

Epidemiológicos

INFORME SOBRE LA ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA INVASORA EN CASTILLA Y LEÓN. AÑO 2014.

1. INTRODUCCIÓN	2
2. MATERIAL Y MÉTODOS	4
2.1. Definición de caso	4
2.2. Identificación del serotipo	4
2.3. Población a estudio	4
2.4. Recogida de datos y categorización de las variables	5
2.5. Análisis	5
3. RESULTADOS	6
3.1. Incidencia por edad y sexo	6
3.2. Forma de presentación clínica de la enfermedad	7
3.3. Enfermedad de base	8
3.4. Evolución clínica	10
3.5. Vacunación antineumocócica	11
3.5.1. Vacuna antineumocócica conjugada	11
3.5.2. Vacuna antineumocócica de polisacárido capsular	12
3.6. Distribución de los serotipos	13
3.7. Evolución temporal	17
3.8. Clasificación de los casos y fuentes de notificación	17
3.9. Tasa de incidencia y letalidad por provincia de residencia	18
4. EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA INVASORA EN CASTILLA Y LEÓN DESDE 2007 A 2014	19
5. CONCLUSIONES	24
6. RECOMENDACIONES	26
BIBLIOGRAFÍA	26

Servicio de Epidemiológica.

Dirección General de Salud Pública.

Paseo de Zorrilla nº 1. 47071 VALLADOLID. <http://www.salud.jcyl.es/sanidad>

1. INTRODUCCIÓN

La infección por *Streptococcus pneumoniae* produce un amplio rango de patologías, desde otitis media, mastoiditis, sinusitis y otras enfermedades comunes del tracto respiratorio superior, hasta formas graves de enfermedad neumocócica invasora (ENI), como neumonía, meningitis o septicemia; estas últimas son menos frecuentes, pero generan enfermedad más grave y presentan mayor morbimortalidad. El riesgo de contraer estas infecciones es mayor en niños menores de 2 años de edad, en personas mayores de 65 años y en individuos con factores de riesgo como procesos crónicos o enfermedades que alteran la capacidad inmunológica del huésped.

S. pneumoniae es un diplococo Gram positivo encapsulado. Los polisacáridos de la cápsula son el principal factor de virulencia, identificándose más de 90 serotipos diferentes en función de la composición de esta cápsula. La frecuencia de los diferentes serotipos varía con la edad, la estacionalidad y la región geográfica. Según la OMS aproximadamente 20 serotipos son responsables de más del 70% de los casos de enfermedad invasora.

Los neumococos se transmiten por mecanismo directo de persona a persona como consecuencia de un contacto íntimo prolongado. El ecosistema natural del neumococo es la nasofaringe humana, en especial de niños y de adultos jóvenes. Entre un 5% y un 10% de los adultos sanos y entre un 20% y un 40% de los niños presentan colonización por neumococo.

La incidencia de ENI es muy variable tanto a nivel europeo como en otros países desarrollados. En Europa la tasa de incidencia de ENI en 2014 fue de 4,40 casos

por 100.000 habitantes, inferior a la notificada en años previos (5,01 en 2013 y 5,04 en 2012). Las mayores tasas en 2014 se han observado en Eslovenia (13,39) y Holanda (13,02), seguido de los países nórdicos: Finlandia (12,9) y Dinamarca (12,88). Lituania presentó la tasa más baja (0,20 casos por 100.000 habitantes). España se encuentra dentro de los países con una tasa intermedia, 4,99 casos por 100.000.

Las mayores tasas de incidencia se han presentado en los mayores de 65 años (12,72), seguido de los menores de 1 año (10,39) y de los de 1 a 4 años (4,51). La tasa en hombres es superior (4,82) a la de las mujeres (3,97). Los 10 serotipos más frecuentes en 2014 fueron: 3 (10,5%), 7F (9,1%), 19A (8,6%), 1, 22F, 8, 14, 12F, 6C y 15A (en orden de frecuencia), y suponen el 62,9% de los serotipos aislados. La letalidad en Europa en el año 2014 ha sido del 16,5%, variando según países, entre el 0% y el 41%.

En **España** la Enfermedad Neumocócica Invasora se ha incluido como una nueva enfermedad de declaración obligatoria (EDO) tras la aprobación de los Protocolos de Vigilancia de las EDO (Comisión de Salud Pública de 19 de junio de 2013; Consejo Interterritorial del SNS del 23 de julio de 2013) y la publicación de la Orden SSI/445/2015, de 9 de marzo, por la que se modifican los anexos I, II y III del Real Decreto 2210/1995, de 28 de diciembre, por el que se crea la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, relativos a la lista de enfermedades de declaración obligatoria, modalidades de declaración y enfermedades endémicas de ámbito regional.

Según el Informe Anual del Sistema de Información Microbiológica en el año 2014 se notificaron 1.237 casos de enfermedad neumocócica invasora (177 casos más que en 2013) procedentes de 61 laboratorios de 10 CCAA.

El diagnóstico de *S. pneumoniae* se hizo en sangre en 1.062 pacientes, en LCR en 73, en muestras respiratorias profundas o líquido pleural en 75 y en otras muestras en 27 casos. En 1.180 casos (95,4%) el diagnóstico se hizo por aislamiento, en los 57 restantes se hizo por PCR o por detección de antígeno en muestras estériles. En 461 casos se conoce el serotipo (37,3%). La frecuencia de los 5 primeros es: el serotipo 3 en 54 casos (11,7%), el 8 en 37 (8,1%), el 14 en 34, el 12F en 34, el 19A en 31 casos.

La incidencia de EIN en otras CCAA también muestra cifras diferentes, siendo de 20,3 casos por 100.000 habitantes en Cataluña en 2009, de 11,3 en Galicia en 2010, de 9,84 en Navarra en 2014, de 7 en la Comunidad Valenciana en 2014, de 6,79 en Madrid en 2014, y de 3,03 en Andalucía en 2013.

