cifras son muy pequeñas y por lo tanto sujetas a grandes fluctuaciones.

Tabla 3. Casos de meningitis por *S. pneumoniae*. Porcentaje de cepas vacunales que han causado enfermedad en 2007 y 2008 según el grupo de edad y porcentaje de cambio de 2008 con respecto a 2007.

Grupos de edad	2007	2008	% cambio
< 2	15,6	0,0	-
2 a 4	50,0	20,0	-60,0
5 a 9	0,0	0,0	-
10 a 24	25,0	40,0	60,0
25 a 44	12,5	0,0	-
45 a 64	18,2	18,5	1,9
65 +	19,3	7,1	-63,0
Total	17,5	9,6	-45,1

Resultados del Laboratorio de Referencia del CNM para meningitis

Esta información se refiere a los resultados de los aislamientos que fueron serotipados en el Laboratorio de Referencia del CNM durante el periodo 2000 a 2008. Desafortunadamente, no ha podido relacionarse con la información de los casos notificados por las CCAA y se ha analizado de forma separada. En el periodo 2000 a 2008, 165 hospitales enviaron cepas aisladas de LCR para serotipar al CNM. Sólo 20 hospitales mantuvieron un envío constante a lo largo de todo el periodo. El número de hospitales que enviaron cepas aumentó a lo largo del periodo y pasó de 32 en el año 2000 a 63 en el año 2008.

En 2004 se produjo un incremento de los serotipos no vacunales al mismo tiempo que los vacunales descendieron. A partir del año 2004, el número de hospitales que envió cepas al CNM se mantuvo estable.

Figura 5. Casos de meningitis por *S. pneumoniae* menores de 5 años según el serotipo identificado en el CNM. Años 2000-2008

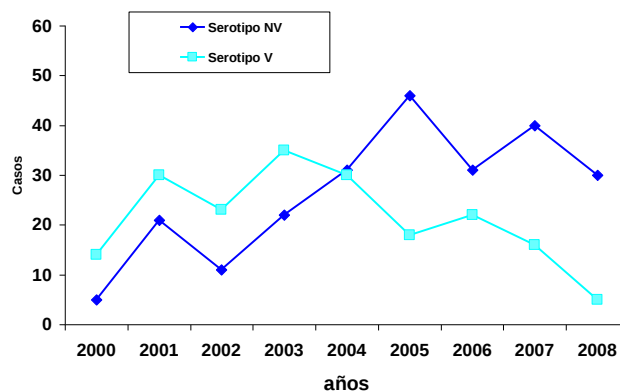
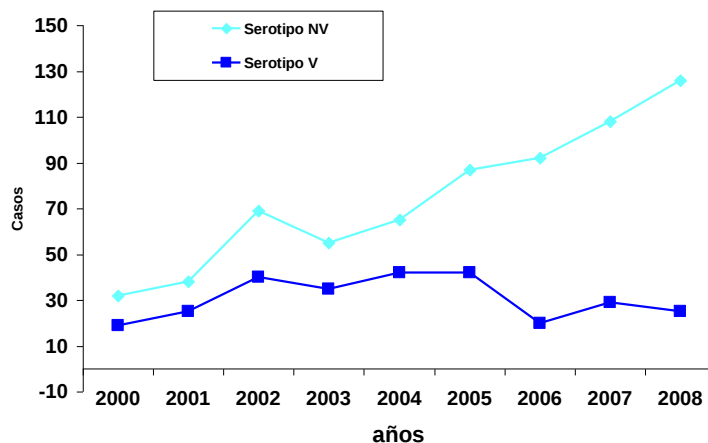


Figura 6. Casos de meningitis por *S. pneumoniae* 5 y más años según el serotipo identificado en el CNM. Años 2000-2008

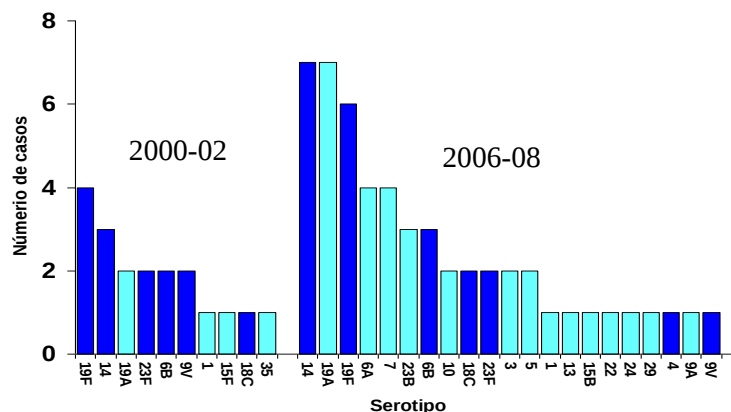


En las figuras 5 y 6 se recogen los datos de la evolución de los serotipos vacunales y no vacunales en menores de 5 años y en niños de 5 y más años de edad, respectivamente. En

las dos se observa el aumento de los serotipos no vacunales y el descenso de los vacunales.

Se ha producido un cambio en el patrón de los serotipos causantes de meningitis. En conjunto, los serotipos vacunales han pasado de ser el 47% en el periodo 2000 a 2002 a ser el 30% en el periodo 2006-2008, siendo esta disminución estadísticamente significativa ($p < 0.01$). En los menores de 5 años estos porcentajes son 63% y 41%, pero la diferencia no ha sido estadísticamente significativa (figura 7). Sin embargo, el porcentaje de casos debidos a cepas vacunales en menores de 5 años fue del 13% en 2008.

**Figura 7. Meningitis por neumococo en menores de 5 años.
Serotipos identificados en el CNM
Años 2000-02 y 2006-08**



En azul oscuro casos por serotipos vacunales

Conclusiones

- La notificación de meningitis por *S. pneumoniae* a la RENAVE ha mejorado en los años 2007 y 2008. Todas las CCAA, excepto tres, y las dos ciudades autónomas han notificado casos. Una CA lo hace de forma agregada. La información que se recoge de los pacientes en algunas de las variables, como evolución de la enfermedad, estado de vacunación y serotipo causante de la enfermedad, todavía es insuficiente.
- La incidencia de meningitis por *S. pneumoniae* notificada ha aumentado en los últimos dos años. Las tasas aumentan en prácticamente todas las CCAA que han enviado datos excepto en tres (Andalucía, Cataluña y C. Valenciana).
- Las tasas de incidencia de meningitis por *S. pneumoniae* en 2008 descendieron en los menores de dos años, en el grupo de 25 a 44 años y en el de 65 y más años de edad y aumentaron en el resto.
- El número de casos notificados en el que se conoce el serotipo que ha causado la enfermedad es muy pequeño. A partir de la información disponible en 2008 se observa un descenso en los casos debidos a cepas de serotipos vacunales. Esto sucede en todas las CCAA en las que se dispone de esta información y se aprecia en los niños menores de 10 años y en personas con 65 y más años de edad.
- De la información recibida del CNM para las cepas que causaron meningitis, se aprecia cómo las cepas vacunales descienden a lo largo del periodo 2000 a 2008, tanto en los niños menores de 5 años como en los de 5 y más años. Los serotipos no vacunales aumentan.

3.3. Vigilancia de la meningitis por *S. pneumoniae* en Andalucía. Años 2000 a 2008.

Autores: **Virtudes Gallardo, José María Mayoral.** Servicio de Epidemiología y Salud Laboral. Secretaría General de Salud Pública y Participación. Andalucía

Hasta el año 2009 no se ha incluido la declaración de enfermedad invasiva por *S. pneumoniae* en la lista de EDO en Andalucía, por tanto los datos de que disponemos en nuestra Comunidad hasta el 2008 se han obtenido de la declaración de meningitis bacterianas en las que la especie aislada ha sido *S. pneumoniae*.

Resultados

Durante el periodo estudiado, los casos de meningitis declarados oscilaron en Andalucía entre 45 casos en el 2002 y 89 en 2007, las tasas se encontraron entre 0,60 en 2002 y 1,10 en 2007 (Fig.1). Las tasas más elevadas por grupo de edad correspondieron a los menores de 2 años en todo el periodo con tasas comprendidas entre 4,81 en 2000 y 10,12 en 2005, desde 2005 las tasas han ido disminuyendo situándose en 5,07 en el año 2008. El siguiente grupo de edad con tasas más altas ha sido el de mayores de 64 años con tasas entre 1,05 en 2000 y 2,46 en 2007 (Fig. 2).

Figura 1. Tasas de incidencia de meningitis neumocócica. Andalucía 2000-2008

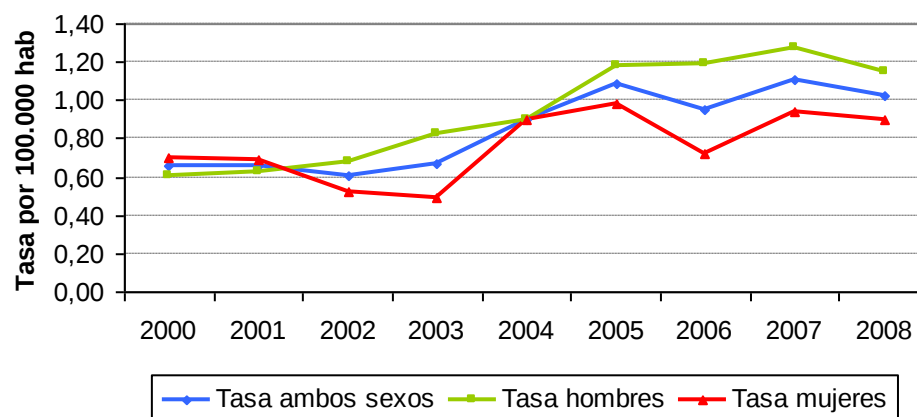
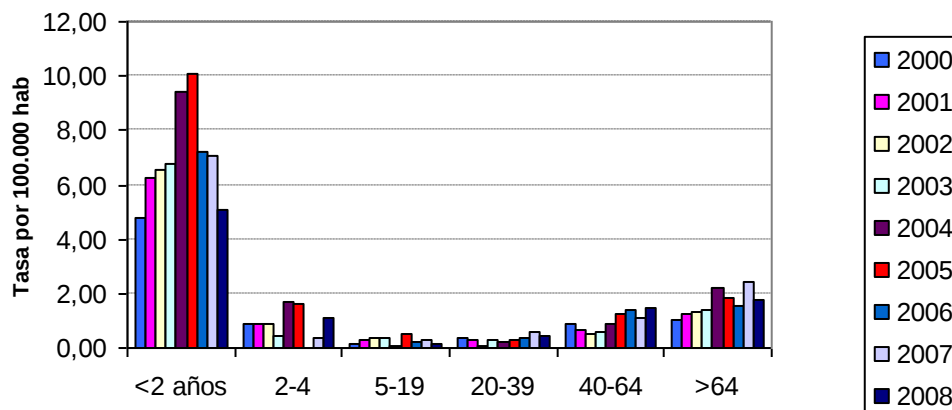
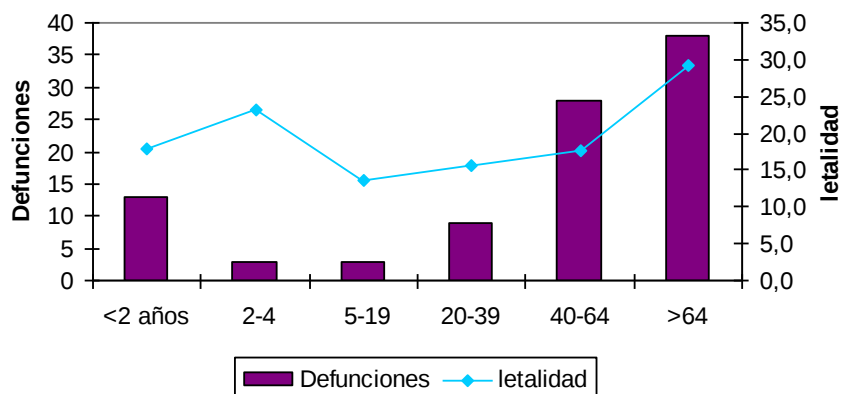


Figura 2. Tasa de incidencia meningitis neumocócica por grupo de edad. Andalucía 2000-2008



En el periodo de 2003 a 2008 se han notificado 94 defunciones entre los casos de meningitis (454 casos), 52 en hombres y 42 en mujeres. La letalidad global en ese periodo ha sido de 21%. La letalidad más elevada se ha producido en el grupo de >64 años con un valor de 29%, seguido del grupo de 2 a 4 años con 23%, aunque solo se produjeron en ese grupo de edad 3 defunciones. En el grupo con mayor incidencia de casos, los menores de 2 años, la letalidad fue de 19% (Fig.3).

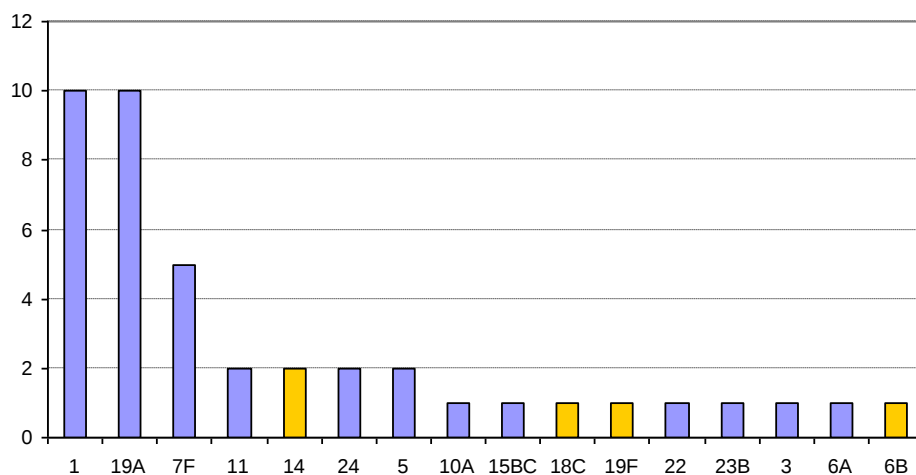
Figura 3. Defunciones y letalidad por meningitis por S. pneumoniae. Andalucía 2003-2008



Durante el año 2008 los hospitales de Andalucía enviaron al Laboratorio Nacional de Referencia de Neumococos del CNM (ISCIII) 211 cepas de neumococos causantes de enfermedad invasora para serotipar. Los resultados de serotipado de 192 cepas se presentan en la figuras 4 y 5, según sean aislamientos de menores de 5 años (42 casos) o de 5 o más años (150 casos). Debido a la gran variedad de serotipos en la figura 5 se han incluido los casos que presentan más de 1 cepa con ese serotipo. En amarillo aparecen los serotipos incluidos en la vacuna PnC7 que suponen un 12% del total, tanto en menores de 5 años como en el grupo de 5 o más años. En el año 2007, el porcentaje de serotipos vacunales de cepas aisladas en menores de 5 años (43 aislamientos) fue del 35%, mientras que en el grupo de 5 o más años fue del 17%. En el estudio de enfermedad invasora por

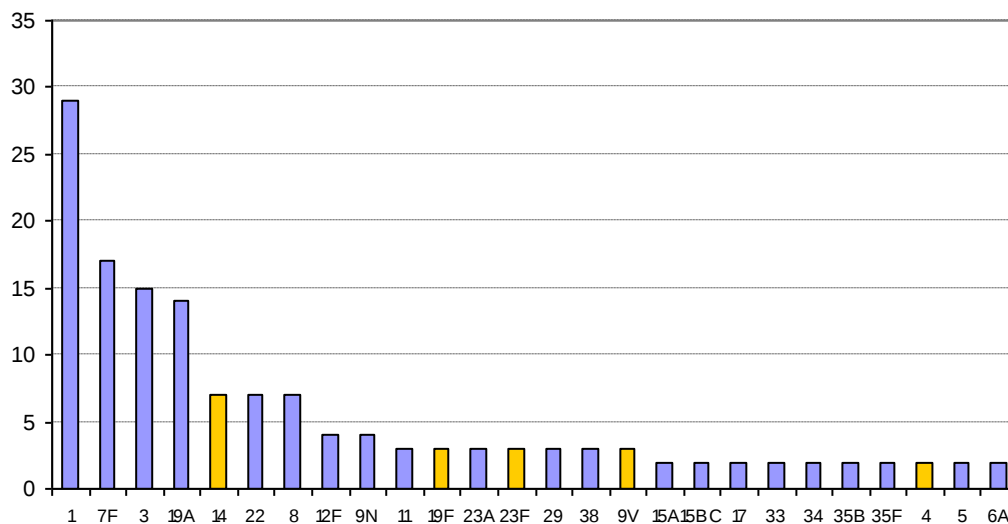
neumococo en menores de 5 años, realizado en el año 2003, el porcentaje de serotipos vacunales en Andalucía fue del 61,3% (19 aislamientos de 31).

Fig. 4 Serotipos de neumococos invasivos enviados al C. N. de Microbiología en menores de 5 años. Andalucía 2008



Fuente: Laboratorio Nacional de Referencia de Neumococos. ISCIII

Fig. 5 Serotipos de neumococos invasivos enviados al C. N. de Microbiología en mayores de 4 años. Andalucía 2008



Fuente: Laboratorio Nacional de Referencia de Neumococos. CNM. ISCIII.

Conclusiones

- La incidencia de meningitis neumocócica se ha mantenido estable durante los últimos cuatro años (2005-2008), si bien estos valores están por encima de los que encontramos en los primeros años del periodo 2000-2008. La mejora en las técnicas de diagnóstico microbiológico y una mayor sensibilización en la declaración de casos posiblemente han

contribuido a este incremento, no debiéndose, por tanto, a un aumento real de la incidencia de la enfermedad.

- Tanto las tasas de incidencia como la letalidad más altas corresponden a las edades extremas de la vida. La mayor incidencia se da en menores de 2 años y la mayor letalidad en mayores de 64 años.
- El porcentaje de serotipos vacunales en menores de 5 años ha disminuido desde el año 2003, en el que representaban el 61,3% de los aislamientos, siendo 34,9% y 12,0% en los años 2007 y 2008 respectivamente.

3.4. Enfermedad neumocócica invasora en Castilla y León. Años 2007 y 2008.

Autores: Cristina Ruiz Sopena, Marta Allúe Tango, Alberto Pérez Rubio. D. Gral. de Salud Pública e Investigación, Desarrollo e Innovación. Consejería de Sanidad. Junta de Castilla y León.

Introducción

Según la Orden SAN/2128/2006, de 27 de diciembre, por la que se regula el Sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria de Castilla y León, todo caso de enfermedad invasora por *S. pneumoniae* deberá ser notificado de forma semanal por los médicos (tanto públicos como privados), de forma numérica e individualizada con datos epidemiológicos básicos a la Sección de Epidemiología del Servicio Territorial de Sanidad de la provincia correspondiente.

Se notificarán los casos, de cualquier edad, de sepsis, meningitis, neumonía y otros menos frecuentes como artritis, endocarditis, pericarditis, peritonitis, espondilodiscitis, pielonefritis y miositis. Se excluyen de estos cuadros clínicos los cuadros de bacteriemia oculta sin foco, o con foco pero sin alguno de los diagnósticos anteriores.

Podrán ser utilizadas otras fuentes de información complementarias que puedan ser de utilidad para valorar la exhaustividad y calidad del sistema de vigilancia epidemiológica, como el CMBD.

Resultados

Se presentan los resultados de la vigilancia de los años 2007 y 2008. En el Boletín Epidemiológico de Castilla y León número 7 de 2008 se presenta información más detallada de los casos de ENI en Castilla y León en el año 2007 (disponible en el portal de sanidad: www.salud.jcyl.es/sanidad).

En los años 2007 y 2008 se han notificado 102 y 144 casos de enfermedad invasora por neumococo (ENI), respectivamente, que suponen una tasa de 4,03 y 5,63 casos por 10⁵ habitantes (tabla 1). La forma clínica que presenta mayor número de casos es la neumonía bacteriémica en ambos años y que presenta las mayores tasas (1,23 casos por 10⁵ habitantes en 2007 y 2,03 casos por 10⁵ habitantes en 2008).

Tabla 1. Número de casos y tasas de incidencia por 100.000 habitantes de ENI. Castilla y León. Años 2007 y 2008. Distribución por forma clínica.

	2007		2008	
	Nº	TASA	Nº	TASA
Sepsis	20	0,79	22	0,86
Meningitis	15	0,59	20	0,78
Neumonía bacteriémica	31	1,23	52	2,03
Otros	8	0,32	6	0,23
Desconocido	28	1,11	44	1,72
TOTAL	102	4,03	144	5,63

Las mayores tasas de incidencia se han presentado en los menores de 2 años, tanto en el año 2007 (16,41 casos por 10⁵ habitantes) como en 2008 (12,80 casos por 10⁵ habitantes). El segundo grupo de edad con mayores tasas ha sido los mayores de 65 años (9,31 en 2007 y 12,80 en 2008) (Tabla 2).

Tabla 2. Nº de casos y tasas de incidencia por 100.000 habitantes de ENI. Castilla y León. Años 2007 y 2008. Distribución por grupos de edad.

	2007		2008	
	Nº	TASA	Nº	TASA
Menores de 2	6	16,41	8	21,16
2 a 4	4	6,98	5	8,36
5 a 19	4	1,27	7	2,20
20 a 39	2	0,28	10	1,40
40 a 64	33	3,93	41	4,77
65 y más	53	9,31	73	12,80
TOTAL	102	4,03	144	5,63

La letalidad es similar en los dos años de estudio (13,7% en 2007 y 13,2% en 2008) y es mayor en los mayores de 65 años (Tabla 3).

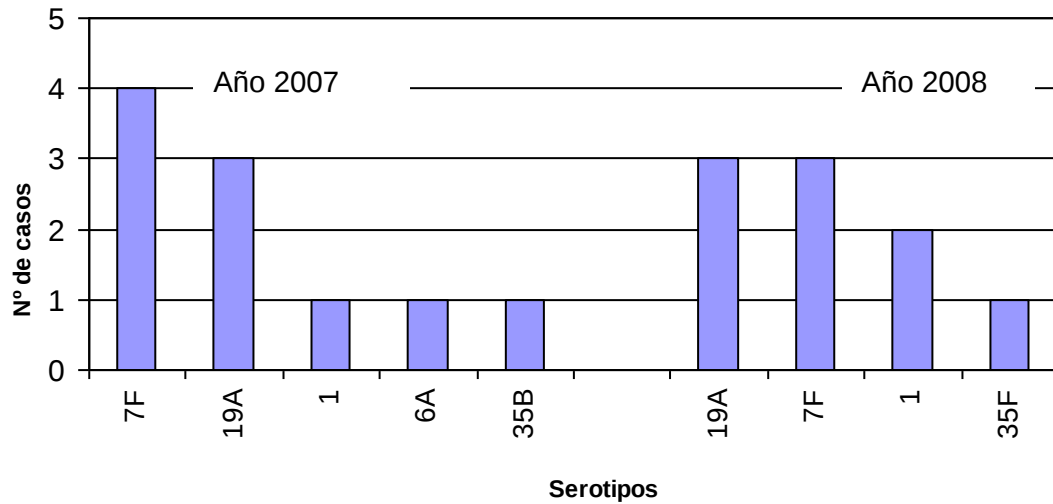
Tabla 3. Evolución temporal de los fallecidos y la letalidad de la ENI por grupos de edad.

	2007		2008	
	Nº fallecidos	Letalidad (%)	Nº fallecidos	Letalidad (%)
Menores de 2	0	0	1	12,5
2 a 4	0	0	0	-
5 a 19	0	0	0	-
20 a 39	0	0	1	10
40 a 64	6	18,2	4	9,75
65 y más	8	15,1	13	17,8
TOTAL	14	13,7	19	13,2

Por lo que se refiere a los serotipos, en el año 2007 se tuvo información de ellos en el 83,3% de los casos de ENI notificados; y en el año 2008 en el 61,1% de los casos.

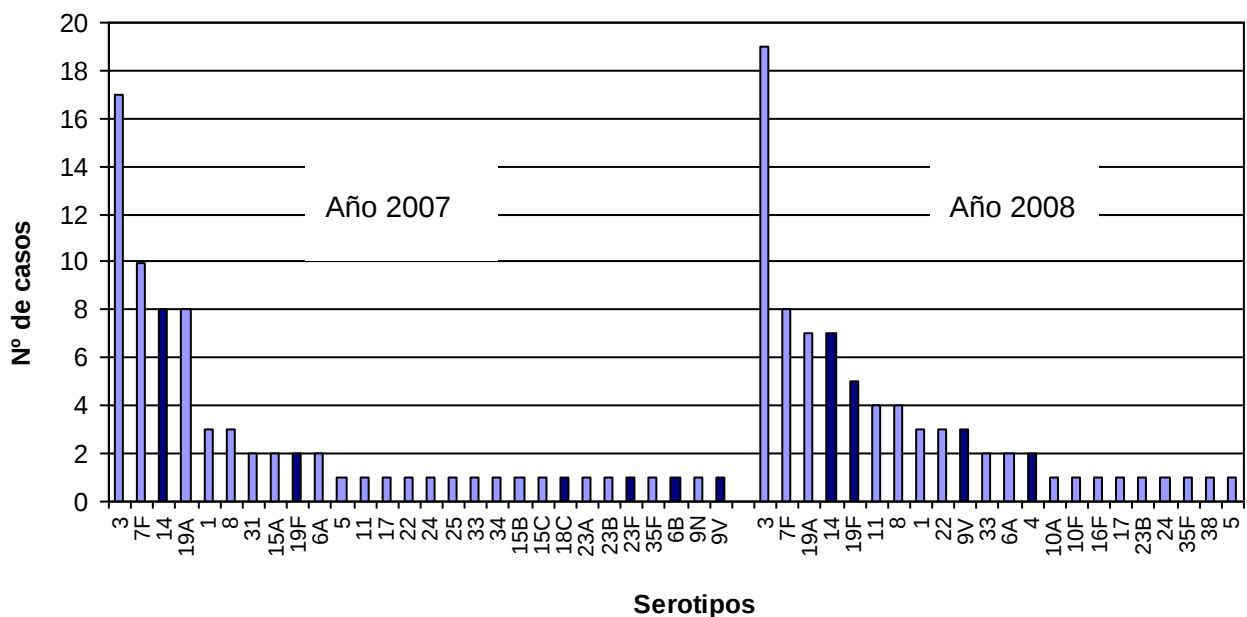
En los menores de 5 años no se han notificado casos de ENI causados por serotipos vacunales incluidos en la vacuna PnC7. Los serotipos más frecuentes, tanto en 2007 como en 2008 han sido el **7F** y el **19A** (Gráfico 4).

Gráfico 4. Enfermedad neumocócica invasora en menores de 5 años según el serotipo identificado. Castilla y León. Años 2007 y 2008.



En el año 2007, el porcentaje de serotipos vacunales (incluidos en la vacuna PnC7) de cepas aisladas en mayores de 5 años fue del 18,6%; y en el año 2008 el 21,8% de las cepas aisladas. Los serotipos más frecuentes, en ambos años, han sido el **3**, **7F**, **14** y **19A**.

Gráfico 5. Enfermedad neumocócica invasora en mayores de 5 años según el serotipo identificado. Castilla y León. Años 2007 y 2008.



En azul oscuro serotipos vacunales PnC7.

En cuanto al antecedente de vacunación en los menores de 5 años, en 2008 hay un mayor porcentaje de niños con la pauta vacunal completa (75% del total de casos que refieren estar vacunados), Tabla 4.

Tabla 4. Estado vacunal de los casos de ENI en menores de 5 años. Castilla y León. Años 2007 y 2008.

	2007		2008	
	Nº	%	Nº	%
No vacunado	4	40	1	8,3
Vacunado	2	20	8	66,7
Pauta vacunal completa	2	20	6	50
Desconocido	4	40	3	25
TOTAL	10	100	12	100

Conclusiones:

- La tasa de incidencia global de ENI se ha incrementado ligeramente en el año 2008 (5,63 en 2008 y 4,03 en 2007), pero es inferior a la observada en otros estudios, pudiendo deberse a la utilización de diferentes definiciones de caso. La forma clínica de neumonía bacteriémica es la más frecuente.
- La mayor tasa de incidencia en 2007 y 2008 se ha encontrado en los niños menores de 2 años, seguido de los mayores de 65 años.
- La letalidad más alta se ha registrado en los mayores de 65 años.
- Tanto en el año 2007 como en el 2008, en un importante porcentaje de los casos se conoce el serotipo que ha causado la enfermedad. Los serotipos aislados más frecuentemente en los menores de 5 años son el 7F y el 19A, no notificándose casos de ENI causados por serotipos vacunales incluidos en la vacuna PnC7, incrementándose en el año 2008 el porcentaje de niños correctamente vacunados para su edad. Los serotipos aislados más frecuentemente en los mayores de 5 años son 3, 7F, 14 y 19A.
- Debido al corto período de tiempo transcurrido desde la puesta en marcha del sistema de vigilancia de la ENI en Castilla y León se necesita mejorar y afianzar su funcionamiento: en la notificación de la enfermedad, en la confirmación etiológica e identificación del serotipo y en la información sobre el estado vacunal, para permitir evaluar la evolución temporal de la enfermedad y el impacto de la vacunación en los grupos diana de los dos tipos de vacuna.

3.5. Epidemiología de la enfermedad neumocócica invasora en Cataluña, 2001-2008.

Autores: **Pilar Ciruela, Sergi Hernández, Conchita Izquierdo.** Direcció General de Salut Pública. Subdirecció General Vigilància i Resposta a Emergències de Salut Pública.

Introducción

Los casos de enfermedad neumocócica invasora (ENI) se han identificado en base a las notificaciones de los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae* en muestras estériles efectuadas por los laboratorios hospitalarios que participan en el Sistema de Notificación Microbiológica de Catalunya (SNMC).

El SNMC se puso en marcha en el año 1993 como prueba piloto durante 2 años, y ha funcionado de forma ininterrumpida desde entonces. En la actualidad participan 40 hospitales lo que representan una cobertura de 79,5% del total de camas de los hospitales públicos de Cataluña⁷⁷.

Para conocer la incidencia de la enfermedad neumocócica invasora en los años anteriores a la comercialización de la vacuna heptavalente (PnC7), se realizó un estudio de base poblacional en Cataluña⁷⁸ que detectó una incidencia global para ENI de 10,5 por 100.000 personas-año (59,6 por 100.000 personas-año en menores de 2 años y 27,9 por 100.000 personas-año en adultos de 65 años y más).

Por otra parte, en el año 2003 se realizó un trabajo con el objetivo de conocer la cobertura vacunal en niños, la conclusión fue que el 35% de la población menor de 2 años estaban vacunados con PnC7⁷⁹. Otros trabajos más actuales⁸⁰, concretamente en el año 2007, han reflejado una cobertura vacunal entre el 50% y 55% en los niños menores de 5 años.

Después que algunos países incluyeran la vacunación con PnC7 a partir del año 2000, numerosos estudios han detectado cambios en la distribución de los serotipos de *Streptococcus pneumoniae*. Estas variaciones han podido explicarse, en parte, por la naturaleza misma de la enfermedad, por las áreas geográficas, por la tendencia temporal y por la edad en que se presenta la enfermedad^{81,82,83,84,85}.

El objetivo de este trabajo ha sido estudiar la epidemiología de la ENI entre los años 2001-2008 y la distribución de los serotipos circulantes en Cataluña.

Métodos

Para el presente estudio se han analizado los aislamientos de *S. pneumoniae* que han ocasionado neumonía, meningitis y bacteriemia sin foco durante los años 2001 a 2008.

Los grupos de edad considerados han sido: <2 años, 2-4 años, 5-19 años, 20-64 años y 65 años y más. Las tasas anuales se han calculado a partir de los datos demográficos obtenidos del instituto de estadística de Cataluña. Para la determinación de serotipo se ha utilizado la reacción de Quellung realizada en el Laboratorio de Referencia de Neumococos del Instituto de Salud Carlos III.

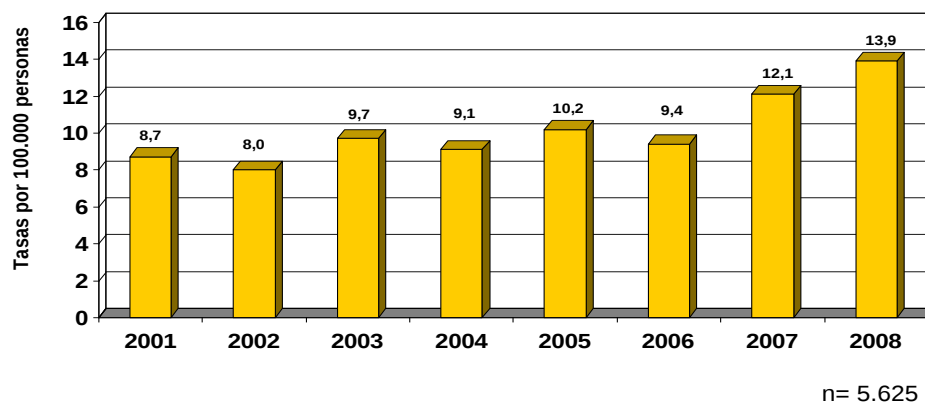
La media de hospitales que han declarado ENI en este periodo ha sido de 28, con un rango de 24 a 31, en los años 2005 y 2008, respectivamente

Las diferencias entre proporciones se han calculado con el test de X^2 y la comparación de las tasas de incidencia con tests exactos. Se ha considerado el valor $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

Resultados

Desde el año 2001 al 2008 se han diagnosticado 5.625 episodios de ENI con una tasa global de $10,2 \times 10^5$ personas-año. Las tasas de incidencia expresadas en personas-año han oscilado entre 8,0 y 13,9 en el 2002 y 2008, respectivamente. Tal y como se observa en la figura 1, en el año 2008 se ha observado un aumento de la incidencia global de ENI respecto al 2001 ($p < 0,05$).

Figura 1. Distribución anual de enfermedad neumocócica invasora. Cataluña, 2001-2008



La neumonía ha presentado una tasa de 7,0 por 100.000 personas-año, de las cuales el 7,1% han sido empiemas (0,5 por 100.000 personas-año). La tasa de bacteriemias sin foco y meningitis han sido de 2,4 y 0,9 por 100.000 personas-año, respectivamente (Tabla 1). En el 2008 la incidencia de neumonías y bacteriemias sin foco han aumentado respecto al 2001. Las tasas en las neumonías pasaron de 5,9 por 100.000 personas-año en 2001 a 9,0 por 100.000 personas-año en 2008 y las bacteriemias sin foco de 2,1 a 3,9 por 100.000 personas-año, respectivamente, en ambos casos las diferencias alcanzaron significación estadística ($p < 0,01$). Las meningitis, sin embargo no han presentado cambios significativos entre 2001 y 2008 (0,7 y 1,0 por 100.000 personas-año, respectivamente).

Tabla 1. Evolución de la incidencia de ENI según manifestación clínica. Cataluña 2001-2008.

	2001 n Tasa	2002 n Tasa	2003 n Tasa	2004 n Tasa	2005 n Tasa	2006 n Tasa	2007 n Tasa	2008 n Tasa	TOTAL n Tasa
Neumonía	374 5,9	316 4,9	451 6,7	410 6,0	516 7,4	489 6,9	625 8,7	665 9,0	3.846 7,0
Bacteriemia sin foco	134 2,1	161 2,5	154 2,3	165 2,4	151 2,2	126 1,8	165 2,3	285 3,9	1.341 2,4
Meningitis	47 0,7	44 0,7	45 0,7	46 0,7	47 0,7	55 0,8	79 1,1	75 1,0	438 0,9
TOTAL	555 8,7	521 8,0	650 9,7	621 9,1	714 10,2	670 9,4	869 12,1	1025 13,9	5.625 10,2

Los niños menores de 2 años han presentado las tasas más elevadas, con una tasa media anual de 45,2 por 100.000 personas-año, seguidas del grupo de 2 a 4 años (26,2 por

100.000 personas-año) y de los adultos de 65 años y más (22,7 por 100.000 personas-año). Los grupos de edad con menor incidencia han sido los de 5 a 19 años (4,3 por 100.000 personas-año) y los de 20 a 64 años (6,0 por 100.000 personas-año).

Al analizar las diferencias de tasas entre los años 2001-2008 por grupos de edad, se observa un aumento de la incidencia en todos los grupos (Figura 2). En los niños menores de 2 años las diferencias no alcanzaron significación estadística (53,7 y 56,4 por 100.000 personas-año, en 2001 y 2008, respectivamente ($p>0,05$)), mientras que en los otros grupos de edad, de 2 a 4 años y 65 años y más, las diferencias han sido significativas. Las tasas de incidencia en los niños de 2 a 4 años han sido de 19,6 y 40,5 por 100.000 personas-año, en los años 2001 y 2008, respectivamente), y en el grupo de 65 años y más de 18,8 y 29,8 por 100.000 personas-año en los años 2001 y 2008, respectivamente. Este incremento se debe al aumento de la incidencia de las neumonías y las bacteriemias sin foco (Tabla 2) pero no se observa en las meningitis.

Figura 2. Evolución de la incidencia de ENI por grupos de edad. Cataluña, 2001-2008

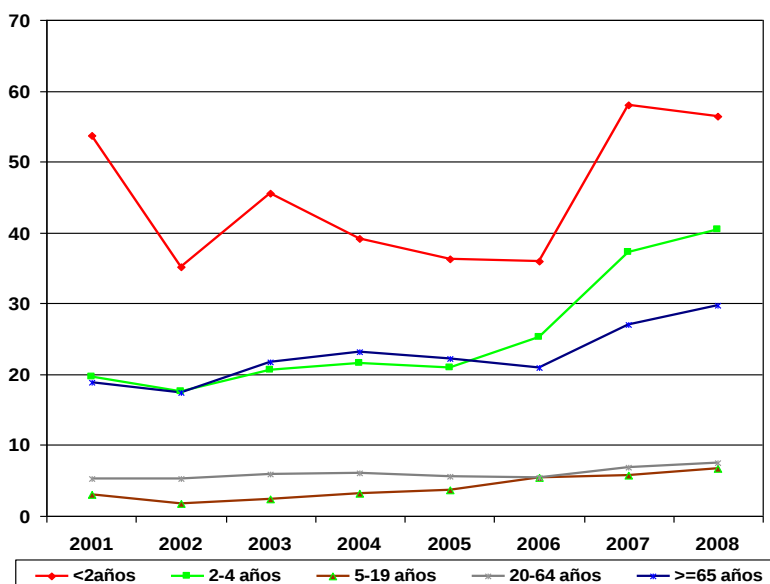


Tabla 2. Incidencia de Enfermedad neumocócica invasora según manifestación clínica. Cataluña, 2001- 2008

	< 2 años			2-4 años			≥ 65 años			Todas las edades		
	Tasa 2001	Tasa 2008	p	Tasa 2001	Tasa 2008	p	Tasa 2001	Tasa 2008	p	Tasa 2001	Tasa 2008	p
Neumonia	19,1	30,3	0,09	13,1	26,3	<0,01*	15,6	20,8	<0,01*	5,9	9,0	<0,01*
Meningitis	11,3	7,9	0,5	2,4	1,7	0,9	1,2	1,5	0,6	0,7	1,0	0,1
Bacteriemia sin foco	23,4	18,2	0,4	4,2	12,5	<0,01*	2,0	7,4	<0,01*	2,1	3,9	<0,01*
Total	53,7	56,4	0,8	19,6	40,5	<0,01*	18,8	29,8	<0,01*	8,7	13,9	<0,01*

Desde el 2001 hasta el 2008 se han serotipado 5.161 *S. pneumoniae* en líquidos estériles de episodios diferentes. Se han aislado más de 50 serotipos de los cuales el 62,5% de los casos han correspondido a los serotipos: 1, 14, 3, 19A, 7F, 6A, 9V, 5 y 19 F. En los años

estudiados se ha observado una gran variación de los serotipos de tal manera que en el año 2001 los serotipos incluidos en la PCV-7v se han aislado en un 42,2% de los casos mientras que en el año 2008 sólo han presentado en el 19,1% de los episodios (Tabla 3). Los serotipos incluidos en la vacuna-10 valente (PnC10) también han disminuido (57,8% y 51,1%, en 2001 y 2008, respectivamente, ($p<0,05$)), sin embargo los serotipos incluidos en la vacuna 13 valente (PnC13) no han reducido significativamente el porcentaje.

En los niños menores de 2 años la incidencia de ENI debido a serotipos incluidos en la PnC7 ha disminuido en un 66,7% de los casos en el 2008 respecto al 2001. También se han reducido en los niños de 2 a 4 años de edad (en un 94,3% de los casos) y en el grupo de 65 años y más (disminución casi de la mitad de los casos). En la tabla 4 se observa las variaciones de los serotipos incluidos en las diferentes vacunas en los principales grupos de edad.

Tabla 3. Serotipos causantes de ENI según la cobertura vacunal. Cataluña 2001-2008

	2001		2008		p
	Núm. casos	% Cobertura	Núm. casos	% Cobertura	
< 2 años					
PnC7	43	68,3	13	19,4	<0,05
PnC10	49	77,8	28	41,8	<0,05
PnC13	57	90,5	52	77,6	NS
Otros serotipos	6	9,5	15	22,4	NS
Total	63		67		
2-4 años					
PnC7	9	52,9	7	14,6	<0,05
PnC10	15	88,2	37	77,1	NS
PnC13	17	100,0	42	87,5	NS
Otros serotipos	0	0,0	6	12,5	NS
Total	17		48		
≥ 65 años					
PnC7	72	42,4	55	21,4	<0,05
PnC10	85	50,0	101	39,3	<0,05
PnC13	128	75,3	156	60,7	<0,05
Otros serotipos	42	24,7	101	39,3	<0,05
Total	170		257		
Todas las edades					
PnC7	220	42,2	134	19,1	<0,05
PnC10	301	57,8	358	51,1	<0,05
PnC13	391	75,0	495	70,7	NS
Otros serotipos	130	25,0	205	29,3	NS
Total	521		700		

En el año 2008 los serotipos con mayor incidencia en los niños menores de 2 años han sido 19A, 7F y 14; en el grupo de 2 a 4 años, los serotipos 1, 5, 14 y 19A; en el grupo de 5 a 19 años han sido principalmente los serotipos 1, 5 y 7F, en el grupo de 20-64 años los serotipos 1, 7F y 19 A y, en los adultos de 65 años y más, los serotipos 14, 3 y 1. En las figuras 3, 4 y 5 se observan las variaciones de serotipos en los principales grupos de edad en los años 2001, 2005 y 2008. Se puede ver la disminución progresiva de los serotipos incluidos en la PnC7 en todas las edades, aunque en el serotipo 14 este descenso se hace evidente con un porcentaje menor de casos. Aumentan otros serotipos que no están incluidos en la vacuna como por ejemplo el serotipo 19 A en los niños menores de 2 años, los serotipos epidémicos 1 en los niños de 2 a 4 años y el serotipo epidémico 5 en los adultos de 65 años y más durante el año 2005.

Figura 3. Serotipos causantes de Enfermedad neumocócica invasora en menores de 2 años. Cataluña 2001-2008

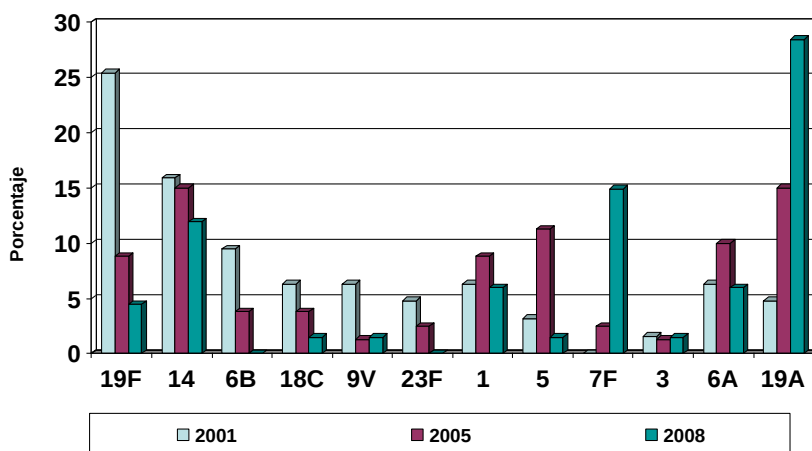


Figura 4. Serotipos causantes de Enfermedad neumocócica invasora en niños de 2 a 4 años. Cataluña 2001-2008

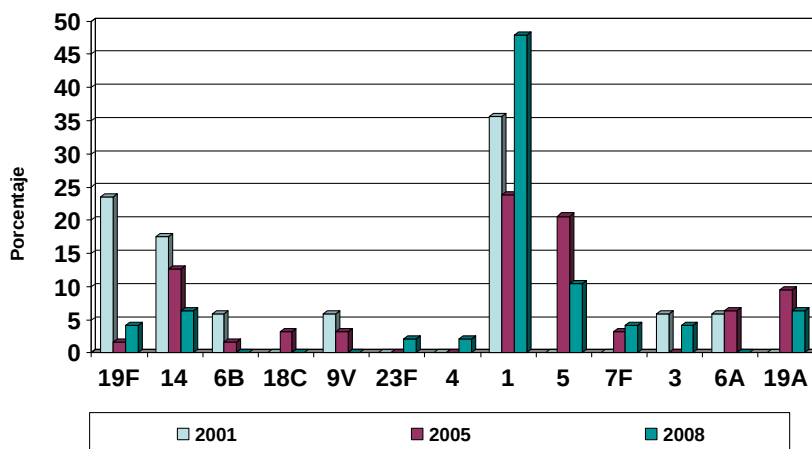
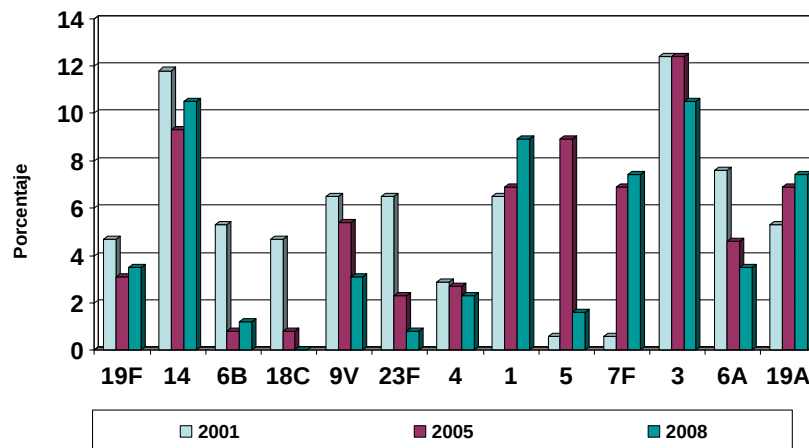


Figura 5. Serotipos causantes de Enfermedad neumocócica invasora en ≥ 65 años. Cataluña 2001-2008



Conclusiones:

- La incidencia global de ENI ha aumentado desde el año 2001 respecto al año 2008 debido fundamentalmente al mayor número de casos de neumonías y bacteriemias sin foco. El aumento ha sido estadísticamente significativo en todos los grupos de edad excepto en los niños menores de 2 años.
- En el año 2008 la tasa global de ENI ha sido de 13,9 por 100.000 personas-año. Los niños menores de 2 años han tenido la tasa más elevada con un 56,4 casos por 100.000 personas-año, seguidas de los niños de 2 a 4 años (40,5 casos por 100.000 personas-año) y de los adultos de 65 años y más (29,8 casos por 100.000 personas-año).
- Los serotipos incluidos en la vacuna PnC7 han disminuido en el 2008 respecto a 2001 en todos los grupos de edad, debido a la inclusión de vacunas y al efecto de protección de grupo.
- En el año 2008 los serotipos incluidos en la vacuna PnC7 en los niños menores de 2 años ha representado el 19,4%, en la vacuna PnC10 el 41,8% y los incluidos en la vacuna PnC13 el 77,6%. En los niños de 2 a 4 años la vacuna PnC7 ha cubierto el 14,6%, la PnC10 el 77,1% y la PnC13 el 87,5% de casos, mientras que en los adultos de 65 años y más, la cobertura ha sido de 21,4%, 39,3% y de 60,7%, respectivamente.
- En los niños menores de 2 años los serotipos más frecuentes han sido 19 A, 7F y 14, en los niños de 2 a 4 años los serotipos 1, 5 y 19A y en los adultos de 65 años y más los serotipos 3, 14, 1, 19 A y 7F.
- A pesar de haber disminuido la incidencia de ENI debida a serotipos incluidos en la vacuna PnC7 el aumento de la incidencia global de ENI puede explicarse en parte por el reemplazo de serotipos, por la evolución natural de los diferentes serotipos causantes de ENI y por la presión ejercida por el uso de los antibióticos.
- Es necesaria la vigilancia de la ENI de forma continua y mantenida en el tiempo que permita detectar cambios en el patrón epidemiológico y determinar la estrategia preventiva más apropiada.

3.6. Vigilancia de la enfermedad neumocócica invasora en la Comunidad Valenciana. Año 2008.

Autores: Dirección General de Salud Pública. Área de Epidemiología. Servicio de Vigilancia y Control Epidemiológico. (<http://www.sp.san.gva.es/epidemiologia>).

Introducción

En la Comunidad Valenciana, la ENI es EDO desde el 1 de enero del año 2007, efectuándose la declaración de caso a través del Sistema Análisis de la Vigilancia Epidemiológica (AVE). La vigilancia de esta enfermedad presenta altas cotas de oportunidad y exhaustividad debido a que la Consejería de Sanidad ha desarrollado sistemas de información electrónicos, que integran datos en la Vigilancia Epidemiológica de forma automática; tal es el caso del Sistema de Información Poblacional (SIP), que incorpora en la encuesta de ENI la información sociodemográfica de cada uno de los casos, y el registro de vacunas (RVN), que incluye la información de la vacuna de forma igualmente automática. Asimismo la Red de Vigilancia Microbiológica en la Comunidad Valenciana (RedMIVA) incorpora los resultados de las pruebas microbiológicas de los hospitales de la Comunidad en el Sistema AVE en tiempo real. Las cepas de *S. pneumoniae* aisladas en muestras clínicas en los diferentes laboratorios de microbiología de la Comunidad Valenciana, e incluidas en la definición de caso, se envían, para su serotipado, al Servicio de Microbiología del hospital La Fe de Valencia, que actúa como laboratorio de referencia.

Resultados

Durante el año 2008 se han notificado 588 casos de enfermedad neumocócica invasora (ENI) con una tasa de 12,2 casos por 10^5 habitantes (tabla 1). Los casos notificados en hombres han sido 361 (tasa de 15,1) y en las mujeres 227 (tasa de 9,4) siendo 1,6 la razón de tasas a favor de los hombres. La tasa más alta correspondió al grupo de 1 y 2 años (42,3), seguida de los menores de 1 año (35,9). Los mayores de 64 años ocupan el tercer lugar (27,8). Las tasas son especialmente bajas en el grupo de 5 a 14 años y en el de 15 a 39 (4,6 y 3,8). La forma clínica que aporta mayor número de casos a la ENI es la neumonía con 364 casos y una tasa de 7,6 casos por 10^5 . Esta forma clínica representa el 61,9% de la totalidad de los casos notificados. A la neumonía le sigue en frecuencia la sepsis con 97 casos y una tasa de 2,0 casos por 10^5 . Los casos de meningitis son 52, representan el 8,8% del total de casos, y equivalen a una tasa de 1,1. Los casos se declaran a lo largo de todo el año, aunque muestran estacionalidad con mayor incidencia en el invierno y la primera parte de la primavera.

Tabla 1. ENI: casos y tasas globales por 100.000 habitantes para las tres formas clínicas más frecuentes según el grupo de edad. Año 2008.

Grupos de edad	Total		Neumonía		Sepsis		Meningitis	
	Casos	Tasas por 10 ⁵	Casos	Tasas por 10 ⁵	Casos	Tasas por 10 ⁵	Casos	Tasas por 10 ⁵
< 1 año	17	35,9	4	8,4	8	16,9	3	6,3
1 a 2	41	42,3	10	10,3	10	10,3	5	5,2
3 a 4	20	21,3	7	7,5	2	2,1	5	5,3
5 a 14	21	4,6	10	2,2	4	0,9	2	0,4
15 – 39	69	3,8	54	3,0	6	0,3	2	0,1
40 – 64	203	13,4	130	8,6	33	2,2	22	1,5
≥ 65 años	217	27,8	149	19,1	34	4,4	13	1,7
Total	588	12,2	364	7,6	97	2,0	52	1,1

El 56,3% (331/588) de los casos presentan alguna enfermedad de base y son tanto más frecuentes cuanto más avanzada es la edad, estando la frecuencia máxima en el grupo de los mayores de 64 años, en los que el 79,3% presentan alguna de estas patologías. La patología más frecuente en los casos que presentan enfermedad de base son la enfermedad cardiovascular (23,6%) y la enfermedad respiratoria crónica (21%). El 15,8% (93/588) de los casos fallecieron y el 88,9% (523/588) fueron hospitalizados como consecuencia de la enfermedad. De los 93 fallecidos, el 58% (54/93) correspondieron al grupo de los mayores de 64 años. En los menores de 15 años fallecieron 3 casos (Tabla 2). La letalidad fue casi 4 puntos más elevada en los casos con enfermedad de base que cuando se estudia toda la casuística.

Tabla 2. ENI: Defunciones y letalidad global para las tres formas clínicas más frecuentes según el grupo de edad. Año 2008.

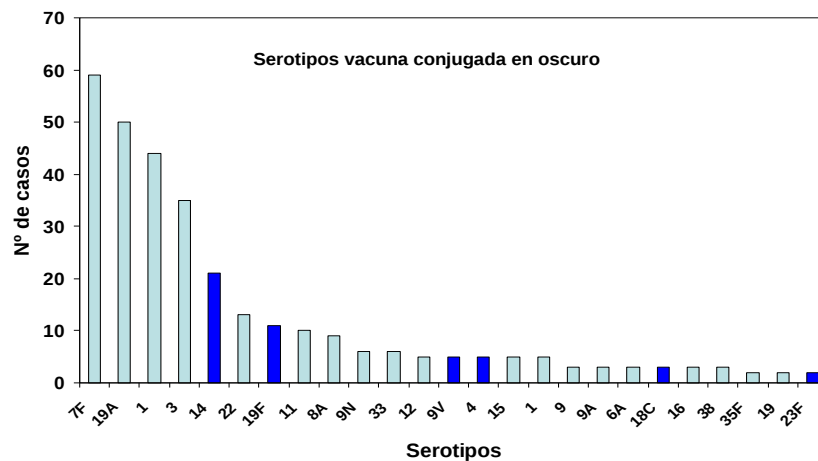
Grupos de Edad	Casos	Total		Neumonía		Meningitis		Sepsis	
		F	L	F	L	F	L	F	L
< 1 año	17	1	5,9	0	-	1	33,0	0	-
1 a 2	41	0	-	0	-	0	-	0	-
3 a 4	20	2	10,0	0	-	2	40,0	0	-
5 a 14	21	0	-	0	-	0	-	0	-
15 – 39	69	3	4,3	0	-	1	50,0	0	-
40 – 64	203	33	16,3	11	8,0	5	23,0	1	3,0
≥ 65 años	217	54	24,9	31	20,8	3	23,1	1	2,9
Total	588	93	15,8	42	11,5	12	23,1	2	2,1

F: fallecidos; L: letalidad

Por lo que se refiere a los serotipos, en el año 2008 se identificaron 39 de los 91 serotipos de *S. pneumoniae* descritos hasta la actualidad. Entre estos, los 10 más frecuentes suman un total de 258 cepas y representan el 77,2% de la totalidad de las cepas serotipadas. Las 76 cepas restantes representan el 22,8% y corresponden a 29 serotipos distintos. Las cepas correspondientes a los serotipos incluidos en la vacuna PnC7 suman 48, y representan el 14,4% de la totalidad de las cepas serotipadas. Los serotipos 14 y 19F son los más frecuentes, representan el 9,6% (32/334) de las cepas serotipadas, y el 66,7% de los serotipos incluidos en la vacuna PnC7 (figura 1).