Actualmente se encuentran comercializadas en España tres vacunas disponibles para la prevención de la ENI: la **vacuna de polisacáridos capsulares** (23-valente, VPN23), la **vacuna conjugada decavalente** (VCN10) y la **vacuna conjugada tridecavalente** (VCN13), que sustituyó a la vacuna conjugada heptavalente (VCN7).

La vacuna de **polisacáridos capsulares de 23 serotipos (VPN23)** está incluida en el Programa de Vacunaciones de Castilla y León, y se recomienda a las personas mayores de 60 años, no vacunados anteriormente y a personas de riesgo de 2 a 59

años no vacunados anteriormente e incluidos en los grupos de riesgo recomendados: personas inmunocompetentes con enfermedades crónicas (cardiovasculares, respiratorias, diabetes mellitus, cirrosis, alcoholismo), personas inmunocomprometidas (asplenia funcional o anatómica, enfermedad de Hodgkin, linfoma, mieloma múltiple, insuficiencia renal, síndrome nefrótico, anemia falciforme, trasplante de órganos asociados con inmunosupresión) y personas con implante coclear o que van a recibirlo.

La **vacuna conjugada tridecavalente (VCN13)** no formaba parte del calendario Oficial de Vacunaciones Sistemáticas de la Infancia en Castilla y León, aunque se recomendaba por los pediatras bajo prescripción individual a partir de los 2 meses (pauta 3+1). El Programa de Vacunaciones de Castilla y León si recomendaba la inmunización activa de personas perteneciente a grupos de riesgo desde 2006 (hasta los 5 años) habiéndose eliminado la restricción de edad en julio de 2014, de acuerdo a la ampliación aprobada en la ficha técnica de esta vacuna. <http://www.saludcastillayleon.es/profesionales/es/vacunaciones/vacunacion-personas-pertenecientes-grupos-riesgo/vacunacion-frente-neumococo-personas-pertenecientes-grupos->

En el momento de la publicación de este informe la VNC13 se ha incluido en el Calendario Oficial de Vacunaciones Sistemáticas de la Infancia en Castilla y León para los niños nacidos a partir del 01/01/2015 (pauta 2+1: a los 2 meses, a los 4 meses y a los 12 meses).

<http://www.saludcastillayleon.es/profesionales/es/vacunaciones/vacunacion-infantil-1/calendario-vacunacion-infantil-castilla-leon-2015>

Para reforzar la vigilancia de esta enfermedad, en el año 2007 en Castilla y León se incluyó la Enfermedad invasora por *Streptococcus pneumoniae* como una enfermedad de declaración individualizada con datos epidemiológicos básicos (Orden SAN/2128/2006, de 27 de diciembre, por la que se regula el Sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria de Castilla y León).

El objetivo de este informe es conocer la incidencia y describir las características

clínicas, epidemiológicas y de laboratorio de los casos de Enfermedad Neumocócica Invasora notificados al Sistema de Información de Vigilancia Epidemiológica de Castilla y León en el año 2014 y su comparación con los años 2007-2013, para disponer de información sobre su evolución, valorar el impacto de la vacunación y conocer tanto los serotipos circulantes en nuestro medio como el posible reemplazo de los mismos a lo largo del tiempo.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1. Definición de caso.

Criterio clínico

Se considera caso de enfermedad neumocócica invasora el producido por diseminación hematógena del patógeno, que ocasiona diferentes síndromes clínicos (sepsis, meningitis, neumonía y otros menos frecuentes como artritis, endocarditis, pericarditis, peritonitis, espondilodiscitis, pielonefritis y miositis).

2.2. Identificación del serotipo.

Esta enfermedad requiere una confirmación diagnóstica por laboratorio, por lo que los laboratorios hospitalarios de microbiología clínica son una de las fuentes prioritarias de notificación.

2.3. Población a estudio.

Se han analizado los casos de ENI registrados durante el año 2014 en el sistema EDO de Castilla y León residentes en la

Criterio de laboratorio

Al menos uno de los tres siguientes:

- Aislamiento de *S. pneumoniae* en una ubicación normalmente estéril.
- Detección de ácido nucleico de *S. pneumoniae* en una ubicación normalmente estéril.
- Detección de antígeno de *S. pneumoniae* en una ubicación normalmente estéril.

Una vez realizado el aislamiento del germen, la muestra (con la cepa o microorganismo aislado) tiene que enviarse al Laboratorio de Referencia de Neumococos en el Centro Nacional de Microbiología (Instituto de Salud Carlos III, Madrid) para la identificación del serotipo.

Comunidad Autónoma y cuyos síntomas comenzaron durante el año 2014.

2.4. Recogida de datos y categorización de las variables.

La información procede de los casos notificados y grabados en el Sistema de Información de Vigilancia Epidemiológica (SIVE) se recoge en un formulario de notificación de caso de ENI que incluye datos sociodemográficos, datos clínicos (fecha de inicio de síntomas, fecha de ingreso, forma clínica, evolución y antecedentes personales), datos de laboratorio (tipo de muestra, técnica diagnóstica y serotipo), estado vacunal y otros.

La información sobre el estado vacunal de los casos se ha completado a partir del Registro de Vacunación de Castilla y León (REVA). La pauta de las vacunas conjugadas varía en función de la edad de inicio de la vacunación. Se consideran niños con pauta de vacunación completa, los casos con el número de dosis recomendadas para su edad según ficha técnica.

Sólo se consideraron las dosis recibidas hasta las dos semanas antes del inicio de síntomas.

Se considera fracaso vacunal cuando se presenta ENI debida a un serotipo incluido en la vacuna conjugada administrada, en un niño con antecedentes de primovacuna completa, al menos 15 días antes del inicio de síntomas de dicha enfermedad (o del momento del diagnóstico).

Se consideraron vacunados con vacuna de polisacáridos capsulares (VNP23) a aquellos casos mayores de 60 años que tenían una dosis de vacuna.

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

Tabla 1. Vacunas antineumocócicas comercializadas en España.