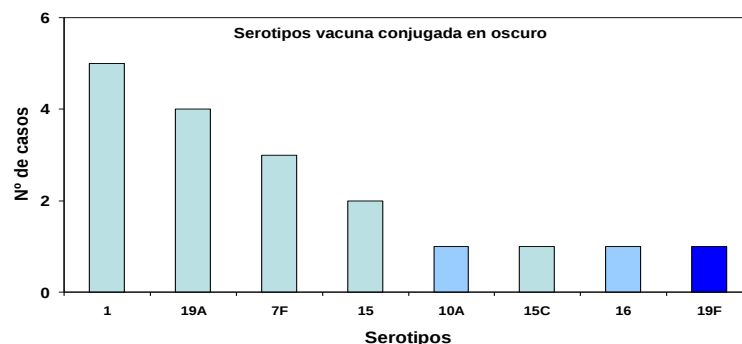
Se han serotipado el 47,4% (18/38) de las cepas que corresponden a casos de ENI en menores de 5 años con antecedente de vacunación. Los serotipos identificados han sido el 1 (5 cepas), 15 (2 cepas), 7F (3 cepas), 10A (1 cepa), 19A (4 cepa), 15C (1 cepa) y 16 (1 cepa), y el 19F, siendo este el único que está incluido a la vacuna PnC7. Hay que destacar que de las 18 cepas serotipadas, 9 (50%) corresponden a los serotipos 1 y 19A. Se ha observado un fallecimiento entre los niños menores de 5 años con antecedente de vacunación. Se trata de un caso de tres años de edad y serotipo 19A (figura 2).

**Fig 1.- Enfermedad neumocócica invasora
Comunidad Valenciana, año 2008**



Los casos que constan como vacunados frente a la enfermedad invasora por neumococo son el 16,5% (97/588) y se concentran mayoritariamente entre los menores de 5 años y los mayores de 64. El antecedente de vacunación previa entre en el grupo de 15 y 64 años ha sido un 4,8% (13/272), y en los menores de 5 años un 48,7% (38/78).

**Fig 2.- Enfermedad neumocócica invasora menores de
5 años vacunados. Comunidad Valenciana, año 2008**



Forma clínica neumonía

La tasa más alta es la de los mayores de 64 años con 19,1 casos por 10⁵ habitantes, seguida de los niños de 1 a 2 años con tasa de 10,3. El grupo de 5 a 14 años y el de 15 a 39 son los que tienen las tasas más bajas (tabla 1). La letalidad para la forma clínica de neumonía es del 11,5%, concentrándose todos los fallecimientos en los mayores de 39 años. Entre los 42 fallecimientos, el 73,8% corresponde a los mayores de 64 años (tabla 2). Se ha realizado serotipado a 220 cepas de las 364 (60,4%) correspondientes a los casos de neumonía bacteriémica. Los 11 serotipos más frecuentes suman un total de 178 cepas y representan el 80,9% de todas las cepas serotipadas. Los serotipos de la vacuna PnC7 suman un total de 29 cepas y suponen el 13,2% de las cepas serotipadas. Las cepas que corresponden a los serotipos de la vacuna PnC7 se distribuyen de la siguiente manera: 4 (4 cepas), 6B (1 cepa), 9V (4 cepas), 14 (13 cepas), 19F (5 cepas), 23F (1 cepa), y 18C (1 cepa). Se ha identificado el serotipo en 14 cepas de las 21 que corresponden a los niños menores de 5 años; 7 de los serotipos han sido identificados en vacunados y 7 en no vacunados. Los serotipos más frecuentes en vacunados son el 1 y el 19A. En los niños con antecedentes de vacunación no se ha identificado ningún serotipo incluido en la vacuna PnC7.

Forma clínica meningitis

La incidencia más elevada se observa en los menores de 1 año con una tasa de 6,3 casos por 10⁵ habitantes. Esta tasa baja de forma ligeramente en los niños de 1 a 4 años y de forma más espectacular en el resto de grupos de edad (tabla 1). La letalidad para los casos de meningitis por *S. pneumoniae* es de 23,1%. En total se han identificado 12 fallecimientos, 1 en un niño menor de 1 año, 2 en el grupo de 3 a 4 años, 1 en el grupo de 15 a 39 años y los 8 restantes en los mayores de 39 años (tabla 2). Un 13,5% de los casos tiene antecedentes de vacunación, todos ellos en el grupo de edad de 1 a 4 años. El porcentaje de vacunados previamente a la enfermedad en los menores de 5 años ha sido del 30,8% (4/13). Se ha realizado serotipados a 24 de las 52 cepas (46,1%) correspondientes a los casos de meningitis por *S. pneumoniae*. Los serotipos incluidos en la vacuna PnC7 suman un total de 4 cepas, concentradas todas ellas en los serotipos 14 (1 cepa), 19F (2 cepas) y 18C (1 cepa). Estas 4 cepas representan el 16,7% de los serotipos de las meningitis. En los 13 casos con edad inferior a 5 años se han identificado 6 serotipos, uno solo de los cuales están incluidos en la vacuna PnC7 (18%). Además, la distribución de los serotipos según el antecedente de vacunación es un caso por serotipo 15 y otro por serotipo 19A en niños con antecedente de vacunación. Hubo cuatro casos por los serotipos 12, 18C, 23B y 7F en niños no vacunados.

Forma clínica sepsis

Entre las 97 cepas que corresponden a la totalidad de los casos de sepsis, se serotiparon 57 (58,8%). Los 8 serotipos mas frecuentes suman un total de 39 cepas y suponen el 68,4% de las cepas serotipadas. En los niños menores de 5 años con diagnóstico de sepsis se serotiparon 14 de las 20 cepas (70%). Entre estas cepas serotipadas hay 3 con serotipos incluidos en la vacuna PnC7 (serotipos 14, 23F y 9V), todos ellos pertenecientes a casos en cuyo antecedente no había constancia de vacunación previa.

Forma clínica empiema pleural

La letalidad es del 9,5% concentrándose los casos fallecidos en los mayores de 39 años (4 fallecidos). Se realizó serotipado a 14 de las 42 cepas (33,3%) y los serotipos más

frecuentes fueron el 1 (5 cepas), 19A (3 cepas) y 7F (2 cepas). Se ha identificado 1 sola cepa perteneciente a algún serotipo incluido en la vacuna PnC7 (serotipo 14). No se identificó ningún serotipo incluido en la vacuna PnC7 en menores de 5 años.

Bacteriemias ocultas.

Las bacteriemias ocultas suman 21 casos, representan una tasa de 0,4 casos por 10⁵ habitantes. Los casos se reparten entre los menores de 3 años (28,6%) y los mayores de 65 años (52,4%). Se serotiparon 13 cepas que permitieron identificar 10 serotipos distintos, de los cuales 3 (23,1%) están incluidos en la vacuna PnC7 (4, 14 y 19F). En los niños menores de 5 años vacunados no se identificó ningún serotipo incluido en la vacuna PnC7.

Otras localizaciones.

Las artritis, peritonitis, pericarditis o endocarditis suman 12 casos, se serotiparon el 58,3% y se identificaron 6 serotipos distintos, de los que 3 están incluidos en la vacuna PnC7 (14, 18C y 19F); sin embargo, no se identifica ninguno de los serotipos incluidos en esa vacuna en casos con antecedente de vacunación previa.

Resultados del estudio de sensibilidad a los antibióticos

El estudio de la sensibilidad a los 17 antibióticos más frecuentemente utilizados muestra una resistencia elevada a cotrimoxazol (36% de resistencia total y 7% de resistencia intermedia) y a los macrólidos (3% de resistencia intermedia y 21% de resistencia total a eritromicina, 1% de resistencia intermedia y 15% de resistencia total a clindamicina, y 1% de resistencia intermedia y un 15% de resistencia total a claritromicina). Dentro de la resistencia a penicilina, el 14% de las cepas han exhibido resistencia intermedia y 8% resistencia total. La resistencia a oxacilina se muestra también alta (18% de resistencia total).

Conclusiones

- Los niños de uno y dos años han presentado las tasas más elevadas de ENI. Sin embargo, las tasas de meningitis son similares en los tres grupos de menores de 5 años (<1 año, 1-2 años, 3-4 años).
- La letalidad más alta se ha registrado en los mayores de 65 años. Los menores de 15 años han presentado una letalidad muy baja.
- Los serotipos más frecuentemente aislados, por orden de frecuencia, fueron **7F, 19A, 1, 3, 14, 22, 19F, 11, 8A, y 9N**, que representaron el 77,2% de todos los serotipos identificados. Por lo que se refiere a los serotipos incluidos en la vacuna PnC7, los más frecuentes fueron el **14 y 19F**. En los menores de 5 años con antecedente de vacunación previa a la enfermedad, sólo se identificó un serotipo incluido en la vacuna PnC7, siendo los serotipos mas frecuentes en este grupo el **1 y 19A**.
- Ocho serotipos se asociaron al 3,3% de los fallecimientos ocurridos: los serotipos **14, 19A y 23F** sumaron cinco fallecimientos cada uno, el serotipo **3** cuatro, y los serotipos **1, 15, 19F, y 6A** tres fallecimientos igualmente cada uno.
- El 56,3% de los casos presentaban una enfermedad de base, y el 84,3% de estos figuraban como no vacunados.
- La incidencia del empiema pleural fue baja y los casos en los niños menores de 5 años han representando el 38,1%.
- El antecedente de vacunación en los menores de 5 años se elevó al 48,7%, y en los menores de un año al 17,6%.

3.7. Vigilancia de la enfermedad neumocócica invasora en la Comunidad de Madrid. Años 1998-2008

Autores: **Ángeles Gutiérrez, Darío Ochoa y María Ordobás**. Servicio de Epidemiología. Comunidad Autónoma de Madrid

Introducción

En la Comunidad de Madrid (CM) se incluye la vacuna de polisacáridos (PnPS23) en las recomendaciones de vacunación de adultos mayores de 59 años desde 2005, administrándose junto a la vacuna antigripal. Desde noviembre de 2006 la vacuna PnC7 se ha incluido en el calendario de vacunaciones sistemáticas infantiles con 4 dosis a los 2, 4, 6 y 18 meses de edad. Se presentan la incidencia de ingresos por ENI para el periodo 1998-2007, la evolución de la incidencia de la meningitis neumocócica para el mismo período y, por último, se describen las características clínicas, epidemiológicas y de laboratorio de los casos de ENI registrados en el sistema EDO en la CM en el año 2008.

Métodos

- *Explotación del CMBD*

Se trata del estudio descriptivo de los casos de ENI que han requerido ingreso hospitalario, incluidos en el Registro del CMBD de la CM, durante el período 1998-2007. Para este estudio se han seleccionado los siguientes códigos de la CIE-9-MC: 481 (neumonía neumocócica), 320.1 (meningitis neumocócica), 038.2 (septicemia neumocócica) y 567.1 (peritonitis neumocócica), recogidos en el diagnóstico principal o en el primer diagnóstico secundario. Se calculan tasas de incidencia por 100.000 habitantes, globales y específicas por grupos de edad y forma clínica de presentación. Se compara la incidencia del período 1998-2000 (previo a la disponibilidad de la vacuna conjugada) con el período 2001-2007. El análisis estadístico se ha efectuado con los programas Epiinfo v6.04 y SPSS v14.0.

- *EDO-Meningitis Neumocócicas*

Se trata del estudio descriptivo de las meningitis neumocócicas registradas en la CM en el período 1998-2007. Las meningitis bacterianas son EDO en la CM desde el año 1997 y entre ellas se incluyen las meningitis neumocócicas. Son de notificación tanto las sospechas clínicas como los casos con diagnóstico de presunción o de confirmación.

- *EDO-ENI*

Se trata del estudio descriptivo de los casos de ENI recogidos en las EDO en residentes en la CM que iniciaron síntomas en el año 2008. La ENI se incluyó como EDO en la CM en febrero de 2007.

La información sobre el estado vacunal de los casos se ha completado con la aportada por el Registro de Vacunas de la CM. La pauta vacunal de la vacuna PnC7, varía en función de la edad de inicio de la vacunación. Se considera fracaso vacunal de vacuna PnC7 cuando se presenta ENI debida a un serotipo incluido en la vacuna PnC7 (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F) en un niño con antecedentes de primovacunación completa efectuada al menos 15 días antes del inicio de síntomas de dicha enfermedad.

Para potenciar la vigilancia de la ENI se ha puesto en marcha el serotipado de las cepas de neumococo en el Laboratorio Regional de Salud Pública. Para la identificación del serotipo se ha utilizado el test de aglutinación por látex (Pneumolátex) y la reacción de Quellung.

Resultados

- **CMBD:** En el período 1998-2007 se han registrado 24.147 casos de ENI, con una incidencia media anual de 43,16 casos por 100.000 habitantes. La mayor incidencia se observa en el año 2007 (tasa 54,82) y la menor en el año 2004 (tasa 32,23). La neumonía fue la principal forma clínica de presentación de la enfermedad (97,1% de los casos), seguida de la meningitis (1,8%) (tabla 1).

Tabla 1.- Enfermedad invasora por neumococo. Comunidad de Madrid, CMBD 1998-2007. Incidencia anual según formas clínicas.

	Septicemia		Meningitis		Neumonía		Peritonitis		Total	
	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas
1998	27	0,53	33	0,65	2.468	48,47	2	0,04	2.530	49,69
1999	19	0,37	36	0,70	2.189	42,54	4	0,08	2.248	43,69
2000	22	0,42	39	0,75	2.202	42,30	2	0,04	2.265	43,51
2001	20	0,37	37	0,69	2.136	39,76	2	0,04	2.195	40,86
2002	13	0,24	48	0,87	2.060	37,27	3	0,05	2.124	38,43
2003	22	0,38	55	0,96	2.193	38,35	3	0,05	2.273	39,75
2004	17	0,29	44	0,76	1.808	31,15	2	0,03	1.871	32,23
2005	32	0,54	52	0,87	2.463	41,30	3	0,05	2.550	42,76
2006	28	0,47	43	0,72	2.685	44,69	1	0,02	2.757	45,89
2007	53	0,87	45	0,74	3.232	53,14	4	0,07	3.334	54,82

En la tabla 2 se muestra la incidencia de ENI global y de la meningitis neumocócica, por grupos de edad, para los períodos 1998-2000 y 2001-2007. Para la ENI global la menor incidencia se presenta en el período 2001-2007 para la mayoría de los grupos de edad. Sin embargo para la meningitis se observa una incidencia superior, para la mayoría de los grupos de edad, en el último período. Al comparar el período 2001-2007 con el período 1998-2000, observamos un menor riesgo de enfermar en el último período para la ENI global (diferencia significativa). Sin embargo, para la meningitis el riesgo de enfermar fue mayor en el período 2001-2007 (diferencia no significativa) (tabla 3).

En el análisis por grupos de edad (tabla 3) se observa que las diferencias entre ambos períodos son significativas para la ENI global en los menores de 5 años, y en los grupos de 10 a 14 años, 25 a 44 años y mayores de 64 años. Para la meningitis, las diferencias en la

incidencia en el período 2001-2007 respecto al período 1998-2000 han sido significativas en los menores de 5 años, en los que el riesgo de presentar la enfermedad ha sido mayor en el período 2001-2007 y en el grupo de edad de 10 a 14 años, en el que el riesgo de presentar la enfermedad ha sido menor en el último período.

Tabla 2.- Enfermedad invasora por neumococo. Comunidad de Madrid, CMBD 1998-2000 y 2001-2007. Incidencia media por grupos de edad.

Grupos de edad	Enfermedad neumocócica global		Meningitis	
	1998-2000	2001-2007	1998-2000	2001-2007
< 1	85,8	58,79	5,77	13,69
1 a 4	65,2	55,74	1,27	1,91
5 a 9	12,8	15,06	0,41	0,43
10 a 14	6,3	4,09	0,48	0,05
15 a 19	2,8	4,22	0,10	0,28
20 a 24	3,9	4,44	0,15	0,14
25 a 44	16,5	14,41	0,52	0,46
45 a 64	26,9	27,07	0,51	0,74
> 64	207,6	182,52	1,76	1,32
Total	45,6	42,10	0,70	0,80
<2	91,12	65,53	4,62	9,15
<5	69,31	56,50	2,16	4,46
<15	27,74	26,55	0,98	1,74

La evolución de la letalidad no presenta una clara tendencia en el período de estudio. La letalidad más baja se ha presentado en el año 2006 (8,6%) y la más elevada en el año 2000 (11,6%) (tabla 4). La letalidad de la meningitis, debido al bajo número de casos, ha mostrado amplias oscilaciones, registrándose también la menor letalidad en el año 2006 (4,7%) y la más elevada en el año 2003 (23,6%).

Tabla 3.- Enfermedad invasora por neumococo. Comunidad de Madrid, CMBD 1998-2007. Comparación de la incidencia de los períodos 2001-2007 y 1998-2000 (referencia), por grupos de edad.

Grupos de edad	Enfermedad neumocócica global		Meningitis	
	RR	IC 95%	RR	IC 95%
< 1	0,70	0,56-0,86*	2,41	1,15-5,04*
1-4	0,88	0,78-0,99*	1,47	0,65-3,33
5-9	1,20	0,95-1,51	1,06	0,28-3,98
10-14	0,65	0,46-0,92*	0,11	0,01-0,97*
15-19	1,47	0,97-2,22	2,94	0,35-24,42
20-24	1,12	0,82-1,55	0,92	0,17-5,05
25-44	0,88	0,81-0,95*	0,89	0,57-1,41
45-64	1,01	0,94-1,09	1,47	0,88-2,48
> 64	0,88	0,85-0,91*	0,74	0,50-1,09
Total	0,93	0,90-0,95*	1,15	0,93-1,43
<2	0,73	0,63-0,84*	1,97	1,10-3,54*
<5	0,83	0,75-0,92*	2,01	1,16-3,47*
<15	0,97	0,88-1,06	1,76	1,11-2,79*

* $p < 0,05$

Tabla 4.- Enfermedad invasora por neumococo. Comunidad de Madrid, CMBD 1998-2007. Fallecidos y letalidad anual.

	Enfermedad neumocócica global		Meningitis	
	Fallecidos	Letalidad	Fallecidos	Letalidad
1998	269	10,6	5	15,2
1999	237	10,5	7	19,4
2000	263	11,6	8	20,5
2001	198	9,0	7	18,9
2002	186	8,8	4	8,3
2003	255	11,2	13	23,6
2004	189	10,1	7	15,9
2005	267	10,5	8	15,4
2006	237	8,6	2	4,7
2007	300	9,0	6	13,3

- *EDO-Meningitis Neumocócica:* En el período 1998-2007 se han notificado a las EDO 404 casos de meningitis neumocócica, con una tasa media anual de 0,72 casos por 100.000 habitantes. Los menores de 15 años suponen el 39,4% de los casos, y los menores de 1 año suponen el 18,8%. La mayor incidencia se ha presentado en los menores de 1 año (12,72 por 100.000).

Tabla 5.- Evolución de la incidencia de la meningitis neumocócica. Comunidad de Madrid, años 1998-2007.

Grupos de edad	1998		1999		2000		2001		2002	
	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas
<1	6	13,75	3	6,17	4	7,90	11	19,60	9	15,28
1-4	7	3,84	7	3,78	2	1,09	3	1,51	7	3,36
5-9	1	0,40	3	1,23	0	0,00	2	0,81	0	0,00
10-14	0	0,00	1	0,37	2	0,76	2	0,76	0	0,00
15-19	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	0,31	2	0,63
20-24	0	0,00	1	0,22	2	0,44	0	0,00	0	0,00
25-44	6	0,37	9	0,54	8	0,46	5	0,27	5	0,26
45-64	2	0,17	7	0,59	6	0,51	4	0,33	9	0,72
>64	4	0,57	10	1,34	12	1,59	10	1,28	5	0,61
Total	26	0,51	41	0,80	36	0,69	38	0,71	37	0,67
<2	10	11,39	7	7,20	5	4,97	14	12,84	12	10,41
<5	13	5,75	10	4,28	6	2,56	14	5,51	16	5,98
<15	14	1,85	14	1,86	8	1,08	18	2,36	16	2,04

Grupos de edad	2003		2004		2005		2006		2007	
	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas
<1	10	16,01	12	18,11	9	12,91	2	2,88	10	14,57
1-4	8	3,58	6	2,53	7	2,77	5	1,83	5	1,84
5-9	4	1,54	2	0,77	2	0,74	1	0,36	2	0,70
10-14	0	0,00	1	0,37	0	0,00	1	0,37	2	0,73
15-19	3	0,96	1	0,33	0	0,00	0	0,00	1	0,34
20-24	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	3	0,77
25-44	6	0,30	8	0,39	10	0,47	11	0,51	10	0,46
45-64	5	0,39	4	0,30	10	0,72	11	0,78	9	0,63
>64	5	0,60	7	0,83	11	1,30	4	0,46	18	2,08
Total	41	0,72	41	0,71	49	0,82	35	0,58	60	0,99
<2	15	12,26	14	10,84	15	10,99	4	2,83	13	9,43
<5	18	6,29	18	5,93	16	4,96	7	2,04	15	4,40
<15	22	2,69	21	2,51	18	2,07	9	1,01	19	2,11

En la evolución anual de la incidencia se observa una cierta estabilidad, con las mayores tasas en el año 2007 (0,99 por 100.000) y la menor en el año 1998 (0,51 por 100.000) (tabla 5).

- *EDO-ENI:* En la CM se han registrado 734 casos de ENI con inicio de síntomas en el año 2008, lo que supone una incidencia de 11,70 casos por 100.000 habitantes. Se ha registrado el fallecimiento de 63 pacientes, lo que supone una letalidad del 8,6% (tabla 6).

El 58,3% de los casos eran varones, con una incidencia de 14,08 casos por 100.000 habitantes en varones y de un 9,47 en mujeres. La media de edad de los casos ha sido de 42 años (DE= 29). El 21,3% de los casos tenían menos de 5 años y el 30,7% eran mayores de 59 años. La mayor incidencia se ha registrado en el grupo de edad de los menores de 1 año (71,99 casos por 100.000 habitantes), seguido por el grupo de edad de 1 a 4 años (39,25) y el de los mayores de 64 años (20,77) (tabla 6).

Se dispone de información sobre la forma clínica de presentación de la enfermedad en el 95,8% de los casos. De ellos, la neumonía fue la principal forma clínica de presentación (60,7%), seguida de la bacteriemia sin foco (17,0%). La mayor letalidad se presentó en los casos de sepsis (29,4%) y en los de peritonitis (22,2%) (tabla 7).

Tabla 6.- Enfermedad invasora por neumococo. Comunidad de Madrid, EDO 2008. Incidencia y letalidad por grupos de edad.

Grupos de edad	Casos	%	Tasas	Fallecidos	Letalidad
< 1	50	6,8	71,99	2	4,0
1 a 4	106	14,4	39,25	0	0,0
5 a 9	34	4,6	11,29	0	0,0
10 a 14	15	2,0	5,37	0	0,0
15 a 19	7	1,0	2,32	0	0,0
20 a 29	21	2,9	2,25	0	0,0
30 a 39	69	9,4	5,75	1	1,4
40 a 49	114	15,5	11,67	12	10,5
50 a 59	93	12,7	12,69	8	8,6
> 59	225	30,7	18,66	40	17,8
Total	734	100,0	11,70	63	8,6
<2	84	11,4	61,66	2	2,4
<5	156	21,3	45,95	2	1,3
<15	205	27,9	22,28	2	1,0
>64	186	25,3	20,77	35	18,8

Tabla 7.- Enfermedad invasora por neumococo. Comunidad de Madrid, EDO 2008. Incidencia y letalidad por formas clínicas.

Formas clínicas	Casos	%	Tasas	Fallecidos	Letalidad
Neumonía	427	60,7	6,81	29	6,8
Bacteriemia	125	17,0	1,99	11	8,8
Sepsis	51	7,3	0,81	15	29,4
Meningitis	45	6,1	0,72	3	6,7
Meningitis + sepsis	23	3,1	0,37	2	8,7
Empiema	10	1,4	0,16	0	0,0
Peritonitis	9	1,2	0,14	2	22,2
Artritis	2	0,3	0,03	0	0,0
Otras	11	1,6	0,18	1	9,1

La incidencia de las principales formas clínicas de presentación de la enfermedad, por grupos de edad, se presenta en la tabla 8. La neumonía afecta fundamentalmente al grupo de edad de 1 a 4 años (24,44 casos por 100.000), seguido de los menores de 1 año (12,96) y los mayores de 59 años (11,03).

La bacteriemia sin foco afecta principalmente a los menores de 1 año (25,92 casos por 100.000), al grupo de edad de 1 a 4 años (7,04) y a los mayores de 59 años (3,57). La meningitis se presenta fundamentalmente en los menores de 1 año (20,16 casos por 100.000), así como la sepsis (8,64). El empiema afecta especialmente al grupo de edad de 1 a 4 años (1,85 casos por 100.000) y a los menores de 1 año (1,44).

Del total de casos registrados un 33,4% presentaban algún antecedente patológico que podría considerarse un factor de riesgo para enfermedad neumocócica. La inmunodeficiencia fue el factor de riesgo más frecuente (37,0%), seguido de la patología respiratoria (17,7%), la patología hepática (10,7%), la presencia de neoplasias (9,1%) y la patología renal (3,3%). Se ha registrado algún antecedente patológico en el 10,3% de los casos menores de 5 años de edad, siendo la patología respiratoria la más frecuente (37,5%), seguida de la patología cardíaca (12,5%). El 48,9% de los pacientes mayores de 59 años presentaban patología previa. El antecedente patológico más frecuente fue la patología respiratoria (28,7%), seguida de la inmunodeficiencia (19,4%), la presencia de neoplasias (17,6%) y la patología cardíaca (11,1%).

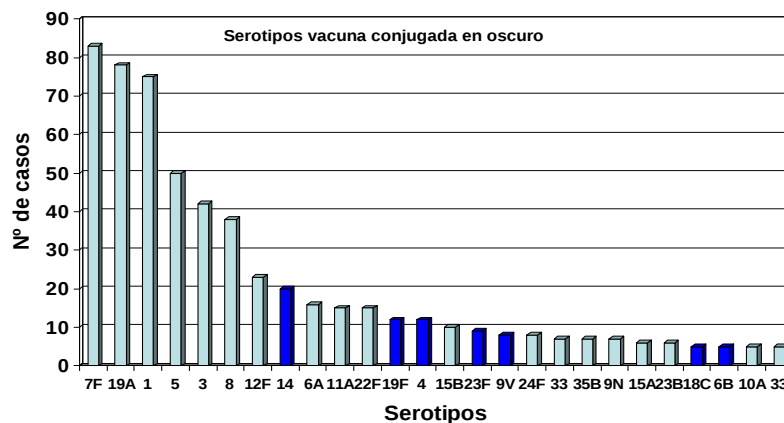
Tabla 8.- Enfermedad invasora por neumococo. Comunidad de Madrid, EDO 2008. Incidencia por formas clínicas y grupos de edad.

Grupos de edad	Neumonía		Bacteriemia		Meningitis con o sin sepsis		Sepsis		Otras	
	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas
< 1	9	12,96	18	25,92	14	20,16	6	8,64	2	2,88
1 a 4	66	24,44	19	7,04	5	1,85	2	0,74	4	1,48
5 a 9	19	6,31	4	1,33	5	1,66	0	0,00	2	0,66
10 a 14	7	2,50	3	1,07	2	0,72	0	0,00	1	0,36
15 a 19	1	0,33	1	0,33	2	0,66	2	0,66	0	0,00
20 a 29	16	1,71	2	0,21	2	0,21	1	0,11	0	0,00
30 a 39	42	3,50	13	1,08	2	0,17	4	0,33	0	0,00
40 a 49	79	8,09	9	0,92	8	0,82	12	1,23	3	0,31
50 a 59	55	7,50	13	1,77	14	1,91	6	0,82	3	0,41
> 59	133	11,03	43	3,57	14	1,16	18	1,49	7	0,58
Total	427	6,81	125	1,99	68	1,08	51	0,81	22	0,35

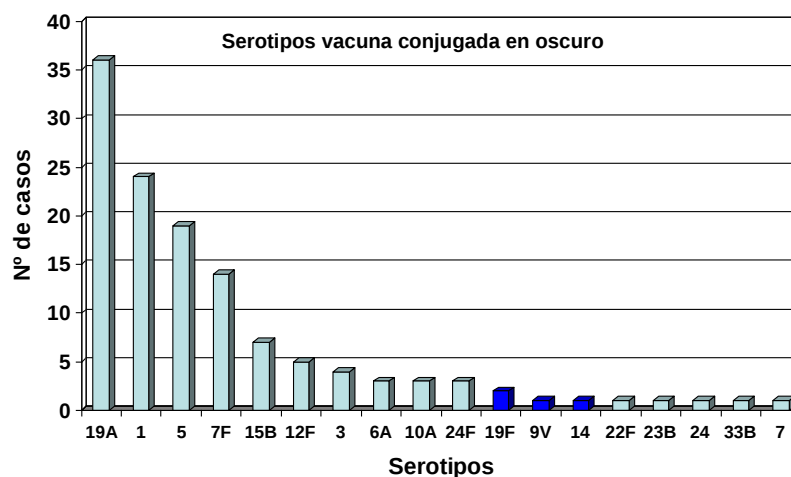
Se dispone de información sobre el serotipo causante del cuadro clínico en el 82,8% de los casos. Los principales serotipos identificados han sido: 7F (13,7%), 19A (12,8%), 1 (12,3%), 5 (8,2%), 3 (6,9%) y 8 (6,3%) (fig. 1). La proporción de casos con serotipos incluidos en la vacuna PnC7 ha sido del 11,7%.

En los menores de 5 años se dispone de identificación del serotipo en el 81,4% de los casos. De ellos los principales serotipos aislados han sido: el serotipo 19A (28,3%), el serotipo 1 (18,9%), el serotipo 5 (15,7%), el serotipo 7F (11,0%) y el serotipo 15B (5,5%) (fig. 2). La proporción de casos con serotipos incluidos en la VCN7 ha sido de un 3,1%.

**Fig 1.- Enfermedad neumocócica invasora
Comunidad de Madrid, año 2008**



**Fig 2.- Enfermedad neumocócica invasora en menores de 5 años
Comunidad de Madrid, año 2008**



En los pacientes mayores de 59 años se dispone de serotipado en el 83,6% de los casos, siendo los serotipos más prevalentes el 3 (11,7%), 19A (10,6%), 7F (8,0%), 14 (6,4%), 6A (4,8%) y 22F (4,8%) (fig. 3). La proporción de casos con serotipos incluidos en la vacuna PnPS23 ha sido del 76,6% y la de casos con serotipos incluidos en la vacuna PnC7 del 16,5%.

De los 156 casos menores de 5 años, el 79,5% presentaban el antecedente de vacunación antineumocócica. Del total de casos vacunados, se dispone de información sobre la vacunación recibida en el 84,7%, habiendo recibido una vacunación correcta para su edad el

90,7% de los mismos. No se ha registrado ningún fracaso vacunal, ya que no se ha registrado ningún caso por serotipos vacunales en niños vacunados correctamente.

De los 225 casos mayores de 59 años se dispone de información sobre el estado vacunal en el 34,2%. El 55,8% de los mismos presentaban el antecedente de vacunación con vacuna PnPS23.

Conclusiones

- La ENI presenta una elevada incidencia y letalidad, afectando fundamentalmente a las edades extremas.
- La información obtenida de las dos fuentes de información utilizadas (CMBD y EDO) es coherente y complementaria. La incidencia observada a través del CMBD es superior a la registrada en el Sistema EDO y a la publicada en otros estudios debido a que incluye casos sospechosos. Sin embargo, la incidencia de la meningitis neumocócica es similar en ambas fuentes de información y en los diferentes estudios.
- La reducción global de la incidencia de la enfermedad en el último período observada a través del CMBD, puede deberse al incremento del uso de las vacunas antineumocócicas en los últimos años y a las tendencias seculares de la enfermedad.
- El incremento de la incidencia de meningitis observado en los últimos años podría deberse a la mejora diagnóstica y a la mayor exhaustividad de los sistemas de vigilancia epidemiológica (inclusión de la ENI en el Sistema EDO y serotipado de las cepas de neumococo en el Laboratorio Regional de Salud Pública).
- La distribución de serotipos observada es acorde con lo descrito en otras poblaciones en las que se ha incluido la vacuna PnC7 en calendario. La ausencia de fracasos vacunales es compatible con la eficacia descrita para dicha vacuna.
- Las mejoras en el diagnóstico de la enfermedad, el incremento del uso de las vacunas antineumocócicas y los cambios introducidos en los sistemas de vigilancia en los últimos años, dificultan la valoración de los cambios reales en la incidencia de la enfermedad. Por ello, es necesario mantener una vigilancia continua y homogénea de la enfermedad, así como de los serotipos causantes de la misma, para poder valorar adecuadamente el impacto de la vacunación antineumocócica.

3.8. Enfermedad neumocócica invasora en Navarra. Años 2001 a 2007⁸⁶.

Autores: M. Guevara (1,2), A. Barricarte (1,2), A. Gil-Setas (3), J. J. García-Irure (4), X. Beristain (5), L. Torroba (5), A. Petit (6), M. E. Polo Vigas (7), A. Aguinaga (8) y J. Castilla (1,2). 1) Instituto de Salud Pública de Navarra, 2) CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), 3) Servicio de Microbiología, Hospital Reina Sofía, Tudela, 4) Servicio of Microbiología, Hospital de Navarra, 5) Servicio de Microbiología, Hospital Virgen del Camino, Pamplona, 6) Servicio de Microbiología. Hospital García Orcoyen, Estella, 7) Servicio de Microbiología, Ambulatorio Doctor San Martí y 8) Servicio de Microbiología, Clínica Universidad de Navarra.

Introducción

Se presentan los resultados de la vigilancia de ENI en Navarra para el periodo 2001 a 2007. La vigilancia activa de casos de ENI comenzó en 2000 con la participación de los 6 laboratorios de microbiología clínica de la CA. El sistema detectó el 100% de los casos con alta hospitalaria por ENI en Navarra.

El número de dosis de vacuna PnC7 vendidas se ha ido incrementando de manera progresiva. De acuerdo con la información disponible en el registro de vacunas de la CA sobre las dosis administradas en el sistema sanitario público, el porcentaje de niños menores de 5 años que habían recibido, al menos una dosis de la vacuna, para los años del 2001 al 2007 fue de 5%, 11%, 20%, 30%, 42%, 51% y 59%, respectivamente.

Se compararon las tasas medias anuales de incidencia de los periodos 2001–2002, cuando la vacuna PnC7 tenía un uso limitado en la población, y 2006–2007, cuando se había producido un incremento sustancial en el número de niños vacunados. Los cambios de incidencia entre periodos se evaluaron como el porcentaje de cambio en las tasas ($((\text{tasa}_{2006-2007} - \text{tasa}_{2001-2002}) / \text{tasa}_{2001-2002}) \times 100$). Se compararon las proporciones mediante el test de χ^2 o el test exacto de Fisher y las medias con el test exacto de Wilcoxon. Se utilizaron test exactos en la comparación de tasas.

Resultados

Entre 2001 y 2007 se notificaron 643 casos de ENI; en 555 casos (86%) se dispuso de un aislamiento para serotipado y en 551 casos (99%) se obtuvo el serotipo. La tasa media anual fue 15,8, 15,3 y 16,3 casos por 100.000 habitantes en los periodos 2001–2002, 2003–2005 y 2006–2007, respectivamente.

Entre el primer y el último periodo la tasa de incidencia no sufrió cambios significativos ni en los niños menores de 5 años (porcentaje de cambio de -12%; $p=0,59$) ni tampoco en el conjunto de la población (+3%; $p=0,80$). La incidencia de ENI debida a serotipos vacunales disminuyó un 85% en niños menores de 5 años ($p < 0,001$), grupo de edad al que va dirigida la vacuna, disminuyó un 68% en personas de 65 y más años ($p=0,004$) y un 45% en la población de 5 a 64 años, aunque este último descenso no alcanzó la significación estadística ($p=0,10$). La incidencia de ENI causada por serotipos no vacunales aumentó en conjunto un 40% ($p=0,006$), con aumentos en todos los grupos de edad, aunque éstos no llegaron a ser estadísticamente significativos (tabla 1).

Tabla 1. Incidencia de ENI en los tres periodos, con porcentaje de cambio y diferencia de tasas entre el primer y el último periodo, por serotipos y grupo de edad.

	2001-2002		2003-2005		2006-2007		2006-2007 vs. 2001-2002		
	Casos	Casos/ 100.000	Casos	Casos/ 100.000	Casos	Casos/ 100.000	Diferencia de tasas Casos/ 100.000	% de cambio en las tasas	P
Serotipos vacunales									
<5	19	37,1	21	24,6	4	5,7	-31,4	-85	<0,001
5 a 64	19	2,2	29	2,1	11	1,2	-1,0	-45	0,10
≥65	24	11,8	34	11,1	8	3,7	-8,1	-68	0,004
Todas las edades	62	5,5	84	4,8	23	1,9	-3,6	-66	<0,001
Serotipos no vacunales									
<5	22	45,3	49	57,7	41	66,7	+21,3	+47	0,21
5 a 64	52	6,0	61	4,5	70	7,5	+1,5	+26	0,24
≥65	42	20,6	74	23,7	63	30,0	+9,4	+46	0,06
Todas las edades	116	10,3	184	10,5	174	14,4	+4,1	+40	0,006
Todos los serotipos									
<5	41	82,5	70	82,3	45	72,4	-10,0	-12	0,59
5 a 64	71	8,1	90	6,6	81	8,7	+0,5	+7	0,75
≥65	66	32,4	108	34,8	71	33,7	+1,3	+4	1
Todas las edades	178	15,8	268	15,3	197	16,3	+0,5	+3	0,80

No se apreciaron cambios significativos en la incidencia de ninguna de las formas clínicas de ENI, ni en el análisis conjunto, ni en el análisis estratificado por grupos de edad (tabla 2). Tampoco hubo cambios importantes en la proporción global de casos con bacteriemia oculta (13% y 15% en el primer y último periodo respectivamente; $p=0,65$).

Tabla 2. Incidencia de ENI en los tres periodos, con porcentaje de cambio y diferencia de tasas entre el primer y el último periodo, por grupo de edad y forma clínica.

Grupo de edad y forma clínica	2001-2002	2003-2005	2006-2007	2006-2007 vs. 2001-2002		
	Casos/ 100.000	Casos/ 100.000	Casos/ 100.000	Diferencia de tasas Casos/ 100.000	% de Cambio en las tasas	P
0-4						
Meningitis	6,0	3,5	6,4	+0,4	+7	1
Neumonía bacteriana	38,2	25,9	30,6	-7,6	-20	0,52
Otras localizaciones	6,0	18,8	12,9	+6,8	+113	0,37
Bacteremia sin foco	32,2	34,1	22,5	-9,6	-30	0,36
Total	82,5	82,3	72,4	-10,0	-12	0,59
5-64						
Meningitis	1,3	0,7	1,2	-0,1	-7	1
Neumonía bacteriana	6,0	4,8	6,2	+0,2	+4	0,85
Otras localizaciones	0,2	0,5	0,4	+0,2	+87	0,69
Bacteremia sin foco	0,7	0,6	0,7	+0,1	+9	1
Total	8,1	6,6	8,6	+0,4	+5	0,81
≥65						
Meningitis	3,9	5,5	3,8	-0,1	-3	1
Neumonía bacteriana	26,5	24,8	24,7	-1,8	-7	0,77
Otras localizaciones	1,5	1,0	2,4	+0,9	+61	0,73
Bacteremia sin foco	0,5	3,5	2,8	+2,4	+480	0,13
Total	32,4	34,8	33,7	+1,3	+4	0,86
Todas las edades						
Meningitis	2,0	1,7	1,9	-0,1	-3	1
Neumonía bacteriana	11,1	9,4	10,7	-0,4	-4	0,80
Otras localizaciones	0,7	1,5	1,4	+0,7	+98	0,11
Bacteremia sin foco	2,0	2,7	2,2	+0,2	+9	0,68
Total	15,8	15,3	16,2	+0,4	+3	0,80

Entre los casos en menores de 5 años, sólo uno tenía factores de riesgo para ENI y era un niño que había recibido la vacuna PnC7. En los casos de 5 y más años, el porcentaje de factores de riesgo para ENI fue del 54% en 2001-2002 y del 48% en 2006-2007 ($p=0,47$). La proporción de casos con menos de 5 años que precisaron hospitalización fue del 68% en 2001-2002 y del 64% en 2006-2007 ($p=0,82$) y, en los de 5 y más años fue del 93% y 83% respectivamente ($p=0,004$). No se produjeron fallecimientos en los niños menores de 5 años, aunque se observaron secuelas en el 2% y 11% de los casos en el primer y último periodo respectivamente ($p=0,21$). El porcentaje de muertes como resultado de la enfermedad en los pacientes de 5 y más años fue del 15% y 17%, y se observaron secuelas en el 7% y 7% respectivamente ($p=0,92$) (tabla 3).

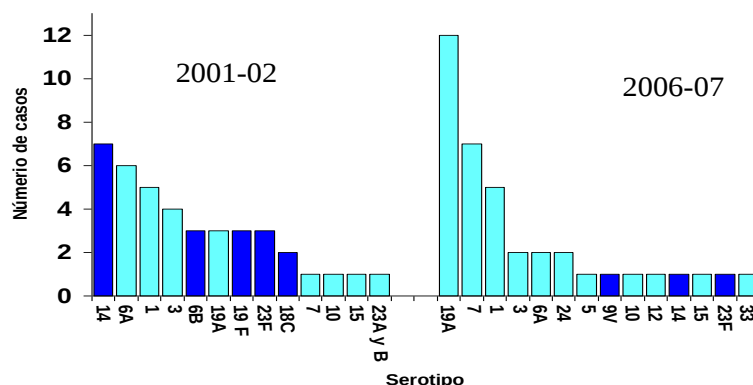
Tabla 3. Características de los casos de ENI según el grupo de edad en dos periodos con diferente cobertura vacunal con PnC7.

	Casos menores de 5 años			Casos de 5 y mas años		
	2001-2002	2006-2007	p	2001-2001	2006-2007	p
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
Sexo			0,28			0,90
Hombre	18 (44)	26 (58)		90 (66)	101 (66)	
Mujer	23 (56)	19 (42)		47 (34)	51 (34)	
Factor de riesgo	0 (0)	1 (2)	1	72 (53)	68 (45)	0,20
Hospitalización	28 (68)	29 (64)	0,82	128 (93)	125 (83)	0,004
Evolución^a			0,21			0,92
Curación	40 (98)	40 (89)		101 (74)	116 (76)	
Secuelas	1 (2)	5 (11)		9 (7)	10 (7)	
Muerte por ENI	0 (0)	0 (0)		20 (15)	26 (17)	
Muerte por otra causa	0 (0)	0 (0)		7 (5)	0 (0)	
Total	41 (100)	45 (100)		137 (100)	152 (100)	

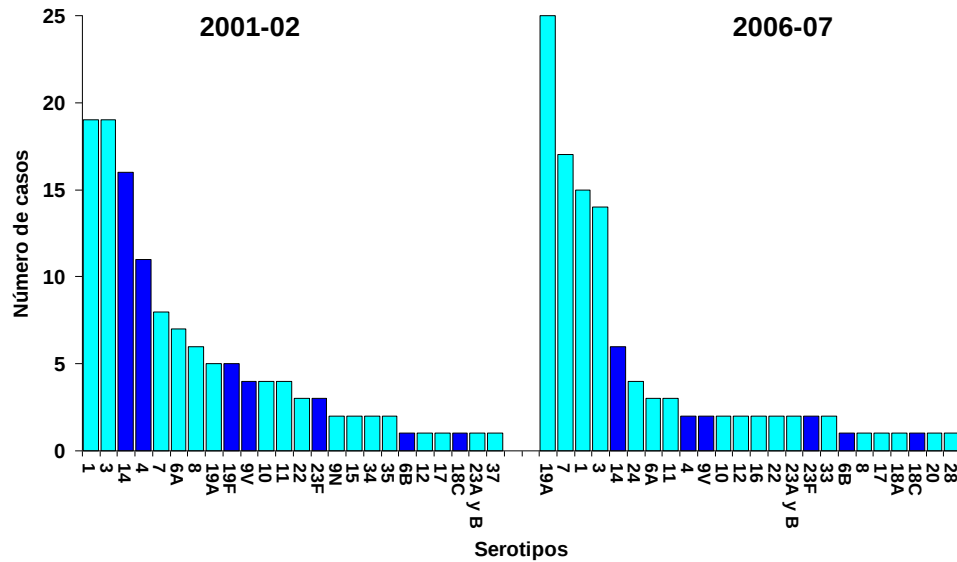
^aLas muertes por otras causas se excluyeron de la comparación estadística.

Hubo gran diversidad en los serotipos aislados en los casos de ENI. En el periodo 2001-2002 sólo en el 45% de los casos de IPD en menores de 5 años y en el 32% en mayores se aislaron serotipos incluidos en la PnC7. En el periodo 2006-2007 descendió el porcentaje de casos de IPD causados por serotipos vacunales, principalmente a costa de la reducción de aquellos más frecuentes como el 14, el 4 y el 19F (gráficas 1 y 2). Por otra parte, el porcentaje de serotipos no vacunales aislados aumentó en ambos grupos de edad y alcanzó la significación estadística para los serotipos 7 y 19A. El porcentaje de aislamientos del serotipo 24 también aumentó de manera estadísticamente significativa cuando se evaluaron todas las edades ($p=0,01$). El porcentaje de casos en los que el serotipo no se determinó aumento desde 4% en el primer periodo a 24% en el último ($p < 0,001$). Estos casos fueron menos frecuentes entre los niños menores de 5 años de edad y no se asociaron con ninguna forma clínica, evolución o antecedentes de vacunación.

Grafica 1. Enfermedad neumocócica invasora en menores de 5 años según el serotipo identificado. Navarra. Comparación 2001-02 con 2006-07



Gráfica 2. Enfermedad neumocócica invasora en casos de 5 y más años según el serotipo identificado. Navarra. Comparación 2001-02 con 2006-07



En azul oscuro serotipos vacunales.

Conclusiones

- En niños menores de 5 años, la incidencia de ENI debida a serotipos vacunales descendió un 85%, mientras que la incidencia causada por serotipos no vacunales aumentó un 47%. El resultado es que la incidencia global de ENI en este grupo de edad disminuyó sólo un 12%.
- En el conjunto de la población se detectó una reducción del 66% en la incidencia de ENI debida a serotipos vacunales. Sin embargo, la incidencia por todos los serotipos no disminuyó.
- Se ha visto un aumento de serotipos no vacunales, especialmente el 7 y el 19A, lo que puede interpretarse como un fenómeno de reemplazo de serotipos originado por la propia vacuna, sin poder descartar que tendencias seculares puedan también estar jugando un papel.
- Los resultados obtenidos son compatibles con la existencia de importantes efectos directos e indirectos de la vacuna PnC7 en la prevención de casos de ENI causada por serotipos vacunales, pero también en el reemplazo por serotipos no vacunales que neutraliza el potencial impacto preventivo de la vacuna.

3.9. Datos del Laboratorio de Referencia del Centro Nacional de Microbiología. Instituto Carlos III, Madrid.

Autora: Asunción Fenoll. Laboratorio de Referencia de Neumococos. Centro Nacional de Microbiología. ISCIII.

En el laboratorio de Referencia de Neumococos (LRN) del ISCIII, se realiza la vigilancia de serotipos y resistencias a antibióticos de las cepas que causan enfermedad neumocócica en nuestro país desde 1979. Se trata de una vigilancia pasiva en la que participan de manera voluntaria numerosos hospitales repartidos por las distintas CCAA. En los últimos años el número de cepas recibidas en el LRN ha aumentando significativamente, en gran parte debido a la incorporación de nuevos hospitales al sistema de vigilancia, a raíz de la comercialización de la vacuna PCV7 en junio del 2001 (Tabla 1).

Los datos aportados por el LRN no se correlacionan, por tanto, con las tasas de incidencia, pero permiten conocer cuáles son los serotipos prevalentes en nuestro entorno, y detectar posibles cambios en su distribución. En la tabla 2 se detalla la prevalencia de los serotipos que han causado ENI en nuestro país desde el año 2000 al 2008, agrupados en función de su inclusión en la vacuna conjugada existente PCV7 y las 2 nuevas vacunas, PCV10 y PCV13 que se comercializaran en breve.

Tabla 1. Cepas de *S.pneumoniae* recibidas en el LRN aisladas de enfermedad invasora por

CCAA	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Andalucía	45	51	21	92	116	152	180	244	215
Aragón	34	35	29	2	27	28	33	63	51
Asturias	78	62	97	102	88	99	190	134	125
Baleares	1	2	6	14	16	14	7	18	22
Canarias	22	15	45	51	68	56	5	12	22
Cantabria			31	47	53	82	55	63	98
Castilla La Mancha	15	20	22	30	15	25	60	132	180
Castilla y León	34	37	27	19	13	20	37	82	100
Cataluña	580	521	588	529	482	781	660	900	908
C. Valenciana	37	4	2	21	32	24	44	140	122
Extremadura				6	4	3	2	5	23
Galicia	30	16	47	61	114	137	125	131	310
Madrid	210	249	271	374	349	418	341	514	225
Murcia	1	7	31	33	10	15	34	41	54
Navarra	40	89	89	81	67	73	75	86	85
País Vasco	142	115	147	130	130	166	127	130	190
Rioja (La)				4	2	1	2	15	24
Total	1269	1223	1453	1596	1586	2094	1977	2710	2755

Comunidades Autónomas.

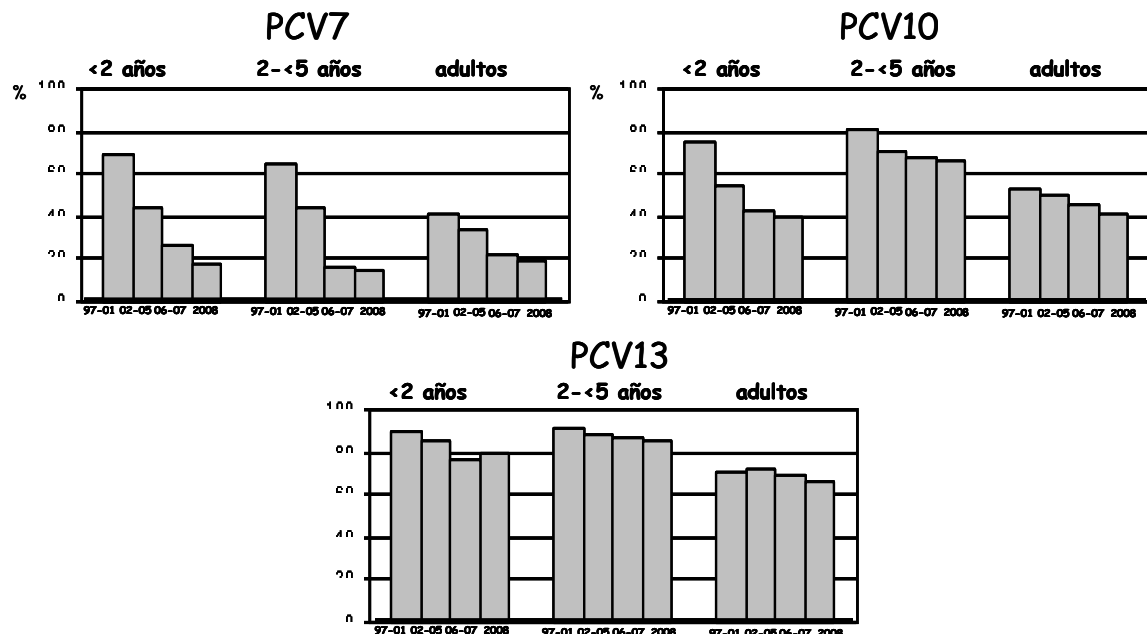
Tabla 2. Frecuencia de serotipos de las cepas aisladas de enfermedad invasora recibidas en el LRN, en función de su inclusión en las tres vacunas conjugadas PCV7, PCV10 y PCV13

Serotipos incluidos en:	Años								
VCN7V:	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
4	8,0%	4,9%	6,0%	6,0%	3,8%	4,0%	3,7%	2,6%	2,6%
6B	4,6%	5,5%	4,4%	4,4%	3,9%	1,3%	1,8%	1,4%	1,3%
9V	5,4%	5,1%	4,8%	3,8%	4,2%	2,8%	3,3%	2,8%	2,6%
14	11,9%	12,4%	14,6%	13,3%	10,9%	10,3%	8,5%	6,7%	6,3%
18C	5,0%	4,5%	4,5%	4,6%	3,9%	2,4%	2,3%	1,8%	0,8%
23F	4,7%	4,9%	3,7%	3,3%	3,3%	2,3%	2,6%	1,9%	1,6%
19F	4,4%	5,9%	5,3%	6,0%	6,3%	4,1%	2,1%	2,3%	2,6%
Total	44,1%	43,2%	43,3%	41,4%	36,3%	27,2%	24,4%	19,5%	17,9%
VCN10V y VCN13V:									
1	9,1%	8,1%	9,2%	7,1%	7,3%	11,7%	15,0%	13,5%	12,3%
5	2,6%	0,7%	0,8%	0,5%	1,2%	6,6%	3,4%	3,3%	2,4%
7F	3,2%	2,5%	3,3%	3,9%	6,0%	6,6%	8,5%	11,4%	11,7%
Total	14,8%	11,3%	13,2%	11,6%	14,4%	25,0%	27,0%	28,2%	26,4%
VCN13V:									
3	11,1%	10,4%	10,9%	10,4%	11,2%	9,6%	9,4%	9,2%	10,9%
6A	3,1%	5,3%	4,7%	5,0%	5,0%	4,5%	3,9%	3,7%	2,9%
19A	3,6%	4,5%	4,0%	7,3%	9,3%	9,7%	9,6%	10,5%	11,4%
Total	17,8%	20,2%	19,6%	22,7%	25,5%	23,7%	22,9%	23,4%	25,2%
No vacunales:									
8	4,6%	5,0%	4,5%	3,7%	3,7%	3,9%	2,8%	3,7%	3,2%
12F	1,7%	1,6%	1,0%	1,9%	1,7%	1,9%	1,8%	2,4%	2,9%
15A/15BC	2,2%	2,7%	1,9%	2,0%	2,1%	2,1%	2,4%	3,2%	3,0%
22F	1,6%	1,3%	1,8%	2,3%	1,5%	1,4%	1,6%	2,0%	3,2%
24F	0,4%	0,6%	0,8%	1,2%	1,8%	2,0%	2,1%	2,3%	2,0%
Otros	12,8%	14,1%	14,0%	13,2%	12,9%	12,9%	15,0%	15,3%	16,4%
Total	23,2%	25,3%	23,9%	24,2%	23,7%	24,1%	25,7%	29,0%	30,5%

A pesar de que la vacunación en nuestro país ha sido lenta e irregular, los serotipos incluidos en vacuna PCV7 han disminuido significativamente en los años posteriores a su autorización, suponiendo en 2008 solo el 18% de las cepas serotipadas.

En la Figura 1 puede verse cuál es la cobertura de los serotipos de Prevenar® y las nuevas vacunas PCV10 y PCV13 en niños menores de 2 años, en el grupo de 2 a 5 años y en adultos.