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

2.5. Análisis.

El informe presenta un análisis descriptivo de las diferentes variables que se recogen en la encuesta epidemiológica de ENI. En el análisis se han obtenido porcentajes y tasas de incidencia. Se han calculado tasas de incidencia brutas por 100.000 habitantes y específicas por grupos de edad y forma clínica de presentación. Se determinó la letalidad global, por grupo de

edad y forma clínica de presentación de la enfermedad. Se presenta la distribución de serotipos para los principales grupos de edad y formas clínicas.

La población de referencia corresponde a las cifras de población, a 1 de enero de 2014 (Fuente: Consejería de Sanidad con datos del INE).

3. RESULTADOS

3.1. Incidencia por edad y sexo.

En Castilla y León se han registrado 112 casos de Enfermedad Neumocócica Invasora en el año 2014, lo que supone una tasa de incidencia de **4,49 casos por 100.000 habitantes**. El 62,5% de los casos eran varones, con una incidencia de 5,67 casos por 100.000 habitantes y de 3,33 en mujeres, siendo 1,70 la razón de tasas a favor de los hombres.

La media de edad de los casos ha sido 62,99 años (DE=25,75). El 68,7% de los casos eran mayores de 60 años y el 9,8% eran menores de 5 años. Las mayores tasas se presentan en las edades extremas de la vida, en los menores de 1 año con 22,42 casos por 100.000 habitantes y en los mayores de 85 años con 18,77 casos por 100.000 habitantes. **Tabla 2.**

Tabla 2. Enfermedad invasora por neumococo. Castilla y León. Año 2014. Casos, tasa de incidencia por 100.000 habitantes y letalidad por grupo de edad.

Grupos de edad	Casos	%	Tasas	Fallecidos	Letalidad %
Menores de 1	4	3,6	22,42	0	0
1-4	7	6,3	8,78	0	0
5-9	0	0	0,00	0	-
10-14	0	0	0,00	0	-
15-19	0	0	0,00	0	-
20-24	0	0	0,00	0	-
25-29	0	0	0,00	0	-
30-34	0	0	0,00	0	-
35-39	0	0	0,00	0	-
40-44	5	4,5	2,64	0	0
45-49	6	5,4	3,05	1	16,7
50-54	7	6,3	3,61	0	0,0
55-59	6	5,4	3,48	0	0,0
60-64	7	6,3	4,72	0	0,0
65-69	9	8	6,49	3	33,3
70-74	14	12,5	12,05	0	0,0
75-79	11	9,8	9,53	2	18,2
80-84	15	13,4	13,78	3	20,0
85 y más	21	18,8	18,77	8	38,1
TOTAL	112	100	4,49	17	15,2

Si se tienen en cuenta otros grupos de edad, de importancia para su comparación con datos de otras Comunidades Autónomas o países y por las indicaciones de

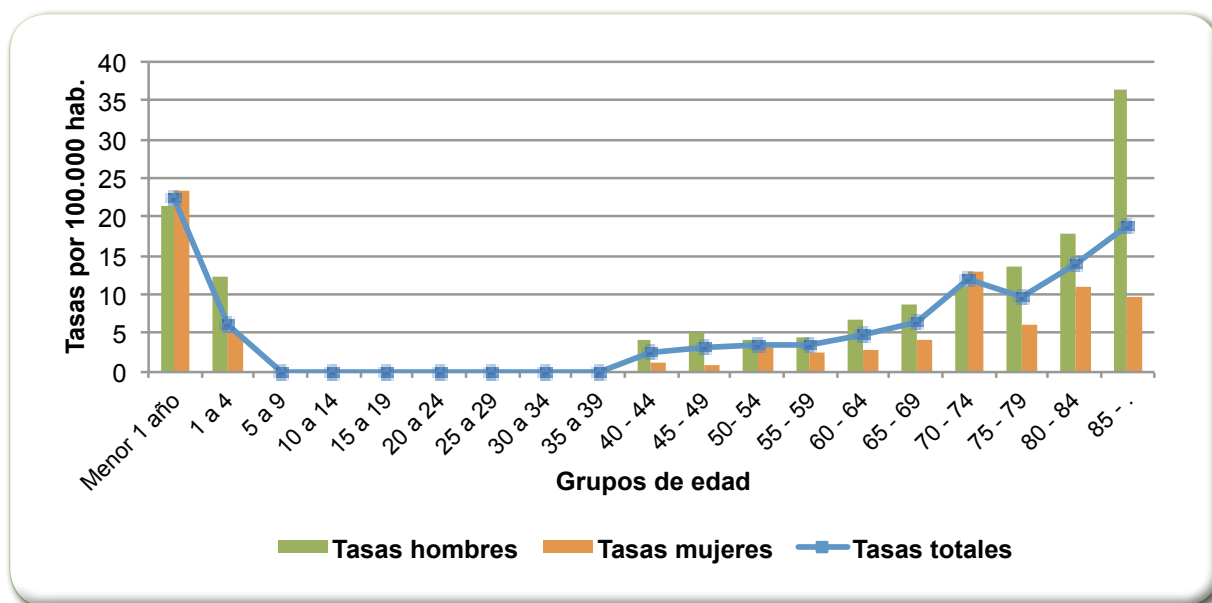
vacunación, en los **menores de 2 años** la tasa de incidencia ha sido de 13,54 casos por 100.000 habitantes y en los **menores de 5 años** de 9,43. Mientras que en los

mayores de 65 años la tasa fue de 11,85 casos por 100.000 habitantes.

Por sexos, en la mayoría de los grupos de edad la tasa de incidencia en hombres

fue superior a la de las mujeres, salvo en los grupos de edad de los menores de 1 año y en el grupo de 70 a 74 años. **Figura 1.**

Figura 1. Enfermedad Neumocócica Invasora. Castilla y León. Año 2014. Tasas de incidencia por sexo y grupo de edad.



3.2. Forma de presentación clínica de la enfermedad.

Se dispone de información sobre la forma clínica de presentación de la enfermedad en el 100% de los casos. La neumonía bacteriémica fue la forma clínica más frecuente (42,9%) y con mayor tasa (1,92 casos por 100.000 hab.), seguida de la sepsis (33%; tasa de 1,48). **Tabla 3 y Figura 2.**

La mayor letalidad se ha presentado en los casos de sepsis (29,7%) y en las neumonías bacteriémicas (12,5%). No se ha notificado ningún fallecimiento en los casos con presentación de meningitis ni en las otras formas clínicas. **Tabla 3.**

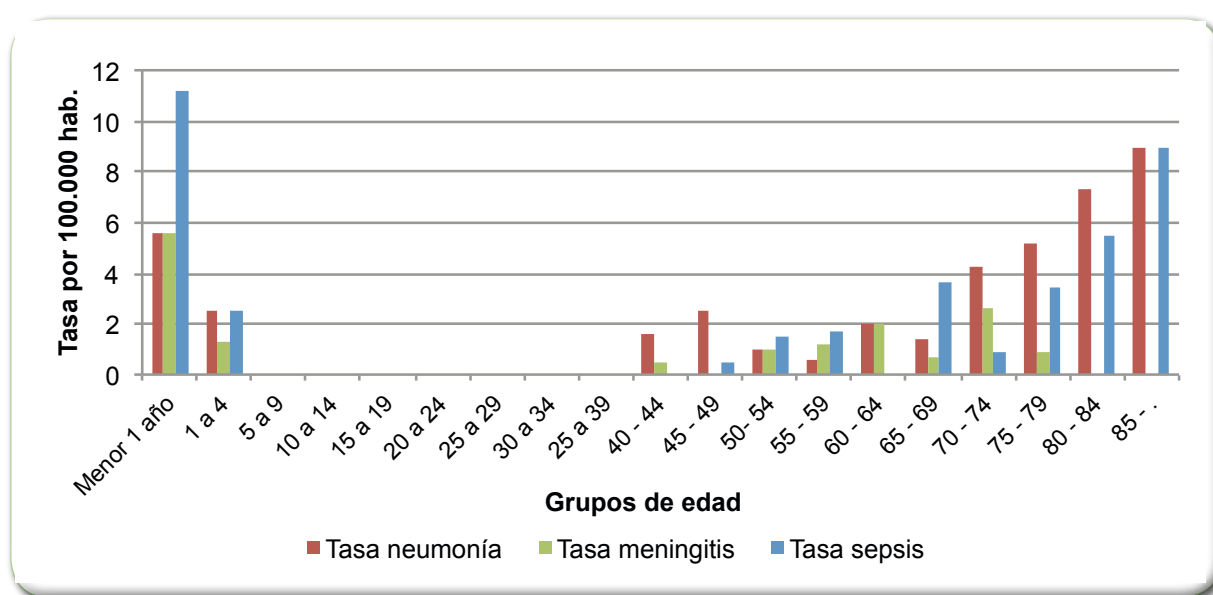
Tabla 3. Enfermedad Neumocócica Invasora. Castilla y León. Año 2014. Tasa de incidencia por 100.000 habitantes y letalidad por formas clínicas.

FORMA CLÍNICA	Nº Casos	Tasa	Nº Fallecidos	Letalidad %
Neumonía bacteriémica	48	1,92	6	12,5
Sepsis	37	1,48	11	29,7
Meningitis	15	0,60	0	0,0
Peritonitis	2	0,08	0	0,0
Otros	10	0,40	0	0,0
TOTAL	112	4,49	17	15,2

La incidencia de las principales formas clínicas de presentación de la enfermedad por grupos de edad se presenta en la **Figura 2**. La sepsis afectó fundamentalmente en el grupo de los menores de 1 año (11,21 casos por 100.000 hab.) y en el grupo de los mayores de 85 años (8,94 casos por 100.000 hab.). La neumonía bacteriémica afectó con más frecuencia a

los mayores de 85 años y a los de 80 a 84 años (8,94 y 7,94 casos por 100.000 hab. respectivamente) seguidos de los menores de 1 año (tasa de 5,61). Mientras que la meningitis ha presentado mayor incidencia en los menores de 1 año (tasa de 5,61) y en los adultos de 70 a 74 años (2,58) y de 60 a 64 años (2,02).

Figura 2. Enfermedad Neumocócica Invasora. Castilla y León. Año 2014. Casos y tasas de incidencia por forma clínica y grupo de edad.



3.3. Enfermedad de base.

La presencia de al menos una enfermedad de base incrementó el riesgo de ENI y de letalidad. En 78 casos (69,6%) se registró alguna enfermedad de base que puede considerarse factor de riesgo para la enfermedad neumocócica, y de éstos, el 38,5% (30 casos) presentaron más de una enfermedad de base.

El 30,3% (34/112) de los casos de ENI se presentaron en personas inmunocompetentes sin enfermedad de base registrada.

Del total de casos con enfermedad de base registrada, el 44,9% (35 casos) pre-

sentaron enfermedades indicativas de inmunosupresión, frente a un 55,1% (43 casos) que presentaron enfermedades de base que indicaban inmunocompetencia.

De todas las enfermedades de base, las más frecuentes fueron la diabetes mellitus (32,1%), las neoplasias hematológicas o generalizadas (29,5%), la enfermedad crónica cardiovascular (26,9%) y la enfermedad pulmonar crónica (21,8%). **Tabla 5.**

La presencia de enfermedad de base fue mayor en hombres (66,6%) que en mujeres (33,3%), y su frecuencia aumentó con

la edad (**Figura 3**), llegando al 74,4% en el grupo de más de 59 años. Por forma clínica, presentaban enfermedades de base el 60,4% de los casos de neumonía, el 78,4% de los casos de sepsis, y el 80% de los casos de meningitis.