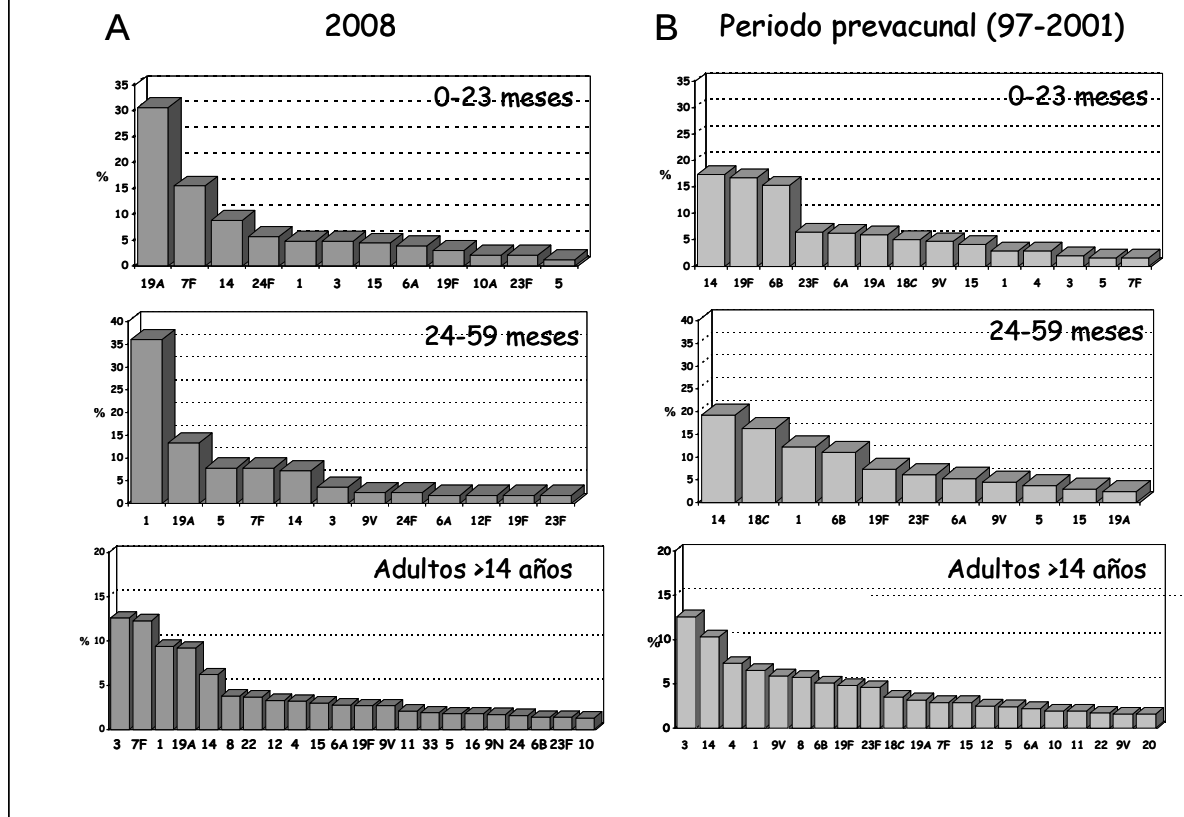
FIGURA 1. Cobertura de serotipos de las vacunas antineumocócicas conjugadas: Porcentaje de los serotipos incluidos en la formulación de PCV7, PCV10 y PCV13 entre los neumococos invasivos estudiados en el LRN (1997-2008)



La cobertura de serotipos de vacuna PCV7 ha disminuido con los años debido a su utilización en población pediátrica, y también en los adultos, debido probablemente a una protección de grupo ejercida por la vacuna. La futura vacuna PCV13 muestra una buena cobertura de serotipos durante todo el período estudiado. En 2008, el 76% de las cepas invasoras aisladas en niños <2 años estarían cubiertas por esta vacuna, el 87% en el grupo de 2-5 años y el 67% de los neumococos aislados en adultos.

La distribución actual de serotipos es marcadamente diferente de la que existía en los años prevacunales en todos los grupos de edad (Fig. 2). En la actualidad, el serotipo 19A es el más frecuente en niños <2 años, seguido por 7F; en el grupo de 24-59 meses, el serotipo 1 y 19A, mientras que en adultos los serotipos predominantes son el 3, 7F, 1 y 19A.

FIGURA 2. Distribución de serotipos de las cepas aisladas de enfermedad invasiva recibidas en el LRN en 2008 (A) y en el periodo prevacunal 1997-2001 (B).

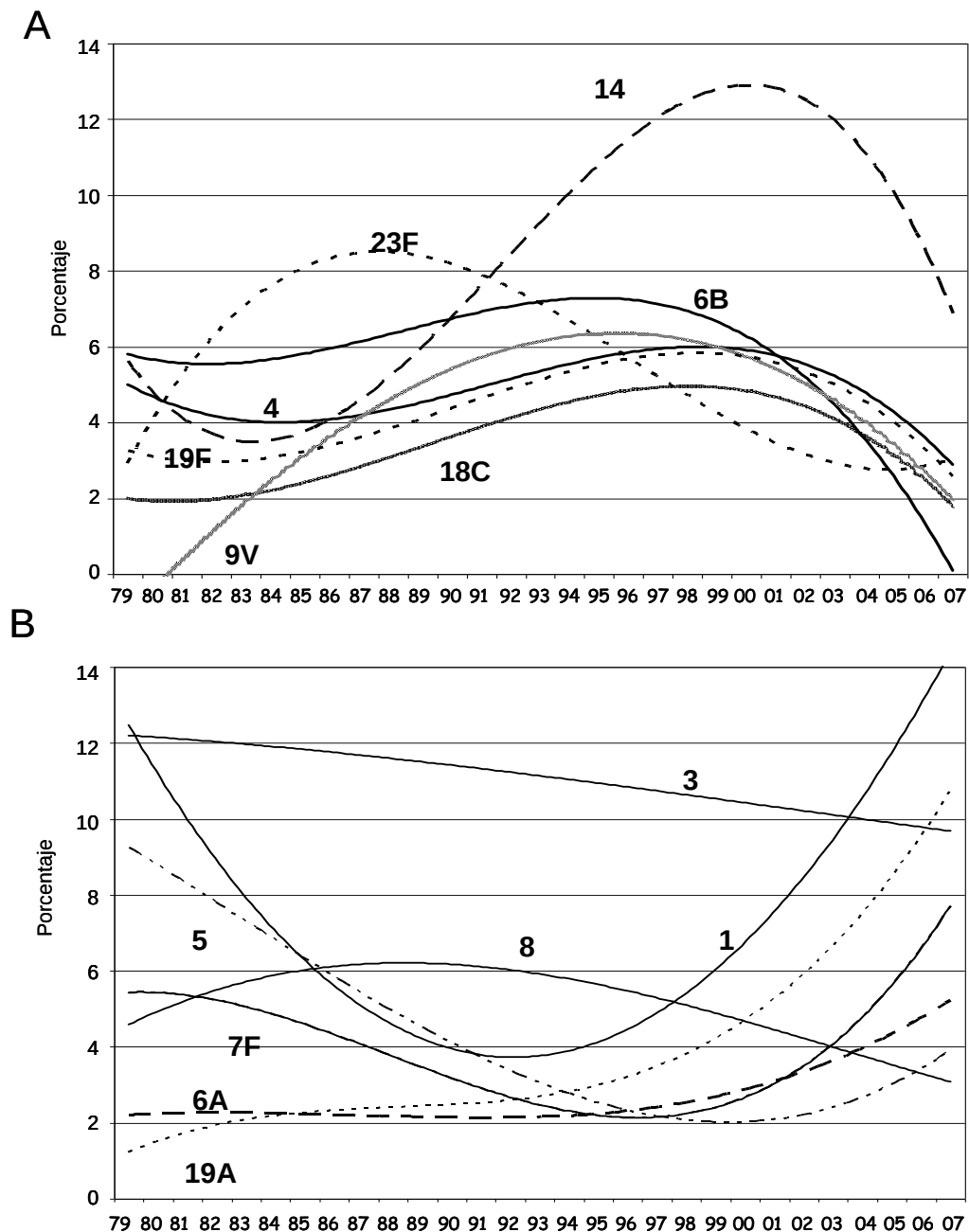


El aumento de ENI causada por serotipos no incluidos en la vacuna (enfermedad por reemplazo) es un hecho constatado en la mayoría de las poblaciones que han incorporado la vacuna PCV7. El aumento de ENI causada por serotipos no incluidos en la vacuna PCV7, especialmente los serotipos 1, 7F y 19A, ha ocurrido en otros países tras la introducción de la vacuna PCV7, pero también se ha detectado en zonas donde no se ha utilizado la vacuna PCV7. Probablemente, además de la vacunación, hay otros factores que han contribuido a los cambios observados en la epidemiología de la ENI, fundamentalmente el consumo de antibióticos, o la evolución natural de las poblaciones neumocócicas.

Los datos sobre cómo han evolucionado los distintos serotipos en el pasado puede ayudar a comprender los cambios que se están observando en la actualidad. La figura 3 muestra la evolución de los principales serotipos que durante 29 años (1979-2007) han circulado en nuestro país. Durante la década de 1980 y primera mitad de la década de 1990 los serotipos incluidos en vacuna PCV7 mostraron un incremento significativo, disminuyendo en los 2000, excepto el 23F que empezó a disminuir a finales de los 80. Entre los serotipos no vacunales, los serotipos 1, 5 y 7F que eran muy prevalentes a comienzos de los 80, disminuyeron en los años siguientes, para volver a aumentar a finales de los 90. El serotipo 19A, muy poco frecuente en los 80, emergió a partir de la segunda mitad de los 90 y continuó aumentando significativamente en los años siguientes hasta situarse en los primeros puestos del ranking de prevalencia. Los serotipos 3 y 8 no han mostrado alteraciones significativas a lo largo de los 29 años estudiados. Los datos mostrados en la figura 3 sugieren que el impacto de distintas medidas terapéuticas y preventivas parece ser serotipo-dependiente. Las diferencias epidemiológicas entre los distintos serotipos son en ocasiones tan marcadas como cabría esperar entre especies distintas. Dado lo imprevisible del comportamiento de las poblaciones neumocócicas, es necesario mantener una estrecha vigilancia

epidemiológica y ahondar en el conocimiento de las características específicas de cada serotipo que permitan predecir el comportamiento de un serotipo particular.

FIGURA 3. Evolución de los serotipos incluidos (A) y no incluidos (B) en PCV7 entre los aislamientos invasivos recibidos en el LRN en los últimos 29 años (1979-2007).



3.10. Conclusiones de la epidemiología de ENI en España.

Autor: Aurelio Barricarte. Instituto de Salud Pública de Navarra.

Una característica fundamental de las vacunas conjugadas es el elevado nivel de protección comunitaria que proporcionan. Esta protección comunitaria hace que se beneficien de la vacunación no solamente la población vacunada sino también la población no vacunada cuando se alcanzan las coberturas necesarias. Este beneficio indirecto de la protección colectiva llega a veces a ser mayor que el directo.

De la información aportada por las diferentes CCAA, la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) y el Laboratorio de Referencia de Neumococos del CNM podemos concluir:

- La carga de enfermedad neumocócica invasora global no se ha reducido en ningún grupo de población, ni siquiera en el segmento susceptible de recibir la vacuna.
- Se ha obtenido una reducción muy significativa en la incidencia de la enfermedad neumocócica causada por los serotipos incluidos en la vacuna, tanto en los niños pequeños por el efecto directo de la vacunación como en adultos por su efecto indirecto.
- Esta reducción se ha visto neutralizada por el incremento de la enfermedad causada por otros serotipos.
- Esta reducción en la incidencia de enfermedad neumocócica por serotipos vacunales se ha visto acompañada de un incremento de enfermedad causada por otros serotipos, particularmente por 19A, 7F, 1 y 3.
- No se puede atribuir la falta de descenso significativo de la enfermedad causada por cualquier serotipo a que no se han alcanzado las coberturas de PnC7 necesarias, sino al reemplazo de los serotipos, posiblemente debido a la escasa proporción de serotipos que causan la enfermedad incluidos en la vacuna cuando se introdujo.
- El reemplazo de serotipos se ha producido, en general, por los que están incluidos en la vacuna PnC13, teniendo actualmente dicha vacuna una cobertura del 80,7% de los serotipos que causan ENI en menores de 5 años (tabla 1). El potencial preventivo de la PnC13 oscila entre el 76% de Valencia y el 82% de Cataluña y Madrid. Esta elevada cobertura se alcanza gracias a los 6 serotipos adicionales, que suponen el 88% de los serotipos incluidos en dicha vacuna.
- La PnC13 proporciona una cobertura potencial del 81% de los serotipos que causan meningitis neumocócica en menores de 5 años en Andalucía y del 76% de los comunicados a la RENAVE (tabla 2).
- La vacuna PnC10 tiene una menor cobertura de que serotipos que originan la ENI en España (alrededor del 50%).

Tabla 1. Serotipos causantes de ENI en diferentes CCAA en menores de 5 años y estimación para España.

Serotipos	Cataluña 2008		Madrid 2008		Navarra 2007-2008		Valencia 2008		Total		IC 95%
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
4			0		0		0		0		
6B			0		0		0		0		
9V			1		0		1		2		
14			1		0		1		2		
18C			0		0		1		1		
19F			2		0		1		3		
23F			0		1		2		3		
PnC7	20	17,4	4	3,1	1	2,7	6	14,3	31	9,7	8-11,3
1			24		5		7		36		
5			19		1		0		20		
7F			14		6		6		26		
PnC10	65	56,5	61	48,0	13	35,1	19	45,2	158	49,2	46,4-52,0
3			4		3		2		9		
6 ^a			3		2		0		5		
19 ^a			36		11		11		58		
PnC13	94	81,7	104	81,9	29	78,4	32	76,2	259	80,7	78,5-82,9
Otros	21	18,3	23	18,1	8	21,6	10	23,8	62	19,3	
									0		
Total	115	100	127	100	37	100	42	100	321	100	

Tabla 2. Serotipos causantes de meningitis neumocócica en menores de 5 años comunicados a la RENAVE y en Andalucía.

Serotipos	RENAVE 2006-2008		Andalucía 2008	
	n	%	n	%
4	1	1,9	0	0,0
6B	2	3,8	1	2,4
9V	1	1,9	0	0,0
14	7	13,2	2	4,8
18C	2	3,8	1	2,4
19F	4	7,5	1	2,4
23 F	3	5,7	0	0,0
PnC7	20	37,7	5	11,9
1	1	1,9	10	23,8
5	2	3,8	2	4,8
7F	4	7,5	5	11,9
PnC10	27	50,9	22	52,4
3	2	3,8	1	2,4
6A	4	7,5	1	2,4
19A	7	13,2	10	23,8
PnC13	40	75,5	34	81,0
otros	13	24,5	8	19,0
Total	53	100	42	100

4. NUEVAS VACUNAS ANTINEUMOCÓCICAS CONJUGADAS

Autores: Aurora Limia, Susana López, José A. Navarro, Jaime J. Pérez.

Coordinador: Francisco Salmerón

Una vez autorizada y comercializada la vacuna antineumocócica conjugada heptavalente (PnC7), Prevenar® (Wyeth Lederle Vaccines SA), no sería ético emplear placebo en un grupo de estudio en ensayos clínicos controlados para medir la eficacia de vacunas que incluyen mayor número de serotipos. Por este motivo, la OMS⁸⁷ y algunos investigadores^{88,89} han elaborado criterios serológicos para la evaluación y autorización de comercialización de nuevas formulaciones⁸⁸.

En 2005, la OMS recomienda utilizar estos criterios serológicos para establecer la no inferioridad de una nueva vacuna frente a ENI cuando se compara a otra ya autorizada para esa indicación. Por lo tanto, estos criterios no son válidos para indicaciones de utilización frente a otras patologías clínicas no invasoras, como neumonía no bacteriémica u otitis media aguda, o para evitar la colonización. A continuación se describen los criterios protectores seleccionados.

4.1. PARÁMETROS SUBROGADOS DE PROTECCIÓN

Criterios principales:

- Principal parámetro de autorización: concentración de anticuerpos IgG, medidos por ELISA en sueros recogidos 4 semanas después de una serie primaria de 3 dosis.
- Se recomienda la utilización de $\geq 0,35\mu\text{g/ml}$ como límite de concentración de anticuerpos de referencia para todos los serotipos. Este valor se ha determinado mediante el análisis de los datos obtenidos en los estudios de eficacia frente a enfermedad invasora que existen hasta el momento.
- Este valor de referencia se establece en base de los datos obtenidos por ELISA sin la preadsorción con el serotipo 22F. Si la determinación de anticuerpos se realiza con otro método alternativo, la concentración de anticuerpos deberá extrapolarse a este método para obtener un parámetro equivalente.
- El método más adecuado para la evaluación de nuevas vacunas es la comparación de su respuesta inmune con respecto a la ya registrada.
- Deberá utilizarse el porcentaje de respondedores (aquellos que superan el umbral de $\geq 0,35\mu\text{g/ml}$) como criterio para determinar la no-inferioridad.
- Se deberá comparar el porcentaje de respondedores a cada serotipo de la nueva vacuna con el porcentaje de respondedores al mismo serotipo de la vacuna ya autorizada en la misma población.
- Es deseable la no-inferioridad frente a cada serotipo, pero no es un requisito absoluto. Se podrán autorizar vacunas en las que alguno de los serotipos no alcancen los criterios de no-inferioridad.
- Para los nuevos serotipos (aquellos que no están incluidos en la vacuna PnC7 autorizada) se estudiará la no-inferioridad de cada uno de ellos con respecto a la respuesta agregada a los serotipos de la vacuna ya autorizada. Se considerará de manera individual el caso de que uno o más de los nuevos serotipos no cumplan con estos criterios.

Criterios adicionales:

Además de los criterios principales, es necesario suministrar para la evaluación datos adicionales que demuestren la capacidad funcional de los anticuerpos y la inducción de memoria inmunológica en un subgrupo de sueros:

- a) *Capacidad funcional de los anticuerpos.* Se mide mediante la actividad opsonofagocítica (título de anticuerpos OPA de $\geq 1:8$) tras la administración de la serie primaria⁹⁰.
- b) *Capacidad de generar memoria inmunológica.* Se puede demostrar administrando una dosis de refuerzo de una vacuna de polisacárido de neumococo o midiendo la avidéz de los anticuerpos.

En 2008, la OMS añade las siguientes recomendaciones, tras una reunión de consulta mantenida en Ottawa, Canadá⁹¹:

- Se pone mayor énfasis en considerar la determinación de anticuerpos por OPA como parámetro subrogado de protección.
- Se considera muy válido el umbral de OPA $\geq 1:8$, pero no es el umbral definitivo.
- Es muy importante la correlación del título de OPA con el ELISA original.
- Se considera importante que exista correlación de estos datos con los datos de eficacia de la vacuna PnC7.

Cada vez existe más consenso en considerar que la respuesta inmune OPA es el mejor parámetro funcional de correlación frente a la enfermedad invasora. El considerar que la base para la autorización de una vacuna depende del título OPA está dificultado por la necesidad de una estandarización adecuada de este ensayo.

Conviene tener presente que puede existir variabilidad en el umbral de las concentraciones de anticuerpos protectores según los distintos serotipos⁹². Estos criterios son válidos desde una perspectiva poblacional y no predicen protección individual, ya que una confluencia de varios factores determinará si una persona será susceptible de padecer la enfermedad invasora tras la exposición al microorganismo, independientemente de la concentración de anticuerpos. Estos factores serán la intensidad de la exposición, la existencia de coinfecciones, el estado inmunológico y las condiciones medioambientales⁹³.

Recientemente, la Comisión de la UE ha autorizado una vacuna con 10 serotipos (Synflorix®, de GlaxoSmithKline Biologicals SA), y otra vacuna con 13 serotipos (Prevenar 13®, de Wyeth Lederle Vaccines SA) tiene la opinión positiva de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Estas vacunas difieren en su proceso de producción y en su composición, no solamente en el número de serotipos, sino también en el tipo de proteína transportadora utilizada en la conjugación.

Dado que no existe un parámetro subrogado de protección definitivo, para la evaluación de la solicitud de autorización de las nuevas vacunas conjugadas frente a neumococo se han tenido en cuenta los criterios recomendados por la OMS además de criterios adicionales que varían según la vacuna. Hay que destacar que, en estas dos nuevas vacunas, la metodología utilizada para evaluar la inmunogenicidad ha sido diferente.

4.2. SYNFLORIX® (PnC10)

Composición e indicación

La vacuna Synflorix®, de la Compañía Farmacéutica GSK, es una vacuna decavalente (PnC10) que incluye los siete serotipos presentes en la vacuna PnC7 (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) y además los serotipos 1, 5 y 7F.

Contiene 1µg de cada polisacárido capsular neumocócico, excepto de los serotipos 18C, 19F y 4, de los que se incluyen 3µg.

De los 10 serotipos, 8 están conjugados con la proteína D de *Haemophilus influenzae* no tipable, y los serotipos 18C y 19F con los toxoides tetánico y diftérico, respectivamente.

Esta vacuna está indicada para la inmunización activa frente a enfermedad invasora y otitis media aguda causada por *S. pneumoniae* en niños de edades comprendidas entre las 6 semanas y los 2 años.

Eficacia clínica e inmunogenicidad

Se han realizado 14 ensayos clínicos con Synflorix®. Además, se aportaron 2 ensayos clínicos realizados con una vacuna de once valencias (PnC11) considerada la precursora de PnC10, que tiene los mismos serotipos que PnC10 más el serotipo 3⁹⁴. La mayoría de los estudios publicados hacen referencia a la vacuna de 11 serotipos^{95,96,97,98} habiéndose publicado recientemente resultados de los ensayos con la formulación final^{99,100,101,102,103}.

En los ensayos clínicos se utilizó PnC7 en el grupo control en 6 estudios, y la vacuna Havrix® frente a hepatitis A en un estudio crucial (*pivotal study*). Se estudió la existencia de memoria inmunológica mediante la utilización de una dosis de vacuna de polisacáridos de 23 valencias (Pn23)⁹⁴.

Los ensayos se realizaron en 10 países europeos y en Chile y Filipinas. Recibieron Synflorix® un total de 4.145 niños como primovacunación, 3.870 niños recibieron la vacuna como dosis de recuerdo y 450 niños >6 meses de edad recibieron la vacuna en diferentes pautas de captación (*catch-up*). En los ensayos clínicos se han utilizado varias pautas de primovacunación (2, 3, 4 meses; 2, 4, 6 meses, 3, 4, 5 meses; 2, 4 meses) y dosis de recuerdo (desde 11 hasta 18 meses).

- *Enfermedad invasora por neumococo*

La eficacia protectora de PnC10 frente a enfermedad invasora no se ha estudiado, sino que se ha valorado la “eficacia potencial” en estudios de inmunogenicidad comparando PnC10 con PnC7 (para los que sí existen estudios de eficacia), o bien comparando PnC10 con la vacuna precursora PnC11.

Siguiendo los criterios recomendados por la OMS, se estudió la no inferioridad de PnC10 frente a Prevenar®, determinando la concentración de anticuerpos IgG antineumocócicos totales por ELISA frente a los 7 serotipos comunes con Prevenar®. Frente a los 3 serotipos adicionales se midió la no inferioridad de la concentración de anticuerpos en los vacunados con PnC10 frente a la respuesta agregada de anticuerpos frente a los serotipos incluidos en la vacuna PnC7.

Con el fin de mejorar la especificidad del ELISA se utilizó un método propio diferente al de referencia de la OMS, que consistía en la inhibición del serotipo 22F^{94,104,105}. Los datos se extrapolaron al ELISA de la OMS utilizando sueros de niños previamente vacunados con Prevenar®. El valor umbral obtenido, que se ha tenido en cuenta en la valoración de esta vacuna, fue de 0,2 µg/ml.

Para un subgrupo de niños se valoraron los anticuerpos funcionales mediante OPA, considerando el umbral de $\geq 1:8$ y teniendo también en cuenta las GMTs (*geometric mean titers*). También se estudió la no inferioridad de PnC10 frente a PnC7 y la correlación de los ensayos OPA y ELISA.

- *Otitis media aguda (OMA)*

Para estudiar la eficacia frente a OMA se han tenido en cuenta los estudios realizados con la vacuna precursora de once valencias, PnC11. La evaluación se ha basado en la comparación inmunogénica de PnC10 con la vacuna PnC11 de la que se disponían datos de eficacia frente a OMA. Por otra parte, se estudió la no inferioridad de la respuesta inmune de PnC11 respecto a PnC7 en los niños incluidos en el estudio de eficacia.

La eficacia de PnC10 frente a OMA se ha basado en un estudio realizado en la República Checa y en Eslovaquia, en el que 4.968 niños recibieron la vacuna PnC11 o la vacuna frente a la hepatitis A a los 3, 4, 5 y 12-15 meses⁹⁶. La eficacia vacunal tras la cuarta dosis de vacuna PnC11 después de 24-27 meses de seguimiento, alcanzó, para los serotipos vacunales, el 52,6% (CI 95%: 35,0; 65,5) para el primer episodio de OMA, del 57,6% (CI 95%: 41,4; 69,3) para cualquier episodio, el 65,5% (CI 95%: 22,4; 84,7) para la OMA causada por serotipos vacunales relacionados, y no se observó protección frente a los serotipos no incluidos en la vacuna.

La eficacia frente a serotipos específicos se demostró frente a 6B (86,5%), 14 (94,8%), 19F (43,3%) y 23F (70,8%). Para los demás serotipos el número de casos fue tan limitado que no se pudo obtener ninguna conclusión sobre eficacia.

Los estudios clínicos comparativos revelan que el perfil de inmunogenicidad difiere entre PnC10 y PnC7. En general, se ha observado que la vacuna es menos inmunogénica que PnC7 (excepto 19F y 18C), ya que los valores de GMCs (*geometric mean concentration*) medidos por ELISA para los 7 serotipos comunes tras la primovacunación y tras la dosis de refuerzo fueron más bajos en PnC10. Los serotipos con menor inmunogenicidad fueron el 6B y el 23F. Respecto a los 3 serotipos adicionales, el 1 y el 5 fueron los que mostraron valores más bajos de inmunogenicidad al medir los anticuerpos funcionales por OPA (aunque no por ELISA).

Los resultados del análisis de no inferioridad demuestran que todos los criterios se alcanzan excepto para los serotipos 6B y 23F. Tras la vacunación con una pauta de 3 dosis a los 2, 3 y 4 meses de edad, se observaron porcentajes de respondedores que alcanzaban una concentración $\geq 0,2$ $\mu\text{g/ml}$ para los serotipos 6B y 23F, de un 65,9% y 81,4% respectivamente, frente al 79% y 94,1% tras 3 dosis de PnC7. La relevancia clínica de estos hallazgos es cuestionable puesto que para estos serotipos se ha demostrado la presencia de anticuerpos funcionales por OPA, con valores aceptables de GMTs (aunque significativamente más bajas que con PnC7).

El porcentaje de vacunados que alcanzaron el umbral de 0,2 $\mu\text{g/ml}$ para los 3 serotipos adicionales, 1, 5, y 7F, fue respectivamente 97,3%, 99,0% y 99,5%. Esta respuesta fue al menos tan buena como la respuesta agregada de PnC7 frente a los 7 serotipos comunes (95,8%).

En un subgrupo del mismo estudio, la vacuna PnC10 indujo anticuerpos funcionales frente a todos los serotipos vacunales. Para cada uno de los 7 serotipos comunes, del 87,7% al 100% de los vacunados con PnC10 y del 92,1% a 100% de los vacunados con PnC7 alcanzaron un título OPA $\geq 1:8$ un mes tras la tercera dosis. Las GMTs medidas por OPA tras

la primovacunación y tras la dosis de refuerzo producidas por PnC10 fueron menores que las producidas por PnC7 para los 7 serotipos comunes, excepto para el 19F.