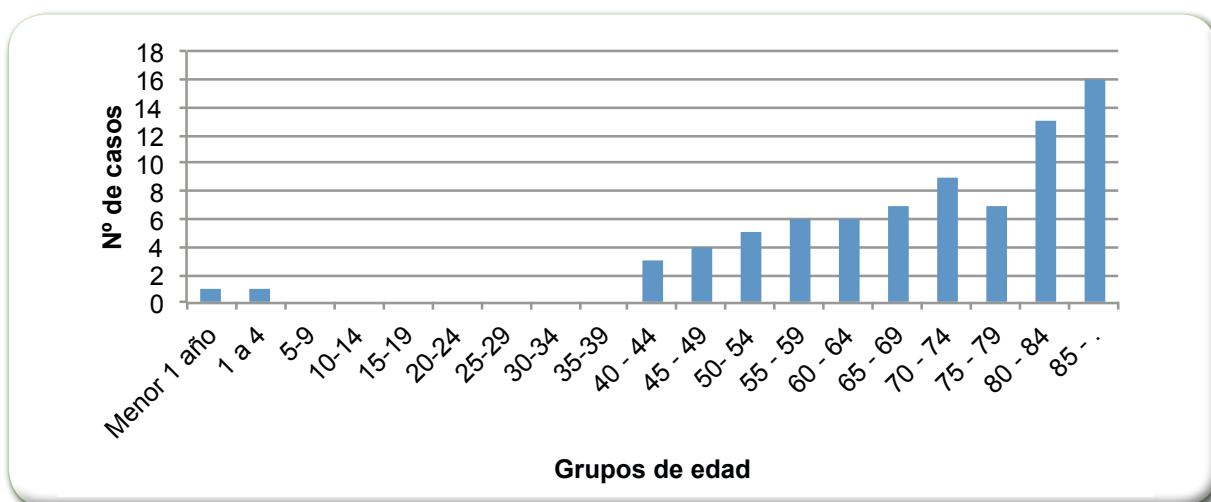
La letalidad de los pacientes con antecedentes patológicos fue del 15,4%, ligeramente superior a la letalidad de los casos sin ellos, un 14,7%.

Tabla 5. Enfermedad Neumocócica Invasora. Castilla y León. Año 2014. Enfermedad de base.

Enfermedad de base (EB)	nº de casos	% sobre total casos (112)	% sobre casos con EB (78)
Inmunosupresión			
Neoplasias hematológicas o generalizadas	23	20,5	29,5
Otra Inmunodeficiencia	8	7,1	10,3
Insuficiencia renal crónica	5	4,5	6,4
Infección por VIH	5	4,5	6,4
Asplenia funcional o anatómica	1	0,9	1,3
Enfermedad de base en inmunocompetentes			
Diabetes mellitus	25	22,3	32,1
Enfermedad crónica cardiovascular	21	18,8	26,9
Enfermedad pulmonar crónica	17	15,2	21,8
Hepatopatía crónica	9	8,0	11,5
Patología ótica	4	3,6	5,1
Perdida de LCR	3	2,7	3,8
Prematuridad	1	0,9	1,3

*Los casos pueden presentar más de una enfermedad de base.

Figura 3. Enfermedad Neumocócica Invasora. Castilla y León. Año 2014. Distribución de los casos EIN con enfermedad de base según grupo de edad.

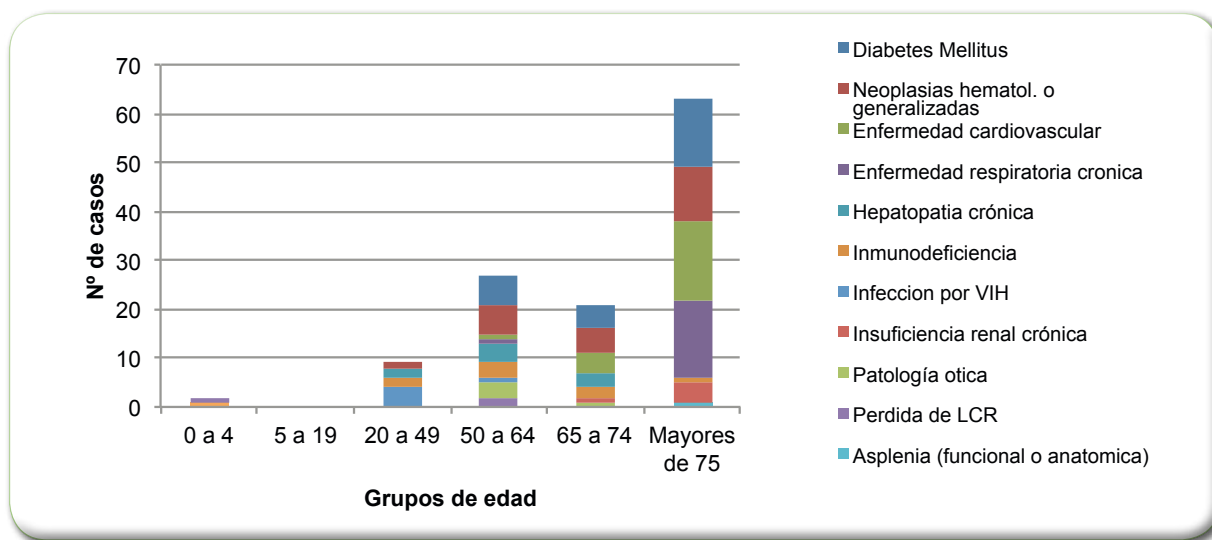


En los casos de ENI en menores de 5 años sólo se han registrado antecedentes patológicos para la enfermedad neumocócica en 2 casos (pérdida de LCR y prematuridad), el 18,2% (2/11) del total de casos menores de 5 años. En el grupo de edad de 5 a 19 años no se han presentado antecedentes patológicos.

En el grupo de 20 a 49 años se registró en el 63,6% (7/11), siendo el más frecuente la infección por VIH (4 casos). El grupo de edad de 50 a 64 años es el que registró un mayor número de antecedentes patológicos para la enfermedad pneumocócica en el 85% (17/20) de los casos.

Los más frecuentes fueron: las neoplasias hematológicas o generalizadas (35,3%) y la diabetes mellitus (35,3%). El 69,5% de los casos entre 65 y 74 años registró antecedentes patológicos para la enfermedad neumocócica, siendo también los más frecuentes las neoplasias hematológicas o generalizadas (31,2%) y la diabetes mellitus (31,2%). Y en los mayores de 75 años se registró algún antecedente patológico en el 76,6%, los más frecuentes fueron la enfermedad cardiovascular crónica (44,4%) y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (44,4%). **Figura 4.**

Figura 4. Enfermedad Neumocócica Invasora. Castilla y León. Año 2014. Distribución de los casos EIN con enfermedad de base según grupo de edad y patología de riesgo.