Respecto a los nuevos serotipos, 1, 5 y 7F, el porcentaje de vacunados que alcanzó el título $\text{OPA} \geq 1:8$ fue respectivamente: 65,7%, 90% y 99,6%, tras la primovacunación y 91%, 96,3% y 100% tras la dosis de refuerzo. Se demostró la no inferioridad frente a PnC7 respecto al porcentaje con $\text{OPA GMTs} \geq 1:8$ en todos los serotipos excepto en el serotipo 1 (65,7% vs. 97,1%). Basado en estas respuestas OPA se podría esperar que el nivel de protección que confiere la vacuna frente a los serotipos 1 y 5, respecto a la enfermedad invasora, estaría en el rango de lo observado para PnC7 frente a los serotipos 6A (eficacia vacunal: 76%) y el 19F (eficacia vacunal 89%), respectivamente. La respuesta de GMTs por OPA para los serotipos 1 y 5 fue más baja en magnitud que la respuesta a los otros serotipos.

La respuesta tras la administración de una cuarta dosis de recuerdo en el 2º año de vida produjo una respuesta anamnésica medida por ELISA y por OPA para los 10 serotipos, demostrándose memoria inmunológica. También se demostró memoria inmunológica en niños primovacunados con la vacuna PnC11 cuando se administró vacuna Pn23 a los 4 años de edad⁹⁷.

Se espera que esta vacuna tenga una cobertura de dos tercios de los serotipos responsables de ENI en niños menores de 5 años en los países estudiados, y de más del 80% de los aislamientos en Europa Occidental. Sin embargo, hay algunas incertidumbres en cuanto a la eficacia de PnC10 frente al serotipo 1 en ENI y frente a los serotipos 1 y 5 en OMA, tras los resultados observados al medir los anticuerpos funcionales tras la primovacunación. Tras la administración de la dosis de recuerdo se induce una respuesta anamnésica importante frente a ambos serotipos 1 y 5, lo que aumentaría la protección en los niños más mayores. En los estudios post autorización se revisará la efectividad de esta vacuna frente a ENI por serotipos 1 y 5⁹⁴.

Seguridad

Además de los ensayos clínicos en los que se estudió la inmunogenicidad, para la evaluación de la seguridad de la vacuna, la Compañía suministró información de 27 ensayos clínicos realizados con diferentes formulaciones de la vacuna PnC11^{94,96,103}.

El perfil de seguridad de Synflorix® ha sido similar al de la vacuna PnC7, y no se han identificado riesgos nuevos significativos. Esta vacuna se puede asociar a la aparición de efectos adversos locales y sistémicos que aparecen en la ficha técnica. Generalmente, estos efectos adversos son de baja intensidad, por lo que no impiden que esta vacuna se considere segura tanto para su administración en primovacunación, como en dosis de recuerdo y en campañas de captación.

Administración concomitante con otras vacunas

Se evaluó la administración concomitante de PnC10 con otras 8 vacunas pediátricas^{94,101,102}, tanto monovalentes como vacunas combinadas (incluyendo vacuna hexavalente): difteria-tétanos-tos ferina (DTPa), hepatitis B, polio inactivada (IPV), *Haemophilus influenzae* tipo B (Hib), sarampión-rubeola-parotiditis, varicela, meningococo C conjugada, rotavirus (Rotarix). También se evaluó la administración concomitante de DTP y OPV en un ensayo clínico. No se ha mostrado interferencia negativa en la respuesta inmunológica a ninguno de los antígenos administrados con ninguna vacuna, excepto con poliovirus 2, frente al que se observaron resultados no consistentes en los diferentes estudios⁹⁴.

Intercambiabilidad con PnC7 en dosis de recuerdo

Se realizó un estudio en el que se administró una dosis de recuerdo con PnC10 en el segundo año de vida a niños que habían recibido una pauta de primovacunación en el primer año con 3 dosis de PnC7. Aunque para los serotipos comunes los títulos fueron menores que cuando se administraban las 4 dosis con la misma vacuna, el 97% y el 94% de los niños superaba el límite establecido para los títulos de ELISA y OPA, respectivamente, para esos serotipos. Para los serotipos 1, 5 y 7, al menos el 85% de los primovacunados con PnC7 alcanzaron títulos de ELISA $\geq 0,20$ $\mu\text{g/ml}$, aunque con esta pauta no se puede predecir el grado y la duración de la protección frente a la enfermedad neumocócica invasora y otitis media debida a estos tres serotipos⁹⁴.

4.3. PREVENAR 13® (PnC13)

Composición e indicación

Prevenar 13® es una vacuna antineumocócica conjugada de 13 serotipos, PnC13, de la compañía Wyeth Lederle Vaccines SA. Incluye los siete serotipos de la vacuna PnC7 a los que se le añaden los serotipos 1, 3, 5, 7F, 6A y 19A. Los 13 serotipos están conjugados al toxoide diftérico CRM₁₉₇. La vacuna contiene 2,2 μg de cada uno de los polisacáridos capsulares, excepto del 6B que contiene 4,4 μg .

Esta vacuna está indicada para la inmunización activa frente a enfermedad invasora, neumonía y OMA causada por *S. pneumoniae* en niños a partir de las 6 semanas hasta 5 años de edad.

Eficacia clínica e inmunogenicidad

Para la evaluación de la vacuna se han aportado 14 estudios clínicos, realizados en distintos países europeos (incluyendo España), Estados Unidos e India. Las pautas de inmunización primaria que se han ensayado han sido 2, 3, 4 meses de edad; 2, 4, 6 meses; 2, 4 meses; 3, 5 meses; y 6, 10, 14 semanas de edad. Las dosis de recuerdo se administraron a los 11, 12 o 12-15 meses de edad.

No se han realizado estudios de eficacia con esta vacuna. La evaluación se basa en la comparación de los datos de inmunogenicidad y seguridad con PnC7, siguiendo los criterios de la OMS (apartado 4.1).

Se han realizado estudios de inmunogenicidad para determinar la no inferioridad de PnC13 frente a PnC7, determinando la concentración de anticuerpos IgG antineumocócicos totales por ELISA tras la primovacunación. Para los 6 serotipos adicionales se estudió la no inferioridad de éstos frente al porcentaje de respondedores con título de anticuerpos $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ en PnC13 con el serotipo común a PnC7 que diera la respuesta más baja, en lugar de considerar la respuesta agregada como recomienda la OMS.

Se utilizó un ELISA diferente al de referencia en el que, con el fin de optimizar la especificidad del ensayo, se introdujo un segundo paso de absorción del serotipo capsular 22F. Los resultados de extrapolación entre este ELISA y el de referencia de la OMS, utilizando sueros del ensayo de eficacia de PnC7, mostraron un valor umbral que varió del 0,35 al 0,32 $\mu\text{g/ml}$, por lo que se decidió mantener el valor final recomendado de 0,35 $\mu\text{g/ml}$.

En un subgrupo de niños se estudió la respuesta de anticuerpos funcionales por OPA, considerando el umbral de $\geq 1:8$. Igualmente, se tuvo en cuenta el valor de GMTs por OPA.

En el año 2007, se publicó el primer ensayo clínico en fase II¹⁰⁶. Los primeros resultados publicados de los ensayos clínicos de fase III en los que se ha analizado la inmunogenicidad

y la seguridad en lactantes se han presentado en congresos en el último trimestre del año 2008^{107,108,109} y en el segundo trimestre del año 2009^{110,111,112}.

En general, la vacuna PnC13 mostró títulos de anticuerpos más bajos que PnC7, tanto en la determinación de anticuerpos por ELISA como de anticuerpos funcionales por OPA. Tras la dosis de refuerzo, el nivel de anticuerpos fue más alto que el alcanzado tras la primovacunación para la mayoría de serotipos.

Para los 7 serotipos comunes con PnC7, se alcanzaron los criterios de no inferioridad para todos ellos excepto para el 6B, donde se observó una diferencia significativa tras la tercera dosis entre el porcentaje de lactantes que alcanzan títulos $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ (77,5% en el grupo PnC13 frente a 87,1% en el grupo PnC7¹⁰⁸). Cuando se administraban 2 dosis en primovacunación (a los 2, 4 meses¹⁰⁷ o a los 3, 5 meses¹¹²), se observó que $\geq 80\%$ y el 86,5%, respectivamente, alcanzaban una respuesta de anticuerpos con títulos $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$, excepto los serotipos 6B y 23F. Tras la dosis de refuerzo, se alcanza buena respuesta de anticuerpos frente a todos estos serotipos. El título de anticuerpos funcionales por OPA fue similar en ambos grupos vacunales para los 7 serotipos, alcanzándose títulos $\text{OPA} \geq 1:8$ en más del 96% y más del 90% en los estudios cruciales –*pivotal studies*– (realizados en EEUU y Alemania, respectivamente) en los vacunados con 3 dosis de PnC13.

Respecto a los 6 serotipos adicionales, tras la primovacunación con 3 dosis se alcanzaron todos los criterios de no inferioridad con títulos de $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ en $\geq 91,9\%$ de niños vacunados. El porcentaje de vacunados que alcanzó un título de anticuerpos por $\text{OPA} \geq 1:8$ tras la primovacunación con PnC13 fue del 91,4-100% para todos los serotipos. Sin embargo, se observó una respuesta de anticuerpos funcionales (GMTs) más baja para los serotipos 1, 3 y 5 con respecto a la alcanzada por el resto de los serotipos adicionales. Estos resultados también se observaron en los primovacunados con 2 dosis. Tras la administración de la dosis de recuerdo, estos valores se elevaron en todos los nuevos serotipos (especialmente en el 19A), excepto en el serotipo 3^{113,114}. Además, el incremento de los anticuerpos funcionales tras la dosis de recuerdo fue muy modesta para este serotipo. En dos estudios adicionales (es decir, no cruciales)^{112,115} no se observan estos resultados. En el primero de ellos¹¹², tras dos dosis de PnC13 a los 3 y 5 meses, el 99% de los vacunados tenían $\text{OPA} \geq 1:8$ para el serotipo 3 y el 100% tras el recuerdo de los 11 meses. En el segundo¹¹⁵, tras tres dosis de PnC13 a los 2, 3 y 4 meses y una dosis de recuerdo a los 12 meses, el 100% tenían $\text{OPA} \geq 1:8$ para el serotipo 3 y tras 3 dosis de PnC7 a los 2, 3 y 4 meses y una dosis de recuerdo de PnC13 a los 12 meses, el 97,8% tenían $\text{OPA} \geq 1:8$ para ese mismo serotipo.

Con la finalidad de optimizar el proceso de producción se añadió 0,02% de polisorbato 80 (P80) a la formulación final de la vacuna PnC13. Para comparar la inmunogenicidad de esta nueva formulación frente a PnC13 sin P80 se desarrolló un ensayo clínico en Polonia con 500 niños a los que se les administró las vacunas (250 niños en cada uno de los grupos) con un esquema de 2, 3, 4 y 12 meses. En los niños vacunados con la nueva formulación se alcanzaron los criterios de no inferioridad para todos los serotipos, excepto para 6B y 23F. Tras la dosis de recuerdo se cumplieron los criterios para los 13 serotipos. En general, se observan títulos de anticuerpos más bajos cuando la vacuna PnC13 incluye el P80, tanto tras la primovacunación como tras la dosis de refuerzo. Sin embargo, la respuesta de anticuerpos funcionales inducida por la vacuna PnC13 con P80 frente a los serotipos 6B y 23F fueron comparables a los producidos con la vacuna sin P80¹¹⁶.

Se espera que PnC13 tenga un incremento en la cobertura del 90% de los serotipos responsables de ENI en niños menores de 5 años en los países estudiados, y de más del 80% de los aislamientos en Europa Occidental. Esta vacuna incluye serotipos responsables de una gran carga de enfermedad invasora en Europa, como son los serotipos 6A y 19A, además de los serotipos 1 y 3 que se asocian a neumonías complicadas y a empiemas pleurales, y el serotipo 7F, relacionado con un mayor riesgo de enfermedades graves. Se han observado resultados no concluyentes sobre la eficacia (respuesta de anticuerpos

funcionales) de la vacuna frente al serotipo 3 en enfermedad invasora. Para la protección frente a enfermedades no invasoras se requieren títulos de anticuerpos funcionales más elevados, por lo que se podría cuestionar la protección frente a la neumonía no bacteriémica y la OMA producidas por los serotipos 1, 3, 5 y 19A.

Seguridad

La evaluación sobre seguridad de esta vacuna se ha realizado con los resultados de 13 ensayos clínicos. En general, el perfil de seguridad se puede considerar similar al de la vacuna PnC7, sin que haya diferencias clínicamente significativas en la frecuencia y gravedad de los efectos adversos observados en los niños participantes en los ensayos clínicos.

Administración concomitante con otras vacunas

Se ha estudiado la administración concomitante de PnC13 con otras vacunas, tanto monovalentes como combinadas (incluyendo vacuna hexavalente): difteria-tétanos-tos ferina (DTPa), Hepatitis A, hepatitis B, polio inactivada (IPV), *Haemophilus influenzae* tipo B (Hib), sarampión-rubeola-parotiditis, varicela y meningococo C conjugada. En general, no se observaron diferencias significativas en las respuestas inmunes frente a los diferentes antígenos administrados de manera concomitante.

Intercambiabilidad en niños previamente vacunados con PnC7

La administración de PnC13 tras haber recibido la primovacunación con PnC7 está sustentado en un estudio realizado en Francia¹¹⁵. Se observa que más del 97,8% de los niños tienen títulos de anticuerpos funcionales por OPA $\geq$ 1:8 para los 6 serotipos no incluidos en la vacuna de PnC7, y más del 97,3% tienen títulos de anticuerpos por ELISA $\geq$ 0,35 μ g/ml para los 7 incluidos en PnC7.

En cuanto a la administración de PnC13 en niños a los que ya se ha comenzado a vacunar con PnC7 en la primovacunación, si son menores de 12 meses será necesario administrar al menos dos dosis de PnC13 y una dosis de recuerdo a los 12-23 meses para asegurar una respuesta adecuada a los 6 serotipos adicionales. Si sólo recibieron una dosis de PnC13 antes de los 12 meses, será necesaria la administración de 2 dosis tras los 12 meses de edad.

5. REVISIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ANÁLISIS COSTE-EFECTIVIDAD (CE).

Autoras: **Aurora Limia, Isabel Pachón, Marcela Guevara** (Instituto de Salud Pública de Navarra).

Coordinadora: **Aurora Limia**

Los estudios CE, por definición, comparan los costes y efectos de un programa de vacunación con otra alternativa, que puede ser la no vacunación, y los resultados se presentan mediante el **índice coste-efectividad** o tasa incremental, que determina el coste adicional de evitar un nuevo caso de enfermedad o muerte con la vacuna que se evalúa. El análisis CE es un método para entender el impacto que una inversión en una estrategia de vacunación puede tener sobre la salud¹¹⁷, y pueden ayudar en la toma de decisiones sobre la inclusión o no de una vacuna en el calendario de vacunación habitual. Sin embargo, es difícil establecer si el beneficio en salud merece el coste¹¹⁸.

El resultado de los análisis CE depende de las suposiciones de base que se hagan y de la perspectiva desde la que se realiza el análisis. Por lo tanto, el resultado de análisis llevados a cabo por las agencias gubernamentales, los pagadores o las compañías farmacéuticas habitualmente difiere de los obtenidos desde la perspectiva de la sociedad, que tiene en cuenta todos los resultados de salud, tanto directos como indirectos, independientemente de quién los experimente¹¹⁸.

En la evaluación CE algunos autores también incluyen el análisis coste-beneficio (CB), que mide los efectos en unidades monetarias. Los efectos beneficiosos asociados a la vacuna deben ser cuantificados y se expresan de manera que se puedan comparar, como puede ser en años de vida ganados (AVG), años de vida ganados ajustados por calidad (AVAC) o años de vida ganados ajustados por discapacidad (AVAD).

En el índice CE, el numerador es el coste de la vacunación (incluyendo los costes por efectos adversos ocasionados por la intervención) menos el coste de la enfermedad que se previene como consecuencia de la vacunación. El denominador reflejará los cambios en salud producidos por la vacuna en medidas naturales (p.e. casos de meningitis prevenidos) o en términos del impacto en la calidad de vida (AVAC). Para realizar los estudios CE se requiere información de carácter general sobre los costes directos e indirectos asociados a la enfermedad.

Los análisis de sensibilidad miden el efecto en los resultados cuando se modifican parámetros y permiten utilizar distintos valores para comparar los diferentes resultados obtenidos.

Debido a que las nuevas vacunas PnC10 y PnC13 se han autorizado recientemente, todavía no hay ningún estudio publicado (noviembre 2009) sobre el análisis CE de estas vacunas. Sin embargo, en los últimos años se han realizado distintas valoraciones económicas de la introducción de la vacuna PnC7, de hecho era la vacuna con más estudios coste efectividad publicados durante el periodo 1976-mayo 2007¹¹⁷.

En este capítulo se hace una descripción de los artículos más recientes que analizan el CE de la introducción de la vacuna PnC7 en el calendario de vacunación en diferentes países de nuestro entorno.

5.1. Modelo utilizado para el análisis CE

Todos los análisis CE revisados se basaron en el modelo estático de Markov, al menos para el caso base, que es un modelo estándar basado en árboles de decisión, utilizado para evaluar los riesgos y la enfermedad en el tiempo. Ninguno de los estudios analiza el proceso de transmisión de la enfermedad, que necesitaría el empleo de modelos dinámicos más complejos, así como información sobre los serotipos de neumococo en los portadores de

todos los grupos de edad. Este es el modelo más sencillo utilizado en la evaluación CE de programas de vacunación, aunque cada vez más se utilizan modelos más complicados que requieren mayor tiempo para su realización y equipos informáticos más potentes¹¹⁷.

5.2. Revisión de los estudios publicados en los años 2002-2006

En una revisión publicada en 2007¹¹⁹ se hace un repaso de los análisis económicos sobre la utilización de vacuna PnC7 publicados en los años 2002 a 2006 en países desarrollados en términos de metodología, suposiciones realizadas, resultados y conclusiones. En total encuentran 15 estudios, 11 de ellos realizados en 7 países de Europa (Finlandia, Alemania, Italia, España, Suiza, Holanda y Reino Unido), 3 en Canadá y uno en Australia. Todos ellos estudian la eficiencia de la vacunación universal en niños y en tres de ellos se evalúa además el impacto de una campaña de vacunación (*catch-up*) en niños más mayores. La vacunación universal en niños consiste en la administración de 4 dosis antes de los 18 meses. Sin embargo, en los estudios realizados en Inglaterra y Gales e Italia asumieron la administración de 3 dosis, basándose en la buena respuesta protectora observada en los ensayos clínicos. En el estudio realizado en Finlandia, esta respuesta también se exploró en el estudio de sensibilidad. Todos los estudios investigaron el impacto de la vacunación en un periodo de 5-10 años tras el nacimiento (excepto en un estudio, que se evaluó de por vida).

En cuanto a la medida del efecto sobre la salud, 8 estudios utilizaron AVAC o AVAD, y 6 estudios se centraron en los años de vida ganados sin ajuste de calidad. Los autores de la revisión consideran que estos estudios que no consideran la calidad de vida infraestiman la efectividad, ya que la limitan a las consecuencias de la mortalidad en vez de combinar los efectos de la mortalidad y la morbilidad, y producen una medida de la eficiencia más simple y conservadora. Los aspectos de calidad de vida se deben de incluir en la evaluación clínica de la enfermedad cuando esta tiene un impacto importante en la calidad de la vida de las personas que la padecen, como ocurre en el caso de ENI.

Todos los estudios adoptaron la perspectiva del proveedor de servicios, incluyendo solo los costes médicos directos, y 5 también adoptaron la perspectiva de la sociedad, incluyendo también los costes indirectos en el numerador del índice CE (solo los debidos a la morbilidad aguda y crónica). En otros 3 estudios también se incluyeron en la perspectiva de la sociedad los costes sobre la mortalidad evitada (haciendo esto se tienen en cuenta doblemente los costes de mortalidad, ya que aparecen como años ganados también en el denominador).

En esta revisión, los autores observan que las suposiciones realizadas en los diferentes estudios son muy diversas en cuanto a los parámetros de eficacia de la vacuna considerados y las tasas de incidencia, tanto para la ENI como para la enfermedad neumocócica no invasora. Como consecuencia, los resultados obtenidos en estos 15 estudios eran muy variados, desde un ahorro neto total hasta costes de más de 100.000 euros por AVAC.

En algunos estudios se comenta que sería necesaria una reducción sustancial en el precio de la vacuna para mejorar el CE del programa de vacunación. También se comenta la dificultad de evaluar con mucha precisión la eficiencia de la vacunación con PnC7 debido a incertidumbres relacionadas con la carga de la enfermedad neumocócica, la duración de la protección de la vacuna y los efectos de la vacunación a largo plazo en la epidemiología de la enfermedad producida por neumococo.

La vacuna tiene el potencial de disminuir los portadores de los serotipos incluidos en la misma, reduciendo la transmisión a la población pediátrica y adulta no vacunada (inmunidad comunitaria). El efecto de la inmunidad comunitaria o inmunidad de grupo tiene influencia tanto en el número de infecciones como en la evolución de la misma^{120,121}. La consideración de este hecho puede tener un gran impacto en la valoración CE. Por el contrario, el reemplazo de serotipos puede llevar a una menor reducción de la carga de enfermedad con

el tiempo. Estas características plantean dudas sobre los potenciales efectos de la vacunación sobre la población a largo plazo¹¹⁹.

Ninguno de los estudios incluyó en el análisis del escenario base el efecto positivo de la inmunidad comunitaria y de la disminución de la resistencia a antibióticos, ni el impacto del reemplazo de serotipos. Uno de los estudios, el realizado en Inglaterra y Gales, estimó el impacto de la inmunidad comunitaria y el reemplazo de serotipos en el análisis de sensibilidad, y otro estudio se amplió para explorar los efectos de la inmunidad comunitaria. Hay que tener en cuenta que el primer estudio importante en demostrar los efectos de la inmunidad comunitaria en EEUU se publicó en 2003⁵⁵, cuando algunos de estos 15 estudios que figuran en la revisión ya estaban publicados o en prensa.

En el estudio realizado en Inglaterra y Gales, la relación coste-utilidad del caso base (87.913 euros por AVAC) disminuyó dramáticamente al incluir el efecto de la inmunidad comunitaria en la población no vacunada (7.352 euros por AVAC), pero la inclusión de un reemplazo total de serotipos aumentó esta relación (39.132 euros por AVAC), aunque permanecía sustancialmente menor que la relación obtenida en el caso base.

Como conclusión, los estudios económicos publicados en estos años no incluyen el impacto de la inmunidad comunitaria, y muchos estudios ignoran las pérdidas en la calidad de vida por enfermedad neumocócica. Se considera que el coste del programa de vacunación (coste por dosis y esquema de 4, 3 ó menos dosis) y el probable impacto de la inmunidad comunitaria, influyen mucho en la valoración CE. Los autores concluyen que si el impacto de la vacuna a largo plazo se mantiene beneficioso (determinado por una mezcla de efectos relacionados con la inmunidad comunitaria, el reemplazo de serotipos, la resistencia antibiótica y la reactividad cruzada) y si la vacunación con 3 dosis confiere una protección equivalente a la conferida con 4 dosis, el CE del programa de vacunación con PnC7 podría resultar atractivo en países desarrollados.

Además, la Compañía Farmacéutica que tiene la autorización de comercialización de la vacuna PnC7 también realizó una revisión de los estudios económicos publicados entre enero de 2000 y octubre de 2006¹²², con la finalidad de determinar el efecto de la inclusión de los efectos indirectos (inmunidad comunitaria). Encuentran que la inclusión de los efectos indirectos de la vacuna en los análisis de sensibilidad de los estudios revisados mejora sustancialmente los resultados de la valoración CE a favor de la vacunación.

5.3. Estudios publicados sobre CE de la introducción de la vacuna PnC7 en España

Tres estudios analizan el CE de la introducción de la vacunación universal en niños en España, uno de ellos de ámbito nacional¹²³ (publicado en 2004 y patrocinado por la Compañía farmacéutica titular de la autorización de comercialización de la vacuna PnC7), uno en Cataluña¹²⁴ (publicado en 2005) y otro en Navarra¹²⁵ (no publicado, realizado en 2006).

El estudio considerando toda España¹²³, se realizó suponiendo la utilización de la vacuna PnC7 en la cohorte de nacidos con 3+1 dosis, además de utilización de campañas de vacunación (*catch-up*) en los menores de 5 años. Los costes y beneficios se siguieron durante 10 años, suponiendo una cobertura de vacunación al final de cada año de un 95% con un 100% de cumplimiento del esquema de vacunación. Además, se utilizaron los datos de eficacia y de duración de la protección obtenidos en ensayo clínico fundamental para autorización de la vacuna (estudio de eficacia realizado por el *Northern California Kaiser Permanente* - NCKP), teniendo en cuenta los serotipos causantes de enfermedad en España (eficacia estable durante los 5 primeros años y disminución de un 3% de la eficacia cada año para los años 6-10). Para el análisis se utilizó tanto la perspectiva del proveedor de servicios sanitarios como la perspectiva de la sociedad.

Los autores del estudio concluyen que la utilización de un programa de vacunación con PnC7 en menores de 5 años seguidos durante 10 años, con un precio por dosis de 48,56 euros, costaría 22.500 euros por año de vida ganado desde la perspectiva del pagador y ahorraría gastos desde la perspectiva de la sociedad. Este es el único estudio publicado de todos los revisados que, sin considerar el efecto positivo de la inmunidad comunitaria, tiene resultados de ahorro al analizar el CE desde la perspectiva de la sociedad.

El estudio realizado en Cataluña¹²⁴ evaluó los costes económicos y los beneficios de vacunar a una cohorte de 60.000 niños nacidos en el año 2000 con la vacuna PnC7, comparado con la alternativa de no vacunar, desde la perspectiva del proveedor de servicios sanitarios y de la sociedad. Considerando un tiempo de implantación del programa de 10 años, observan que el valor neto en el momento del estudio era negativo tanto desde la perspectiva de la sociedad (-5,1 millones de €) como desde la perspectiva del proveedor (-9,2 millones de €). La relación beneficio/coste era de 0,59 desde la perspectiva de la sociedad. El coste por AVAD era de 44,307 € desde la perspectiva de la sociedad y 80.291 € desde la perspectiva del proveedor.

En este estudio se utilizaron los datos de eficacia de la vacuna del ensayo NCKP, en el que predominaban los serotipos incluidos en la vacuna y antes de la producción de reemplazo de serotipos. Además, las estimaciones de todas las formas de enfermedad, invasora y no invasora, se basaron en incidencias encontradas en EEUU, suponiendo que serían las mismas para Cataluña.

En el estudio realizado en Navarra¹²⁵, se analiza el CE y el coste-beneficio (CB) de la vacunación infantil universal con la vacuna PnC7 en Navarra, teniendo en cuenta la efectividad de la vacuna en un contexto de reemplazo de serotipos, desde la perspectiva del proveedor de servicios sanitarios (únicamente se tuvieron en cuenta los costes tangibles directos sanitarios). La vacunación infantil universal, en cada cohorte de 6.300 niños nacidos anualmente en Navarra evitaría 0,17 muertes por enfermedad neumocócica, 3,55 casos de bacteriemia, 2,84 casos de neumonía bacteriémica y 0,33 de meningitis. Además evitaría 25 episodios de neumonías, 265 de otitis media y 12 miringotomías.

Desde la perspectiva del proveedor de servicios sanitarios, el programa de vacunación tendría un coste neto anual de 1.371.592 €, con una relación beneficio/coste de 0,06. El coste neto por año de vida ganado sería de 100.985 € y el coste neto por caso de ENI evitado sería de 203.901 €. En caso de que el reemplazo de serotipos vacunales por otros no vacunales con el resultado de anulación de la efectividad de la vacuna en la prevención de neumonía y OMA, la relación beneficio/coste se reduciría a 0,01 y el coste neto por año de vida ganado sería de 130.920 €.

En este estudio, al considerar la efectividad de la vacuna observada en Navarra durante 4 temporadas epidemiológicas⁸³, se refleja la influencia de la distribución y el reemplazo de serotipos en esta Comunidad. Además, los datos de incidencia utilizados para el análisis se basaron en datos de Navarra o de otras regiones de España, siendo estas más bajas que las utilizadas en el estudio de Cataluña.