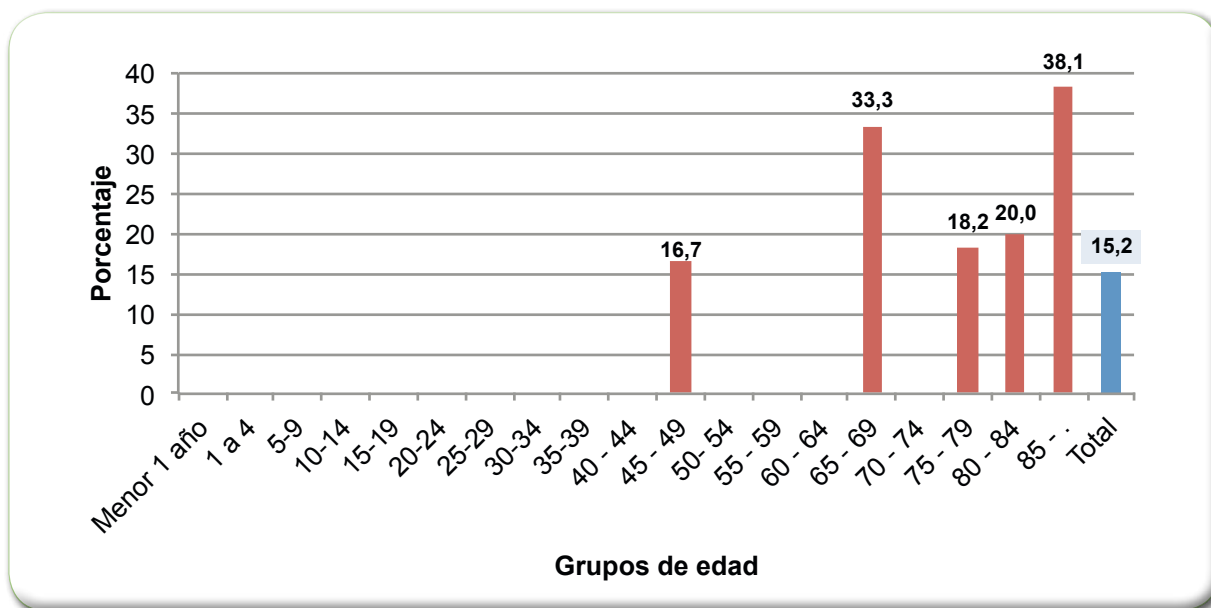
3.4. Evolución clínica.

Requirieron ingreso hospitalario 103 casos (92%) y se obtuvo información sobre la evolución clínica en el 79,5% de los casos. Fallecieron 17 pacientes, con una tasa de letalidad global del 15,2%. La letalidad más alta se observa en el grupo de edad de 85 y más años (38,1%), seguido del grupo de 65 a 69 años (33,3%). No

se ha registrado ningún fallecimiento en menores de 44 años. (**Tabla 2 y Figura 5**).

Las mujeres han presentado una letalidad algo más elevada que los hombres (16,6% frente a 14,3%). La forma clínica que ha presentado mayor gravedad ha sido la sepsis, con un 29,7% de letalidad (**Tabla 3**).

Figura 5. Enfermedad Neumocócica Invasora. Castilla y León. Año 2014.
Letalidad por grupo de edad.



Se han registrado 6 casos con complicaciones al alta (5,3%). La meningitis ha sido la forma clínica que más complica-

ciones ha producido (4 casos). Todos los casos con complicaciones tenían más de 50 años.

3.5. Vacunación antineumocócica.

El estado de vacunación se conoce en el 75% de los casos notificados (84), el 45,2% (38 casos) habían recibido vacuna

antineumocócica y el 54,8% no estaban vacunados.

3.5.1. Vacuna antineumocócica conjugada.

Se han registrado 11 casos en menores de 5 años, dos de ellos menores de 2 meses, por lo que no habían tenido posibilidad de ser vacunados. Excluidos estos dos casos, el 66,6% (6/9) habían recibido alguna dosis de vacuna conjugada. De los 6 casos vacunados cuatro habían recibido 4 dosis de VNC13, realizando pauta de vacunación completa para su edad, un caso había recibido 3 dosis de VNC13 y otro caso sólo 1 dosis de VNC13.

De los 6 casos menores de 5 años vacunados se obtuvo información sobre el serotipo en 5. Se ha detectado un fallo vacunal por VNC13, ocasionado por el serotipo 3, que había recibido 4 dosis. En los casos no vacunados los serotipos causantes de la ENI fueron el 11A, 14 y 19A, estos dos últimos incluidos en la VNC13.

Tabla 6. Enfermedad Neumocócica Invasora. Castilla y León. Año 2014. Características vacunales de los casos ENI en menores de 5 años.

Edad	Forma clínica	Estado de vacunación	Nº dosis y pauta	Serotipo	Enfermedades predisponentes
0 mes	Sepsis	-	-	21	Prematuridad
1 mes	Neumonía	-	-	-	
3 meses	Sepsis	No vacunado	0	11A	
8 meses	Neumonía	No vacunado	0	14	
1 año	Neumonía	Vacunado VNC13	4 dosis (2, 4, 7 y 12 meses)	3	
2 años	Sepsis	Vacunado VNC13	4 dosis (2, 4, 6 y 12 meses)	15C	
2 años	Sepsis	Vacunado VNC13	4 dosis (2, 4, 6 y 12 meses)	-	Sd. de Down
2 años	Neumonía	No vacunado	0	19A	
3 años	Bacteriemia	Vacunado VNC13	1 dosis (1 mes)	31	
3 años	Otra	Vacunado VNC13	3 dosis (4, 6 y 12 meses)	38	
4 años	Meningitis	Vacunado VNC13	4 dosis	11A	Sd. de Pfeiffer (perdida LCR)

En sombreado verde: serotipos incluidos en VNC13.

Solo un caso de ENI en un adulto de 55 años estaba vacunado con VNC13 (también con VNP23) con antecedentes pa-

tológicos de riesgo, causado por serotipo 23B.

3.5.2. Vacuna antineumocócica de polisacárido capsular.

En el año 2014 se han registrado 77 casos en los mayores de 59 años, grupo de edad en el que se recomienda la vacunación con vacuna antineumocócica de polisacárido capsular en Castilla y León. Se dispone de información sobre el estado vacunal en el 72,7% (56 casos), de los cuales un 53,6% (30 casos) estaban vacunados con la vacuna VNP23 frente a un 46,4% que no lo estaban. El 60% (18/30) se habían vacunado hacía más de 5 años y todos estaban vacunados con una dosis de vacuna.

(22/30). El 63,7% de los casos fueron producidos por serotipos incluidos en la VNP23 (14 de 22). Los serotipos más frecuentes en estos casos vacunados han sido el 3 (22,8%; 5/22) y el 15A (13,6%; 3/22). El 80% (24/30) de los pacientes vacunados, mayores de 59 años, presentaban algún factor de riesgo para la enfermedad neumocócica. En los mayores de 59 años la proporción de casos debidos a serotipos incluidos en la VNP23 ha sido del 63,7% en vacunados y de un 72,2% en no vacunados.

Entre los casos de ENI vacunados en mayores de 59 años se dispone de información sobre el serotipo en el 73,3%

Sólo en dos casos de ENI del grupo de menores de 59 años estaban vacunados con VNP23 (47 y 55 años) con antece-

dentes patológicos de riesgo, un caso con dos dosis y el otro con una dosis. Los se-

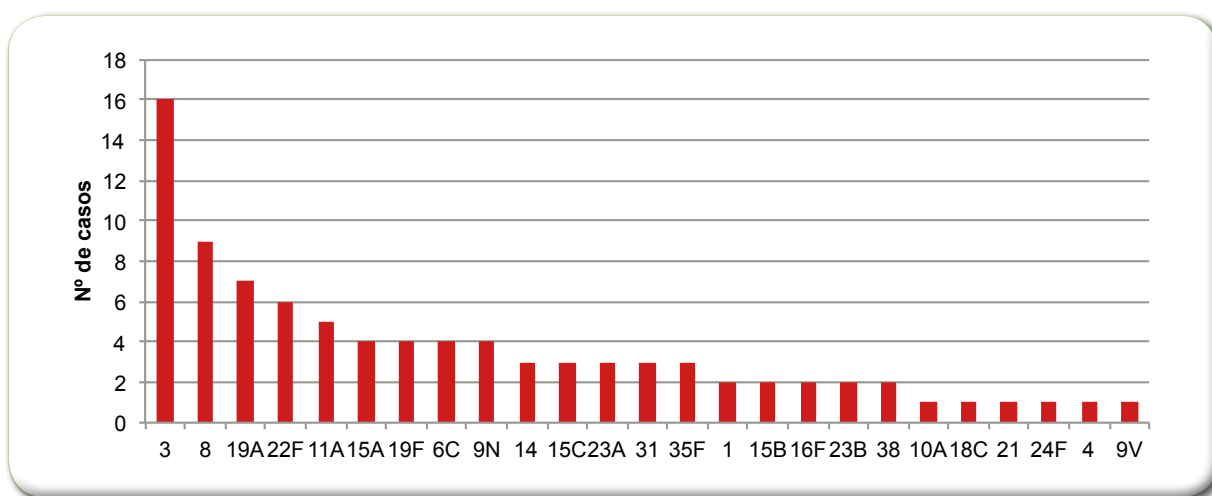
rotipos aislados fueron el 4 (incluido en la VNP23) y el 23B.

3.6. Distribución de los serotipos.

De los 112 casos de ENI se tiene información del serotipo en el 80,4% de los casos (90). Se han identificado 25 serotipos diferentes. Los cinco serotipos más frecuen-

tes fueron el 3 (17,8%), el 8 (10%), el 19A (7,8%), el 22 F (6,7%) y el 11A (5,6%), que suponen el 42,8% de los casos con serotipo conocido. **Figura 6.**

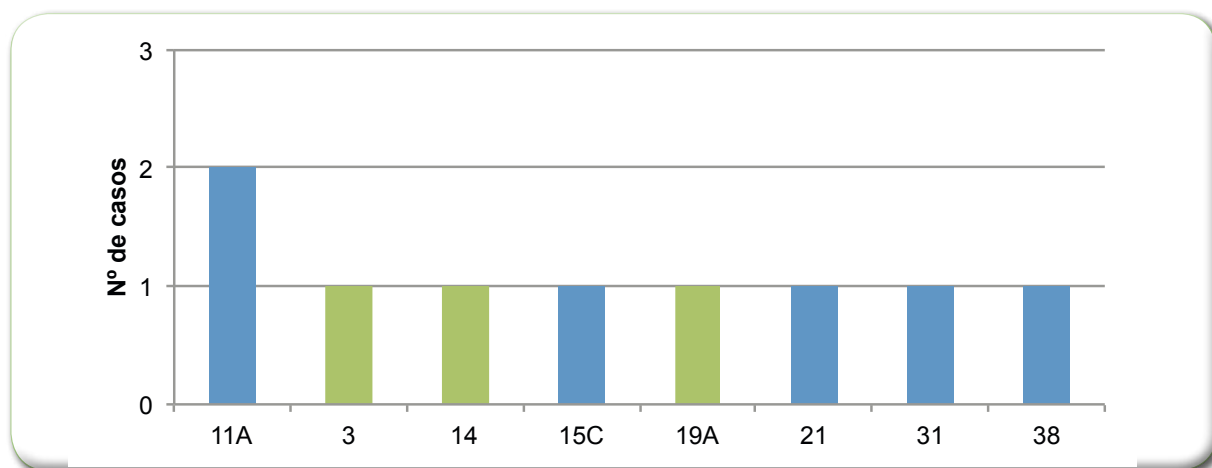
Figura 6. Enfermedad Neumocócica Invasora. Castilla y León. Año 2014. Distribución por serotipos.