En ninguno de estos 3 estudios se incluye entre las estrategias a comparar la recomendación actual de vacunación a niños con alto riesgo de ENI, opción que sólo se ha considerado en una evaluación de CE realizada en Alemania¹²⁶.

En las tablas 1 y 2 se resumen algunos de los valores utilizados y resultados de los estudios económicos realizados en España.

Tabla 1. Valores utilizados en los análisis económicos sobre la vacunación con PnC7 realizados en España.

Primer autor, año	Asensi ¹²³ , 2004	Navas ¹²⁴ , 2005	Guevara ¹²⁵ , 2006
Ámbito del estudio	España	Cataluña	Navarra
Perspectiva	Proveedor	Proveedor Sociedad	Proveedor
Horizonte (años)	10	10	5
Efectividad vacunal			
Cobertura	100%	95%	95%
Eficacia vacunal (%):			
- ENI	97,4	89,1	31
- OMA	5,8	6,4	2,9
- NC	11,4	22,7	3
- Otros	OMR: 10,6; NG: 33; M: 24,9	TTimp: 23,2	M: 11,6
EA Serotipos circulantes	ENI	No	ENI
Duración de la protección	5 años	ENI: 10 años OMA, NC: 2 años TTimp: 3,5 años	5 años
Perdida de inmunidad anual	3% a partir de los 5 años	No	No
Carga de enfermedad			
Incidencia ENI/10 ⁵ población			
- ENI total	-	-	76,51
- Meningitis	0-10 años: 3,4	-	3,83
- Bacteriemia	0-10 años: 27,5	-	40,17
Tasa de letalidad (%):			
- ENI total	-	-	-
- Meningitis	0-10 años: 9,3	-	4
- Bacteriemia	0-10 años: 1,0	-	<1 año: 4; 1-5 años: 1
- Otras	-	-	
- No ENI: Neumonía	-	0,4	1
Costes de meningitis incluidos en el estudio (euros 2002)			
Coste medio de meningitis neumocócica:			
- Meningitis	-	-	
- Déficit neurológico	-	-	
Secuelas a largo plazo, meningitis			
- Coste incluido	Sí	Educación especial/año 10.063 €	-
- Sordera	-		-
- coste	Sí: -	Implante coclear/año: 32.085 €	

ENI: Enfermedad neumocócica invasora; **OMA:** Otitis media aguda; **NC:** Neumonía comunitaria (todas las causas); **EA:** Efectividad ajustada por los serotipos circulantes; **OMR:** Otitis Media Recurrente; **NG:** Neumonía grave; **M:** Miringotomía; **TTimp:** colocación de tubos de timpanostomía

Tabla 2. Resultados de los análisis económicos sobre la vacunación con PnC7 realizados en España.

Primer autor, año	Asensi ¹²³ , 2004	Navas ¹²⁴ , 2005	Guevara ¹²⁵ , 2006
Ámbito del estudio	España	Cataluña	Navarra
Moneda	€ (1999)	€ (2000)	€ (2006)
Resultados del análisis CE (índice CE)			
Escenario de vacunación	a)3+1 niños peq. b)catch-up a <60m	3+1	3+1
Coste de la dosis de vacuna (€)	48,56	50	50
Relación beneficios/coste		0,59	0,06
Perspectiva del proveedor (€)	a)22.500 por AVG b)28.800 por AVG	61.749 por AVG 80.291 por AVAD 42.078 por CE ENI	100.985 por AVG 203.901 por CE ENI
Perspectiva de la sociedad (€)	a)Ahorro b)Ahorro	14.898 por AVG 44.307 por AVAD 23.220 por CE ENI	

AVG: Año de vida ganado; AVAD: Año de vida ajustado por discapacidad; CE: caso evitado

5.4. Estudios publicados después de 2006

Casi todos los estudios publicados a partir del año 2007 reflejan la evidencia científica de la inmunidad comunitaria conferida por la vacunación, que tiene un efecto muy positivo en el análisis CE. Sin embargo, las suposiciones realizadas no son iguales en todos ellos, pudiendo considerar el beneficio sobre la incidencia de ENI o también sobre la de enfermedad no invasora y en menores de 5 años o en toda la población. En la tabla 3 se incluyen algunas características y resultados económicos de los estudios revisados.

Algunos de los estudios realizan análisis CE sobre la base de estudios previos realizados tras la autorización de la vacuna. En Holanda¹²⁷, el primer estudio económico (realizado en 2001) no recomendaba la introducción de la vacuna por no considerar la estrategia coste-efectiva. La consideración del efecto indirecto de la vacuna sobre la incidencia de ENI en todas las edades cambiaba la valoración del estudio económico considerablemente, resultando la inclusión de la vacuna en el calendario coste-efectiva. Estos resultados confirman lo observado previamente en un estudio realizado en Inglaterra y Gales, en el que se indicaba que la consideración de la inmunidad comunitaria en el análisis CE reducía el coste de la inclusión de la vacuna en más de 10 veces¹²⁸.

En Alemania también se observó este hecho. Al considerar los efectos de la inmunidad comunitaria sobre el descenso de ENI, neumonía comunitaria y OMA en la población no vacunada, la valoración económica del programa de vacunación obtenía resultados muy beneficiosos¹²⁶, resultando incluso en ahorros económicos tanto desde la perspectiva del sistema sanitario como desde la perspectiva de la sociedad¹²⁹. Estos ahorros son mayores si además se considera la administración de tres dosis (2+1) en lugar de cuatro (3+1)¹²⁹, aunque los autores consideran que la utilización de 3 dosis podría también cambiar alguno de los efectos directos o indirectos que no se han tenido en cuenta, ya que los valores utilizados se han obtenido con la administración de 4 dosis.

La posibilidad de inclusión de 3 dosis en lugar de 4 en el esquema de vacunación también influye positivamente a favor de la vacunación, pero no tanto como los efectos indirectos en la incidencia de enfermedad en la población no vacunada^{127,129}.

En Quebec, Canadá¹³⁰ se introdujo la vacuna en diciembre de 2004 en todos los niños menores de 5 años (3 dosis para los niños de bajo riesgo a los 2, 4 y 12 meses y 4 para los de alto riesgo a los 2, 4, 6 y 12-18 meses –instaurado desde 2002-). La utilización de la vacuna en el calendario de vacunación ha tenido un impacto importante en la incidencia de ENI en la población, de la misma manera que se observó en EEUU. Este hecho se refleja en

el análisis económico del programa realizado con datos epidemiológicos propios (en lugar de suposiciones) de antes y después de la instauración del mismo, resultando ser muy coste-efectivo para el sistema sanitario. Desde la perspectiva de la sociedad, el programa estaba cerca del gasto nulo.

En Suecia, un estudio realizado desde la perspectiva de la sociedad¹³¹, observa que los factores que más afectan a los resultados del análisis CE son la inclusión de los efectos indirectos de la vacuna, la eficacia frente a OMA, la incidencia de OMA y el precio de la vacuna, mientras que la incidencia de ENI, la de neumonía, la tasa de mortalidad y la eficacia de la vacuna frente a ENI o neumonía, tienen un impacto limitado en los resultados. Asimismo, cambios en la probabilidad de secuelas tras ENI o los costes asociados a las mismas no producen cambios importantes en los resultados. Por lo tanto, si se supone una alta incidencia de OMA, el programa casi ahorraría dinero. De la misma manera, al explorar la eficacia de la vacuna en la prevención de la OMA, se utilizaron ambos valores del intervalo de confianza, tanto del estudio de Finlandia como del realizado en América, y se observó que según el valor de eficacia utilizado, el resultado podría variar de tener un coste por AVAC de 115.900 euros (no eficacia frente a OMA) hasta resultar ahorrador (eficacia 16% y 8,7%). En otro estudio promocionado por la Compañía, también en Suecia, también observan que el mayor ahorro en el estudio económico proviene de la reducción de OMA en niños. La alta incidencia de OMA hace que pequeños porcentajes de cambio tengan consecuencias económicas sustanciales¹³².

Los autores de un estudio que sólo consideraron para el estudio económico los efectos directos de la vacuna en la población vacunada en Lazio, Italia¹³³, observaron que la mayoría del ahorro al sistema sanitario procede de la prevención de la hospitalización por neumonía (77%), seguido de la hospitalización por otitis (11%) y de la hospitalización por ENI (10%). A pesar de que la eficacia de la vacuna frente a neumonía y otitis es débil, el coste que suponen para el sistema sanitario es alto y también lo es el ahorro que supone su prevención.

En Irlanda¹³⁴, también se observó que la introducción de la vacuna era altamente CE cuando se tenían en cuenta los efectos indirectos de la vacuna sobre la población, pero no tanto cuando sólo se consideraban los efectos directos sobre la población vacunada, desde la perspectiva del proveedor de los servicios sanitarios.

Un estudio reciente realiza el análisis CE de la vacuna PnC7 en EEUU tras su utilización durante 7 años¹³⁵, actualizando previos análisis económicos realizados en el año 2000¹³⁶ y tras 5 años de utilización de la vacuna¹³⁷. En este estudio, se analizan los beneficios obtenidos (fundamentalmente desde la perspectiva del pagador de los servicios sanitarios) tras la inversión realizada en el programa de vacunación durante el periodo 2000-2006, y se fijan un tiempo de estudio de los efectos de 5 años. Consideraron tres escenarios: a) teniendo solamente en cuenta los efectos directos de la vacuna en los niños vacunados, b) teniendo en cuenta además los efectos indirectos de reducción de la ENI en personas no vacunadas y c) incluyendo también los efectos indirectos sobre la reducción de hospitalizaciones por neumonía y OMA en niños menores de 5 años de edad. Cuando se tienen en cuenta los efectos de la inmunidad comunitaria el programa sale CE, ahorrando dinero cuando se tiene en cuenta el escenario c). Los casos ocurridos por serotipos no incluidos en la vacuna están registrados en la vigilancia de la enfermedad y por tanto quedan reflejados en los resultados del análisis económico. Cuando se considera el escenario c) pero excluyendo los efectos directos de la vacuna más allá de 2006 (es decir, considerando que la vacuna no sería efectiva a partir de entonces), el coste del programa de vacunación estaría amortizado por los beneficios obtenidos (4 dólares de ahorro por cada niño vacunado)¹³⁵.

Solamente el estudio realizado en Holanda¹²⁷ analiza el posible escenario de utilización de la vacuna PnC13 (todavía no autorizada en el momento de realización del estudio) y de otras en investigación (evalúan una de 10 valencias que no es la PnC10 autorizada, ya que

contiene el serotipo 19A). Solamente aporta el índice CE por AVAC y por AVG, sin comentar si se han realizado otro tipo de suposiciones diferentes a la del escenario base.

Hay que tener en cuenta que la mayoría de los estudios no tuvieron en cuenta la posibilidad de reemplazo de serotipos y la disminución de efectividad de la vacuna que ello conlleva, por lo que los beneficios económicos podrían estar sobreestimados.

Debido a diferencias en la carga de enfermedad neumocócica, la distribución de serotipos, los costes médicos y las características de los sistemas de salud, es difícil extrapolar los resultados de los estudios económicos de un país a otro.

Tabla 3. Algunas características y resultados de los análisis coste-efectividad de la vacuna PnC7 publicados recientemente.

Publicación		Suposiciones						Resultados económicos			
País, año	Primer autor	Esquema de vacunación	Cobertura vacunación	Periodo considerado (años)	Inmunidad de grupo		Reemplaz. serotipos	Perspectiva del proveedor		Perspectiva de la sociedad	
					ENI	NC, OMA		Coste por AVG	Coste por AVAC	Coste por AVG	Coste por AVAC
Holanda, 2007	Hubben ¹²⁷	3+1		10	x			15.600 € ^a 58.700 € ^b	14.000 € ^a 42.600 € ^b		
		2+1		10	x			7.800 €	7.000 €		
		Pn13: 3+1		10	x			11.900 €	10.400 €		
Germany, 2008	Lloyd ¹²⁶	a) 3+1, alto riesgo	83%		-	-		38.222 €			
		b) 3+1			-	-		100.636 €			
		c) 3+1			x	x		164 €			
Germany, 2009	Claes ¹²⁹	a) 3+1	70%		x	x		Ahorro	Ahorro	Ahorro	Ahorro
		b) 2+1			x	x		Ahorro	Ahorro		
Lazio, Italia, 2008	Giorgi-Rossi ¹³³	2+1		10					18.000 € (AVAD)		
Quebec, Canadá, 2009	Poirier ¹³⁰	2+1			x				\$18.000		\$0,1
EEUU, 2009	Ray ¹³⁵	3+1	85%	5	a) -	-	x	\$201.000			
					b) x (<5a)	x (<5a)	x	\$10.400			
					c) x	x	x	Ahorro			
Suecia, 2008	Bergman ¹³¹	2+1	100%	Toda la vida (100)	x	x				6.560 €	5.500 €
Suecia, 2009	Silfverdal ¹³²	2+1	98%	10	x	x				Ahorro	
Irlanda, 2008	Tilson ¹³⁴	2+1	85%	5	a) -			249.591 €			
		2+1			b) x			5.997 €			

ENI: Enfermedad Neumocócica Invasora; **NC:** Neumonía Comunitaria; **OMA:** Otitis Media Aguda; **AVG:** año de vida ganado; **AVAC:** Año de vida ajustado por calidad

^a Con inmunidad de grupo; ^b Sin inmunidad de grupo

5.6. Conclusiones

- El resultado de los análisis CE depende de las consideraciones realizadas y de la perspectiva desde la que se realiza el análisis.
- Los primeros análisis de CE de la introducción de la vacuna heptavalente en el calendario infantil, muestran resultados muy variados y difíciles de comparar debido a la diversidad de las suposiciones realizadas de los diferentes parámetros.
- La evidencia del efecto de la inmunidad comunitaria conferida al vacunar a la población infantil se ha ido incorporando en los estudios CE más recientes. En ellos se ha observado que este efecto indirecto confiere un gran beneficio en los análisis económicos, resultando coste-efectiva la introducción de la vacunación, tanto desde la perspectiva de los sistemas sanitarios como de la perspectiva de la sociedad.
- Pocos estudios han tenido en cuenta el reemplazo de serotipos en el análisis económico, pero los que lo han considerado observan que el beneficio económico que supone el efecto de la inmunidad comunitaria es mayor que el reemplazo experimentado en estos momentos.
- Debido a diferencias en la carga de enfermedad neumocócica, la distribución de serotipos, los costes médicos y las características de los sistemas de salud, es difícil extrapolar los resultados de los estudios económicos de un país a otro.

6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Tras nueve años desde la comercialización de la vacuna antineumocócica conjugada heptavalente, la evidencia epidemiológica disponible actualmente en España, avala las conclusiones y recomendaciones del informe “ENFERMEDAD INVASORA POR STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE: IMPLICACIÓN DE LA VACUNACIÓN CON LA VACUNA CONJUGADA HEPTAVALENTE”, que en Abril de 2006 elaboró el Grupo de Trabajo de la Ponencia de Registro y Programa de Vacunas. Por otra parte, la reciente aparición de vacunas antineumocócicas conjugadas que incluyen mayor número de serotipos que los contenidos en la heptavalente, algunos de los cuales son los responsables actualmente de la mayoría de la enfermedad invasora grave en España, obliga a efectuar una profunda revisión de la enfermedad neumocócica, en España y en países de nuestro entorno, y de su prevención mediante las nuevas vacunas.

El objetivo de este Documento es, por tanto, el de proporcionar elementos científicos que ayuden a valorar la utilización en Salud Pública de estos preparados y, eventualmente, su inclusión en nuestro calendario sistemático de vacunación.

Actualmente, son mayoría los países occidentales que tienen incluida la vacuna heptavalente en sus calendarios, aunque en función de su epidemiología actual algunos están valorando su sustitución por las nuevas con mayor número de serotipos.

Tras la introducción de la vacuna antineumocócica heptavalente se ha producido un descenso de la incidencia de enfermedad invasora causada por serotipos vacunales en los países de nuestro entorno tanto en los niños vacunados como en la comunidad debido a su efecto sobre el transporte nasofaríngeo (inmunidad comunitaria), fenómeno que resulta especialmente importante en las personas de avanzada edad. Conviene tener en cuenta, por otra parte, que la mayoría de la enfermedad invasora en niños se debe a bacteriemias ocultas de baja trascendencia clínica, aunque de alta repercusión socioeconómica. No obstante, y por distintos motivos no del todo aclarados entre los que se incluyen el consumo de antibióticos, la presión vacunal, factores genéticos y cambios en los patrones cíclicos de infecciones, entre otros, han emergido otros serotipos neumocócicos no incluidos en la vacuna heptavalente causantes de enfermedad invasora grave y en ocasiones con sensibilidad disminuida a penicilina. De hecho, hoy en día, estos serotipos, especialmente 19A, 3, 1, 15 y 22F, son los más comúnmente aislados. Este fenómeno ha motivado que, exceptuando a algunos países en los que la cobertura de serotipos proporcionada por la vacuna heptavalente era alta en la época prevacunal, el descenso de la enfermedad invasora por serotipos incluidos en la vacuna se haya visto neutralizado por el reemplazo por los no vacunales con lo que el balance global de la vacunación, excepto en los niños pequeños, no ha sido muy positivo.

En España se recomendó la vacunación de grupos de riesgo en el año 2001 y cinco años más tarde la Comunidad de Madrid incluyó la vacuna en su calendario infantil. Debido en gran parte a la prescripción en el sector privado, en España han crecido las ventas de vacuna antineumocócica conjugada heptavalente, multiplicándose por ocho entre los años 2001 y 2006, por lo que se podría estimar la cobertura en menores de 2 años con tres dosis de vacuna en torno a un 50%.

A partir de la información obtenida de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica podemos conocer la evolución de las tasas de incidencia de ENI en España y la repercusión que sobre ellas ha tenido la introducción de la vacuna, a pesar de que en algunas CCAA se han implantado recientemente sistemas específicos de vigilancia de enfermedad neumocócica invasora. Si bien la información microbiológica procedente de este sistema es limitada, en los aislamientos analizados entre los años 2000 y 2008 se observa una reducción de las cepas vacunales en todas las edades con una tendencia variable en cuanto a los aislamientos de serotipos no vacunales en las diferentes CCAA.

La información aportada en los últimos años por las diferentes CCAA, la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica y el Laboratorio de Referencia de Neumococo del Centro Nacional de Microbiología, ponen de manifiesto los siguientes aspectos:

- a) Las mayores tasas de incidencia de enfermedad grave y de letalidad se dan en los menores de 2 años y en los mayores de 65 años.
- b) La carga de enfermedad neumocócica invasora global no se ha reducido en ningún grupo de población, ni siquiera en el segmento susceptible de recibir la vacuna.
- c) Se ha obtenido una reducción muy significativa en la incidencia de la enfermedad neumocócica causada por los serotipos incluidos en la vacuna, tanto en los niños pequeños por el efecto directo de la vacunación como en los adultos por su efecto indirecto.
- d) Esta reducción en la incidencia de enfermedad neumocócica por serotipos vacunales se ha visto acompañada de un incremento de enfermedad causada por otros serotipos, particularmente por 19A, 7F, 1 y 3.
- e) El reemplazo de serotipos se ha producido, en general, por los que están incluidos en la nueva vacuna antineumocócica de trece valencias, teniendo actualmente dicha vacuna una cobertura aproximada del 80,7% de los serotipos que causan enfermedad invasora y de al menos el 75,5% de los causantes de meningitis, en los menores de 5 años.

Recientemente se han autorizado en la UE dos vacunas conjugadas frente a neumococo, la vacuna Synflorix®, de 10 valencias (PnC10) y la vacuna Prevenar 13® de 13 valencias (PnC13). Ambas contienen los serotipos incluidos en la vacuna autorizada en 2001, Prevenar® -PnC7- (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) además de los serotipos 1, 5 y 7F en PnC10 y los serotipos 1, 3, 5, 7F, 6A y 19A en PnC13. Ambas vacunas pueden administrarse concomitantemente con el resto de las vacunas ya incluidas en nuestro Calendario.

Con respecto a PnC10, existen algunas incertidumbres en cuanto a la eficacia de esta vacuna frente al serotipo 1 en enfermedad invasora y frente a los serotipos 1 y 5 en otitis media aguda, tras los resultados observados al medir los anticuerpos funcionales tras la primovacunación en el primer año de vida, aunque tras la administración de la dosis de recuerdo se induce una potente respuesta anamnésica que aumentaría la protección en los niños más mayores.

La vacuna PnC13 incluye los serotipos responsables de una gran carga de enfermedad invasora en Europa, como son los serotipos 6A y 19A, además de los serotipos 1 y 3 que se asocian a neumonías complicadas y a empiemas pleurales paraneumónicos. Para la protección frente a enfermedades no invasoras se requieren títulos de anticuerpos funcionales más elevados, por lo que se podría cuestionar la protección frente a la neumonía no bacteriémica y la otitis media aguda producidas por los serotipos 1, 3, 5 y 19A.

Ambas vacunas cubren el serotipo 7F, relacionado con un mayor riesgo de enfermedades graves.

Los análisis de coste-efectividad de la introducción de la vacuna heptavalente en el calendario infantil de vacunación presentan resultados variables en función de las consideraciones realizadas. Debido a diferencias en la carga de enfermedad neumocócica, la distribución de serotipos, los costes médicos y las características de los sistemas de salud, es difícil extrapolar los resultados de los estudios económicos de un país a otro.

En definitiva, a la vista de lo expresado en este Documento, este Grupo de Trabajo hace las siguientes recomendaciones:

1. Sería aconsejable que las instancias correspondientes tomaran en consideración este informe en orden a valorar la introducción en el calendario sistemático infantil de vacunación de una vacuna antineumocócica conjugada de amplio espectro que cubriera, especialmente, los serotipos invasores más comúnmente aislados en nuestro país.

2. Esta recomendación debería ir acompañada del mantenimiento o incluso la ampliación de los sistemas de vigilancia, al objeto de monitorizar la evolución de la enfermedad invasora y del teórico reemplazo de serotipos que harían necesaria su revisión.
3. Asimismo esta recomendación debe ser compatible con un precio adecuado de la vacuna que, a los efectos de su adquisición por las Comunidades Autónomas en el contexto de un programa de vacunación, debería ser inferior al precio actual de la vacuna decavalente. Para ello es importante una buena coordinación entre las Comunidades Autónomas, la Dirección General de Salud Pública y Sanidad Exterior, la Dirección General de Farmacia y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, durante la actual fase de valoración del precio y financiación de la vacuna. Esto permitirá equilibrar las ampliaciones necesarias del sistema de vacunación con la sostenibilidad del mismo, en términos de equidad y gratuidad, mejorando el coste-efectividad de la medida.
4. Existe evidencia suficiente para recomendar una pauta de vacunación con vacuna antineumocócica conjugada de amplio espectro con dos dosis en el primer año de vida (2 y 4 meses de edad) y una dosis en el segundo año de la vida (12 a 15 meses).
5. La pertinencia y momento de implementación del programa deberá ser valorado por la Comisión de Salud Pública y, en último término, por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud.
6. Con posterioridad, la Comisión de Salud Pública y el Consejo Interterritorial establecerán la pertinencia del establecimiento de programas de recuperación (*catch-up*) en niños de otras edades.
7. El Comité redactor de este documento queda a disposición de las instancias superiores como un órgano consultivo permanente a los efectos de recomendaciones sobre los siguientes aspectos:
 - 7.1 Recomendaciones de vacunación en niños parcialmente vacunados con otras vacunas.
 - 7.2 Recomendaciones de vacunación en niños no incluidos por su edad en el calendario de vacunación en el momento del inicio de la misma.
 - 7.3 Recomendaciones de vacunación en niños con patologías especiales.
 - 7.4 Modificación de la pauta de vacunación propuesta en función de la información epidemiológica.

Estas recomendaciones, en cualquier caso, deberán ser refrendadas por la Ponencia de Programas y Registros de Vacunación, la Comisión de Salud Pública y el Consejo Interterritorial del SNS y, en ese caso, tendrán la consideración de 'Recomendaciones Oficiales'.

7. BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Park I, Pritchard D, Cartee R, Brandao A, Brandileone M, Nahm M. Discovery of a new capsular serotype (6C) within serogroup 6 of *Streptococcus pneumoniae*. *J Clin Microbiol* 2007;45:1225-33.
- ² World Health Organization. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. WHO Position Paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2008;83:373-84.
- ³ Johnson H, Deloria-Knoll M, Levine O, Freimanis L, Reithinger R, Muenz L et al. Serotype distribution of invasive pneumococcal disease among children globally: results from the Pneumococcal Global Serotype Project. 6th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Disease. Reykjavik, Iceland. 2008: Abstract S01-O3.
- ⁴ Hausdorff W, Feikin D, Klugman K. Epidemiological differences among pneumococcal serotypes. *Lancet Infect Dis* 2005;5:83-93.
- ⁵ Jefferson T, Ferroni E, Curtale F, Rossi P, Borgia P. *Streptococcus pneumoniae* in western Europe : serotype distribution and incidence in children less than 2 years old. *Lancet Infect Dis* 2006;6:405-10.
- ⁶ Hausdorff W, Yothers G, Dagan R, Kilpi T, Pelton S, Cohen R et al. Multinational study of pneumococcal serotypes causing acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J* 2005;21:1008-16.
- ⁷ Rückinger S, von Kries R, Siedler A, van der Linden M. Association of serotype of *Streptococcus pneumoniae* with risk of severe and fatal outcome. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:118-22.
- ⁸ Gupta A, Khaw F, Stokle E, George R, Pebody R, Stansfield R et al. Outbreak of *Streptococcus pneumoniae* serotype 1 pneumonia in a United Kingdom school. *Br Med J* 2008;337:a2964.
- ⁹ Romney M, Hull M, Gustafson R, Sandhu J, Champagne S, Wong T et al. Large community outbreak of *Streptococcus pneumoniae* serotype 5 invasive infection in an impoverished, urban population. *Clin Infect Dis* 2008;47:768-74.
- ¹⁰ Mäkelä H, Butler J. History of pneumococcal immunization. In: Pneumococcal vaccines: the impact of conjugate vaccines. George R. Siber and Keith P. Klugman eds. ASM Press. Washington, D.C. 2008:19-29.
- ¹¹ O'Brien K, Hochman M, Goldblatt D. Combined schedules of pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccines: is hyporesponsiveness an issue?. *Lancet Infect Dis* 2007;7:597-606.
- ¹² Huss A, Scott P, Stuck A, Trotter C, Egger M. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a metaanalysis. *CMAJ* 2009;180:48-58.
- ¹³ Moberley S, Holden J, Tatham D, Andrews R. Vaccines form preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008; Jan 23;(1):CD000422.
- ¹⁴ European Centre for Disease Prevention and Control. Use of pneumococcal polysaccharide vaccine for subjects over 65 years of age during and inter-pandemic period. Panel on Vaccines and Immunization, European Centre for Disease Prevention and Control, Stockholm, Sweden, 18 January 2007. Disponible en: http://ecdc.europa.eu/documents/pdf/PPV23_18_Jan.pdf.
- ¹⁵ Hicks L, Harrison L, Flannery B, Hadler J, Schaffner W, Craig A. Incidence of pneumococcal disease due to non-pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) serotypes in the United States during the era of widespread PCV7 vaccination, 1998-2004. *J Infect Dis* 2007;196:1346-54.
- ¹⁶ Moore M, Gertz R, Woodbury R, Barkocy-Gallagher G, Schaffner W, Lexau C. Population snapshot of emergent *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A in the United States, 2005. *J Infect Dis* 2008;197:1016-27.
- ¹⁷ Whitney C, Pilishvili T, Farley M, Schaffner W, Craig A, Lynfield R et al. Effectiveness of seven – valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease: a matched case – control study. *Lancet* 2006;368:1495-502.
- ¹⁸ Lee H, Nahm M, Burton R, Kim K. Immune response in infants to heptavalent pneumococcal conjugate vaccine against vaccine-related serotypes 6A and 19A. *Clin Vaccine Immunol* 2009;16:376-81.
- ¹⁹ Nahm M, Lin J, Finkelstein J, Pelton S. Increase in the prevalence of the newly discovered pneumococcal serotype 6C in the nasopharynx after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *J Infect Dis* 2009;199:320-5.
- ²⁰ De Carvalho H, Muscat M, Monnet D, Giesecke J, Lopalco P. Use of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine in Europe, 2001-2007. *Euro Surveill* 2009;14(12).pii=19159. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19159>.
- ²¹ Euvac.net. A surveillance community network for vaccines preventable infectious diseases. National childhood vaccination schedules. Disponible en: <http://www.euvac.net/graphics/euvac/vaccination/vaccination.html>.
- ²² Direção Geral da Saúde. Comissão Técnica de Vacinação. Vacina contra 7 serotipos do pneumococo. Parecer técnico sobre a introdução de vacina pneumocócica conjugada heptavalente no PNV em 2009. 17 de Julho de 2008. Disponible en: <http://www.dgs.pt/>.

- ²³ European Medicines Agency. EPARs for authorised medicinal products for human use. Prevenar. Revision 14. Published 27/01/09. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Prevenar/H-323-PI-es.pdf>.
- ²⁴ National Advisory Committee on Immunizations. Update on the recommendations for the routine use of pneumococcal conjugate vaccine for infants. *CCDR* 2006;32:ACS-4.
- ²⁵ Dinleyici E, Yargic Z. Pneumococcal conjugate vaccines: impact of PCV-7 and new achievements in the postvaccine era. *Exp Rev Vaccines* 2008;7:1367-1394.
- ²⁶ Centers for Disease Control and Prevention. Progress in introduction of pneumococcal conjugate vaccine – worldwide, 2000-2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008;57:1148-52.
- ²⁷ Casado-Flores J, Rodrigo C, Arístegui J, Martínón J, Fenoll A, Méndez C. Decline in pneumococcal meningitis in Spain after introduction of the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:1020-2.
- ²⁸ World Health Organization. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization – Who Position Paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2007;82:93-104.
- ²⁹ Klugman K, Madhi S, Huebner R, Kohberger R, Mbelle N, Pierce N et al. A trial of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with and those without HIV infection. *N Eng J Med* 2003;349:1314-8.
- ³⁰ Cutts F, Zaman S, Enwere G, Jaffar S, Levine O, Okoko J et al. Efficacy of nine-valent pneumococcal conjugate vaccine against pneumonia and invasive pneumococcal disease in The Gambia: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;365:1139-46.
- ³¹ Centers for Disease Control and Prevention. National, State, and local area vaccination coverage among children aged 19-35 months – United States, 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008;57:961-6.
- ³² 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.
- ³³ Centers for Disease Control and Prevention. Invasive pneumococcal disease in children 5 years after conjugate vaccine introduction – Eight States, 1998-2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008;57:144-8.
- ³⁴ Singleton R, Hennesy T, Bulkow L, Zulz T, Hurlburt D, Butler J et al. Invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes among Alaska Native children with high levels of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine coverage. *J Am Med Assoc* 2007;297:1784-92.
- ³⁵ Beall B. Vaccination with the pneumococcal 7-valent conjugate: a successful experiment but the species are adapting. *Exp Rev Vaccines* 2007;6:297-301.
- ³⁶ Jackson L, Janoff E. Pneumococcal vaccination of elderly adults: new paradigms for protection. *Clin Infect Dis* 2008;47:1328-38.
- ³⁷ Lexau C, Lynfield R, Danila R, Pilishvili T, Facklam R, Farley M et al. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine. *J Am Med Assoc* 2005;294:2043-51.
- ³⁸ Poehling KA, Talbot TR, Griffin MR, Craig A, Whitney C, Zell E et al. Invasive pneumococcal disease among infants before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *J Am Med Assoc* 2006;295:1668-74.
- ³⁹ Hsu H, Shutt K, Moore M, Beall B, Bennet N, Craig A et al. Effect of pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis. *N Eng J Med* 2009;360:244-56.
- ⁴⁰ Centers for Disease Control and Prevention. Pneumonia hospitalizations among young children before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine – United States, 1997-2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58:1-4.
- ⁴¹ Lepoutre A, Varon E, Georges S, Gutmann L, Lévy-Bruhl D. Impact of infant pneumococcal vaccination on invasive pneumococcal disease in France, 2001-2006. *Euro Surveill* 2008;13(35):pii=189625. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleID=18962>.
- ⁴² Verstrheim D, Lovoll O, Aaberge I, Caugant D, Hoiby E, 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 :3277-81.
- ⁴³ Aaberge I. Experience with pneumococcal conjugate vaccine in Norway. *Exp Rev Vaccines* 2009 ;8 :159-65.
- ⁴⁴ Roche P, Krause V, Cook H. Invasive pneumococcal disease in Australia, 2006. *Commun Dis Intell* 2008;32:18-30.
- ⁴⁵ Slack M. The impact of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine in England and Wales – Lessons learned. En: XVII Jornadas Internacionales sobre Actualización en Vacunas. Madrid. 2009.

- ⁴⁶ Rückinger S, van der Linden M, Reinert R, von Kries R, Burckhardt F, Siedler A. Reduction in the incidence of invasive pneumococcal disease after general vaccination with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in Germany. *Vaccine* (2009);doi:10.1016/j.vaccine.2009.04.057.
- ⁴⁷ Harboe Z, Valentiner-Branth P, Benfield T, Christensen J, Howitz M, Andersen P et al. Effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease in children after its introduction in the Danish childhood vaccination programme. En: 27th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases. Brussels, Belgium. June 9-13, 2009.
- ⁴⁸ Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen J et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:187-95.
- ⁴⁹ Käythy H, Ahman H, Eriksson K, Sörberg M, Nilsson L. Immunogenicity and tolerability of a heptavalent pneumococcal conjugate vaccine administered at 3, 5 and 12 months of age. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:108-14.
- ⁵⁰ Esposito S, Pugni L, Bosis S, Proto A, Cesati L, Bianchi C et al. Immunogenicity, safety and tolerability of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine administered at 3, 5 and 11 months post-natally to pre- and full-term infants. *Vaccine* 2005;23:1703-8.
- ⁵¹ Goldblatt D, Southern J, Ashton L, Richmond P, Burbidge P, Tasevska J et al. Immunogenicity and boosting after a reduced number of doses of a pneumococcal conjugate vaccine in infants and toddlers. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:312-9.
- ⁵² Givon-Lavi N, Greenberg D, Dagan R. Immunogenicity of CRM – conjugated 7 – valent pneumococcal conjugate vaccine administered at 2 – dose (4 and 6 m) or 3 – dose primary regimen (2, 4, and 6 m) with a booster at 12 months. 6th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Disease. Reykjavik, Iceland. 2008: Abstract P3-049.
- ⁵³ Mahon B, Hsu K, Karumuri S, Kaplan S, Mason E, Pelton S. Effectiveness of abbreviated and delayed 7- valent pneumococcal conjugate vaccine dosing regimens. *Vaccine* 2006;24:2514-20.
- ⁵⁴ Miller E, Campbell H, Kaye P, Ladhani S, Malkani R, Ohrling A et al. Impact of the seven-valent pneumococcal conjugate childhood vaccination programme in England and Wales. Summary surveillance report from the Health Protection Agency Centre for Infections to 31 May 2009.
- ⁵⁵ Whitney C, Farley M, Hadler J, Harrison L, Bennett M, 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.
- ⁵⁶ Flannery B, Schrag S, Bennett N, Lynfield R, Harrison L, Reingold A et al. Impact of childhood vaccination on racial disparities in invasive *Streptococcus pneumoniae* infections. *J Am Med Assoc* 2004;291:2197-2203.
- ⁵⁷ Black S, Shinefield H, Baxter R, Austrian R, Elvin L, Hansen J et al. Impact of the use of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine on disease epidemiology in children and adults. *Vaccine* 2006;24(suppl 2):S79-S80.
- ⁵⁸ Ongkasuwan J, Valdez T, Hulten K, Mason E, Kaplan S. Acute pneumococcal mastoiditis in children and the emergence of multidrug resistant serotype 19A isolates. *Pediatrics* 2008; 122:34-39.
- ⁵⁹ Byington CL, Korgenski K, Daly J, Ampofo K, Pavia A, Mason E. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal parapneumonic empyema. *Ped Infect Dis J* 2006;25:250-4.
- ⁶⁰ Martens P, Worm S, Lundgren B, Konradsen H, Benfield T. Serotype-specific mortality from invasive *Streptococcus pneumoniae* disease revisited. *BMC Infect Dis* 2004; 4:21.
- ⁶¹ Bender JM, Ampofo K, Korgenski K, Daly J, Pavia A, Mason E. Pneumococcal necrotizing pneumonia in Utah: does serotype matter? *Clin Infect Dis* 2008; 46:1346–52.
- ⁶² Obando I. Papel de la expansión de los nuevos clones sobre el origen de los empiemas neumocócicos. *Vacunas* 2008;9 supl 1:1-5.
- ⁶³ Bekri H, Cohen H, Varon E, Madhi F, Gire R, Guillot F et al. Distribution des sérotypes de pneumocoques responsables des pleuropneumopathies de l'enfant en France. *Arch Pediatr* 2007;14:239-43.
- ⁶⁴ Joint Committee on Vaccination and Immunisation. Draft minutes of the Meeting held on 18 February 2009. Disponible en: http://www.advisorybodies.doh.gov.uk/jcvi/Draft_Minutes_18_Feb_2009.pdf.
- ⁶⁵ Kaye P, Malkani R, Martin S, Slack M, Trotter C, Jit M et al. Invasive pneumococcal disease in England and Wales after 7-valent conjugate vaccine (PCV7); potential impact of 10 and 13-valent vaccines. Health Protection Agency, 24 June 2009. Disponible en: http://www.hpa.org.uk/web/HPAwebFile/HPAweb_C/1245581527892.
- ⁶⁶ Musher D. Pneumococcal vaccine – direct and indirect (“herd”) effects. *N Engl J Med* 2006;354:1522-4.

- ⁶⁷ Trotter C, McVernon J, Ramsay M, Whitney C, Mulholland K, Goldblatt D et al. Optimising the use of conjugate vaccines to prevent disease caused by *Haemophilus influenzae* type b, *Neisseria meningitidis* and *Streptococcus pneumoniae*. *Vaccine* 2008;26:4434-45.
- ⁶⁸ Moore M. Rethinking replacement disease. *J Infect Dis* 2009;199:771-3.
- ⁶⁹ Brueggeman A, Pai R, Crook D, Beall B. Vaccine escape recombinants emerge after pneumococcal vaccination in the United States. *PLoS Pathog* 2007;3:e168.
- ⁷⁰ Jacobs M, Good C, Bajaksouzian S, Windau A. Emergence of *Streptococcus pneumoniae* serotypes 19A, 6C, and 22F and serogroup 15 in Cleveland, Ohio, in relation to introduction of the protein – conjugated pneumococcal vaccine. *Clin Infect Dis* 2008;47:1388-95.
- ⁷¹ González B, Hulten C, Lamberth L, Kaplan S, Mason E. *Streptococcus pneumoniae* serogroups 15 and 33. An increasing cause of pneumococcal infections in children in the United States after the introduction of the pneumococcal 7-valent conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:301-5.
- ⁷² Choi E, Kim S, Eun B, Kim S, Kim N, Lee J et al. *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A in children, South Korea. *Emerg Infect Dis* 2008;14:275-81.
- ⁷³ Dagan R, Givon-Lavi N, Leibovitz E, Greenberg D, Porat N. Introduction and proliferation of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A clones that cause acute otitis media in an unvaccinated population. *J Infect Dis* 2009;199:776-85.
- ⁷⁴ Dagan R, Klugman K. Impact of conjugate vaccines on antibiotic resistance. *Lancet Infect Dis* 2008;8:785-95.
- ⁷⁵ Kyaw M, Lynfield R, Schaffner W, Craig A, Hadler J, Reingold A et al. Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Eng J Med* 2006;354:1455-63.
- ⁷⁶ Enfermedad invasora por *Streptococcus pneumoniae*. Estudio de la incidencia de la enfermedad en menores de 5 años. 2004. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo.
- ⁷⁷ Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Anàlisi dels microorganismes declarats al sistema de notificació microbiològica de Catalunya, 2004-2005. Butlletí Epidemiològic de Catalunya, 2007; Volum XXVIII (4): 41-45.
- ⁷⁸ Domínguez A, Salleras L, Cardeñosa N, Ciruela P, Carmona G, Martínez A et al. The epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* disease in Catalonia (Spain). A hospital-based study. *Vaccine*. 2002 Jul 26;20(23-24):2989-94.
- ⁷⁹ Borràs E, Domínguez A, Batalla J, Torner N, Cardeñosa N, Nebot M et al. Vaccination coverage in indigenous and immigrant children under 3 years of age in Catalonia (Spain). *Vaccine*. 2007 Apr 20;25(16):3240-3.
- ⁸⁰ Muñoz-Almagro C, Jordan I, Gene A, Latorre C, Garcia-Garcia JJ, Pallares RJ. Emergence of invasive pneumococcal disease caused by non-vaccine serotypes in the era of 7-Valent conjugate vaccine. *Clin Infect Dis* 2008;46:174-82.
- ⁸¹ Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, Lynfield R et al. Active Bacterial Core Surveillance of the Emerging Infections Program Network. Decline in invasive pneumococcal disease after introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med*. 2003 May 1;348(18):1737-46.
- ⁸² 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 Apr;47(4):1012-20.
- ⁸³ Barricarte A, Castilla J, Gil-Setas A, Torroba L, Navarro-Alonso JA, Irisarri F et al. Effectiveness of the seven valent pneumococcal conjugate vaccine: a population based case control study. *Clin Infect Dis* 2007 ;44:1436-41.
- ⁸⁴ Salleras L, Domínguez A, Ciruela P, Izquierdo C, Navas E, Torner N et al. Changes in serotypes causing invasive pneumococcal disease (2005-2007 vs.1997-1999) in children under 2 years of age in a population with intermediate coverage of the 7-valent pneumococcal conjugated vaccine. *Clin Microbiol Infect*. 2009 Nov;15(11):997-1001.
- ⁸⁵ Kellner JD, Vanderkooi OG, MacDonald J, Church DL, Tyrell GJ, Scheifele DW. Changing Epidemiology of Invasive Pneumococcal Disease in Canada, 1998-2007: Update from the Calgary-Area *Streptococcus pneumoniae* Research (CASPER) Study. *Clin Infect Dis* 2009;49:205-12.
- ⁸⁶ Guevara M, Barricarte A, Gil-Setas A, García-Irure JJ, Beristain X, Torroba L, Petit A, Polo Vigas ME, Aguinaga A, Castilla J. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease following increased coverage with the heptavalent conjugate vaccine in Navarre, Spain. *Clin Microbiol Infect*. 2009 Nov;15(11):1013-9.
- ⁸⁷ World Health Organization. Recommendations for the production and control of pneumococcal vaccines. WHO Technical Report Series, Nº 927, 2005. Disponible en: <http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/pneumo/ANNEX%20%20PneumococcalP64-98.pdf>.

- ⁸⁸ Siber G, Chang I, Baker Sh, Fernsten Ph, O'Brien K, Santosham M et al. Estimating the protective concentration of anti-pneumococcal capsular polysaccharide antibodies. *Vaccine* 2007;25:3816-26
- ⁸⁹ Jódar L, Butler J, Carlone G, Dagan R, Goldblatt D, Käythy H et al. Serological criteria for evaluation and licensure of new pneumococcal conjugate vaccine formulations for use in infants. *Vaccine* 2003;21:3265-3272
- ⁹⁰ Romero-Steiner S, Frasch C, Carlone G, Fleck R, Goldblatt D, Nahm M. Use of opsonophagocytosis for serological evaluation of pneumococcal vaccines. *Clin Vaccine Immunol* 2006;13:165-9
- ⁹¹ WHO/Health Canada Consultation on Serological Criteria for Evaluation and Licensing of New Pneumococcal Vaccines. Meeting report. 7-8 July 2008. Disponible en: http://www.who.int/biologicals/publications/meetings/areas/vaccines/pneumococcal/Pneumo%20Meeting%20Report%20FINAL%20K%2024_Dec_08.pdf
- ⁹² Madhi S, Klugman K, Kuwanda L, Cutland C, Käythy H, Adrian P. Quantitative and qualitative anamnestic immune responses to pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected and HIV-uninfected children 5 years after vaccination. *J Infect Dis* 2009;199:1168-76.
- ⁹³ O'Brien K, Moisi J, Romero-Steiner S, Holder P, Carlone G et al. Pneumococcal antibodies in a child with type 14 pneumococcal conjugate vaccine failure. *Vaccine* (2009);27:1863-8.
- ⁹⁴ European Medicines Agency. European Public Assessment Report. Synflorix, 07/05/2009. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/synflorix/emea-combined-h973es.pdf>
- ⁹⁵ Nurkka A, Joensuu J, Henckaerts I, Peeters P, Poolman J, Kilpi T et al. Immunogenicity and safety of the eleven valent pneumococcal polysaccharide-protein D conjugate vaccine in Infants. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:1008-14.
- ⁹⁶ Prymula R, Peeters P, Chrobok V, Kriz P, Novakova E, Kaliskova E et al. Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and non-typable *Haemophilus influenzae*: a randomised double-blind efficacy study. *Lancet* 2006;367:740-48
- ⁹⁷ Schuerman L, Prymula R, Chrobok V, Dieussaert I, Poolman J. Kinetics of the immune response following pneumococcal PD conjugate vaccination. *Vaccine* 2007;25:1953-61
- ⁹⁸ Prymula R, Chlibek R, Splino M, Kaliskova E, Kohl I, Lommel P et al. Safety of the 11-valent pneumococcal vaccine conjugated to non-typeable *Haemophilus influenzae*-derived protein D in the first 2 years of life and immunogenicity of the co-administered hexavalent diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated polio virus, *Haemophilus influenzae* type b and control hepatitis A vaccines. *Vaccine* 2008;26:4563-70
- ⁹⁹ Vesikari T, Wysocki J, Chevallier B, Karvonen A, Czajka H, Arsène J et al. Immunogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) compared to the licensed 7vCRM vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:S66-S76
- ¹⁰⁰ Bernal N, Szenborn L, Chrobot A, Alberto E, Lommel P, Gatchalian S et al. The 10-valent pneumococcal non-typable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) coadministered with DTPw-HBV/Hib and poliovirus vaccines: assessment of immunogenicity. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:S89-S96
- ¹⁰¹ Wysocki J, Tejedor J, Grunert D, Konior R, García-Sicilia J, Knuf M et al. Immunogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) coadministered with different *Neisseria meningitidis* serogroup C conjugate vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:S77-S88.
- ¹⁰² Knuf M, Szenborn L, Moro M, Petit Ch, Bernal N, Bernard L et al. Immunogenicity of routinely used childhood vaccines when coadministered with the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D-conjugate vaccine (PHiD-CV). *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:S97-S108.
- ¹⁰³ Chevallier B, Vesikari T, Brzostek J, Knuf M, Bernal N, Arístegui J et al. Safety and reactogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D-conjugate vaccine (PHiD-CV) when coadministered with routine childhood vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:S109-S118.
- ¹⁰⁴ Concepción N, Frasch C. Pneumococcal type 22F polysaccharide absorption improves the specificity of a pneumococcal-polysaccharide enzyme-linked immunosorbent assay. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001;8:266-72.
- ¹⁰⁵ Henckaerts I, De Grave D, Ashton L, Goldblatt D, Poolman J. Critical difference between pneumococcal polysaccharide ELISAs with or without 22F inhibition at antibody levels <1µg/mL in paediatric post-immunization sera. 4th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Disease, Helsinki, Finland. 2004. Abstract: PSV-24.
- ¹⁰⁶ Bryant K, Block S, Scott D. Safety and immunogenicity of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. 25th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases. Porto, Portugal. 2007: Abstract 53.
- ¹⁰⁷ Klinger C, Snape M, Layton J, Daniels E, Tansey S, Scott D et al. Immunogenicity of DTaP-IPV-Hib and MenC vaccines in the UK when administered with a 13 – valent pneumococcal conjugate vaccine. 48th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Washington, DC. 2008: Abstract G-2118.

- ¹⁰⁸ Kieninger D, Kueper K, Steul K, Juergens C, Ahlers N, Baker S et al. Safety and immunologic non-inferiority of 13 – valent pneumococcal conjugate vaccine compared to 7 – valent pneumococcal conjugate vaccine given as a 4 – dose series with routine vaccines in healthy infants and toddlers. 48th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Washington, DC. 2008: Abstract G-2117.
- ¹⁰⁹ Grimpel E, Scott D, Laudat F, Baker S, Gruber W. Safety and immunogenicity of a 13 – valent pneumococcal conjugate vaccine given with routine pediatric vaccination to healthy infants in France. 48th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Washington, DC. 2008: Abstract G-2119.
- ¹¹⁰ Díez-Domingo J, Gurtman A, Bernaola E, Gíménez-Sánchez F, Martínón-Torres F, Pineda-Solas V et al. Safety and immunogenicity of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy infants and toddlers receiving routine vaccination in Spain. 27th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, Brussels, Belgium. 2009: Abstract 33.
- ¹¹¹ Martínón-Torres F, Gíménez-Sánchez F, Gurtman A, Bernaola E, Díez-Domingo J, Carmona A et al. Safety and immunogenicity of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine given with meningococcal C conjugate and other pediatric vaccinations in Spain. 27th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, Brussels, Belgium. 2009: Abstract 89.
- ¹¹² Esposito S, Tansey S, Thompson A, Ferrera G, Maida A, Bona G et al. Safety and immunologic non-inferiority of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine given as a 3-dose series with routine vaccines in healthy children in Italy. 27th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, Brussels, Belgium. 2009: Abstract 2.
- ¹¹³ European Medicines Agency. European Public Assessment Report. Prevenar 13. 08/01/2010. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/Prevenar13/Prevenar13.htm>
- ¹¹⁴ Bryant-Genevier M, Khoie T, Lee L, Vaillancourt V. FDA Briefing Document. Prevnar 13 (13vPnC). Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee. November 18, 2009. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/BloodVaccinesandOtherBiologics/VaccinesandRelatedBiologicalProductsAdvisoryCommittee/UCM190734.pdf>
- ¹¹⁵ Grimpel E, Laudat F, Baker S, Sidhu M, Sekaran C, Gruber W et al. Safety and immunogenicity of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine given with routine pediatric vaccination to healthy children in France. 27th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, Brussels, Belgium. 2009: Abstract 3.
- ¹¹⁶ Gadzinowski J, Daniels E, Giardina P, Patterson S, Tansey S. Safety and immunogenicity of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine manufactured with and without polysorbate 80 in healthy infants given at 2, 3, 4 and 12 months of age. 27th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, Brussels, Belgium. 2009.
- ¹¹⁷ Kim SY, Goldie SJ. Cost-Effectiveness analyses of vaccination programmes. A focused review of modeling approaches. *Pharmacoeconomics* 2008; 26(3): 191-215.
- ¹¹⁸ Piso B, Wild C. Decision support in vaccination policies. *Vaccine*. 2009 Oct 9;27(43):5923-8.
- ¹¹⁹ Beutels P, Thiry N, Van Damme P. Convincing or confusing? Economic evaluations of childhood pneumococcal conjugate vaccination--a review (2002-2006). *Vaccine*. 2007 Feb 9;25(8):1355-67.
- ¹²⁰ Grijalva CG, Nuorti JP, Arbogast PG, Martin SW, Edwards KM et al. Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunisation with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-series analysis. *Lancet*. 2007 Apr 7;369(9568):1179-86.
- ¹²¹ Grijalva CG, Poehling KA, Nuorti JP, Zhu Y, Martin SW, Edwards KM et al. National impact of universal childhood immunization with pneumococcal conjugate vaccine on outpatient medical care visits in the United States. *Pediatrics*. 2006 Sep;118(3):865-73.
- ¹²² Isaacman DJ, Strutton DR, Kalpas EA, Horowicz-Mehler N, Stern LS, Casciano R et al. The impact of indirect (herd) protection on the cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Ther*. 2008 Feb;30(2):341-57.
- ¹²³ Asensi F, De Jose M, Lorente M, Moraga F, Ciuryla V, Arikian S et al. A pharmacoeconomic evaluation of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine in Spain. *Value Health*. 2004 Jan-Feb;7(1):36-51.
- ¹²⁴ Navas E, Salleras L, Gisbert R, Domínguez A, Timoner E, Ibáñez D et al. Cost-benefit and cost-effectiveness of the incorporation of the pneumococcal 7-valent conjugated vaccine in the routine vaccination schedule of Catalonia (Spain). *Vaccine*. 2005 Mar 18;23(17-18):2342-8.
- ¹²⁵ Guevara Eslava M. Coste-efectividad de la vacunación infantil universal con la vacuna neumocócica conjugada heptavalente en Navarra. Tesis de Máster en Salud Pública 2005-2006. Escuela Nacional de Sanidad. Julio 2006.
- ¹²⁶ Lloyd A, Patel N, Scott DA, Runge C, Claes C, Rose M. Cost-effectiveness of heptavalent conjugate pneumococcal vaccine (Prevenar) in Germany: considering a high-risk population and herd immunity effects. *Eur J Health Econ*. 2008 Feb;9(1):7-15.

-
- ¹²⁷ Hubben GA, Bos JM, Glynn DM, van der Ende A, van Alphen L, Postma MJ. Enhanced decision support for policy makers using a web interface to health-economic models--illustrated with a cost-effectiveness analysis of nation-wide infant vaccination with the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in the Netherlands. *Vaccine*. 2007 May 4;25(18):3669-78.
- ¹²⁸ Melegaro A, Edmunds WJ. Cost-effectiveness analysis of pneumococcal conjugate vaccination in England and Wales. *Vaccine*. 2004 Oct 22;22(31-32):4203-14.
- ¹²⁹ Claes C, Reinert RR, von der Schulenburg JM. Cost effectiveness analysis of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in Germany considering herd immunity effects. *Eur J Health Econ*. 2009 Feb;10(1):25-38.
- ¹³⁰ Poirier B, De Wals P, Petit G, Erickson LJ, Pépin J. Cost-effectiveness of a 3-dose pneumococcal conjugate vaccine program in the province of Quebec, Canada. *Vaccine*. 2009 Nov 23;27(50):7105-9.
- ¹³¹ Bergman A, Hjelmgren J, Ortqvist A, Wisløff T, Kristiansen IS, Högberg LD et al. Cost-effectiveness analysis of a universal vaccination programme with the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV-7) in Sweden. *Scand J Infect Dis*. 2008;40(9):721-9.
- ¹³² Silfverdal SA, Berg S, Hemlin C, Jokinen I. The cost-burden of paediatric pneumococcal disease in Sweden and the potential cost-effectiveness of prevention using 7-valent pneumococcal vaccine. *Vaccine*. 2009 Mar 4;27(10):1601-8.
- ¹³³ Giorgi-Rossi P, Merito M, Borgia P. Cost-effectiveness of introducing the conjugated pneumococcal vaccine to routine free immunizations for infants in Lazio, Italy. *Health Policy*. 2009 Feb;89(2):225-38.
- ¹³⁴ Tilson L, Usher C, Butler K, Fitzsimons J, O'Hare F, Cotter S et al. Economic evaluation of a universal childhood pneumococcal conjugate vaccination strategy in Ireland. *Value Health*. 2008 Sep-Oct;11(5):898-903.
- ¹³⁵ Ray GT, Pelton SI, Klugman KP, Strutton DR, Moore MR. Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccine: an update after 7 years of use in the United States. *Vaccine*. 2009 Nov 5;27(47):6483-94.
- ¹³⁶ Lieu TA, Ray GT, Black SB, Butler JC, Klein JO, Breiman RF et al. Projected cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination of healthy infants and young children. *JAMA*. 2000 Mar 15;283(11):1460-8.
- ¹³⁷ Ray GT, Whitney CG, Fireman BH, Ciuryla V, Black SB. Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccine: evidence from the first 5 years of use in the United States incorporating herd effects. *Pediatr Infect Dis J*. 2006 Jun;25(6):494-501.