De los 11 casos en **menores de 5 años** se conoce el serotipo en el 81,8% (9 casos). El serotipo más frecuente ha sido el 11A en dos casos (**Figura 7**). Se han presentado tres casos de ENI por serotipos inclui-

dos en la VNC13: un caso por serotipo 3 (vacunado 4 dosis VNC13: fallo vacunal), uno por serotipo 14 (no vacunado) y otro por 19A (no vacunado). **Tabla 6.**

Figura 7. Enfermedad Neumocócica Invasora. Castilla y León. Año 2014. Distribución por serotipos en menores de 5 años.

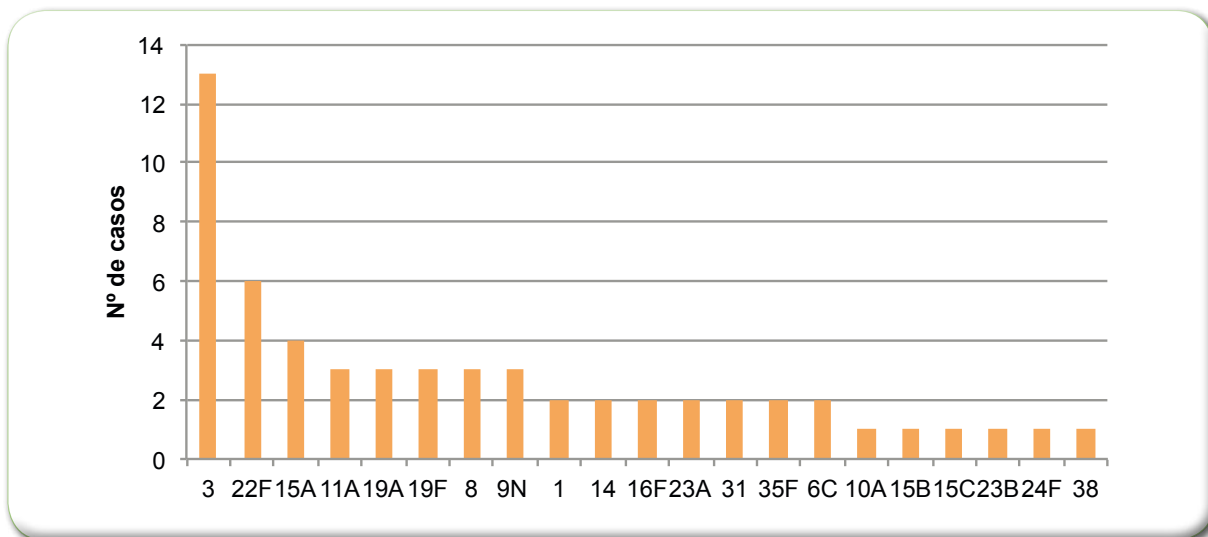


* En sombreado verde: serotipos incluidos en VNC13.

En los casos de ENI en el grupo de edad de **mayores de 59 años** se tiene información del serotipo en el 75,3% de los casos (58/77). Los serotipos más frecuentes

han sido el 3 (13 casos; 22,4%), el 22F (6 casos; 10,3%) y el 15A (4 casos; 6,9%).
Figura 8.

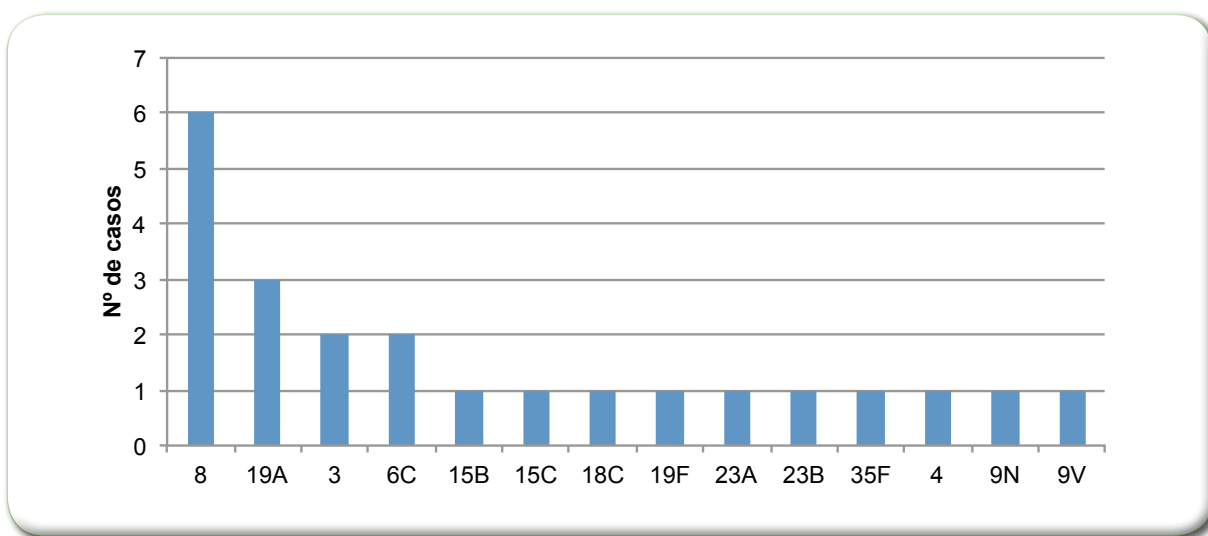
Figura 8. Enfermedad Neumocócica Invasora. Castilla y León. Año 2014.
Distribución por serotipos en mayores de 59 años.



En los casos de ENI en el grupo de edad entre **5 y 59 años** se tiene información del serotipo en el 95,8% de los casos (23/24).

Los serotipos más frecuentes han sido el 8 (6 casos; 26,1%) y el 19A (3 casos; 13%).
Figura 9.

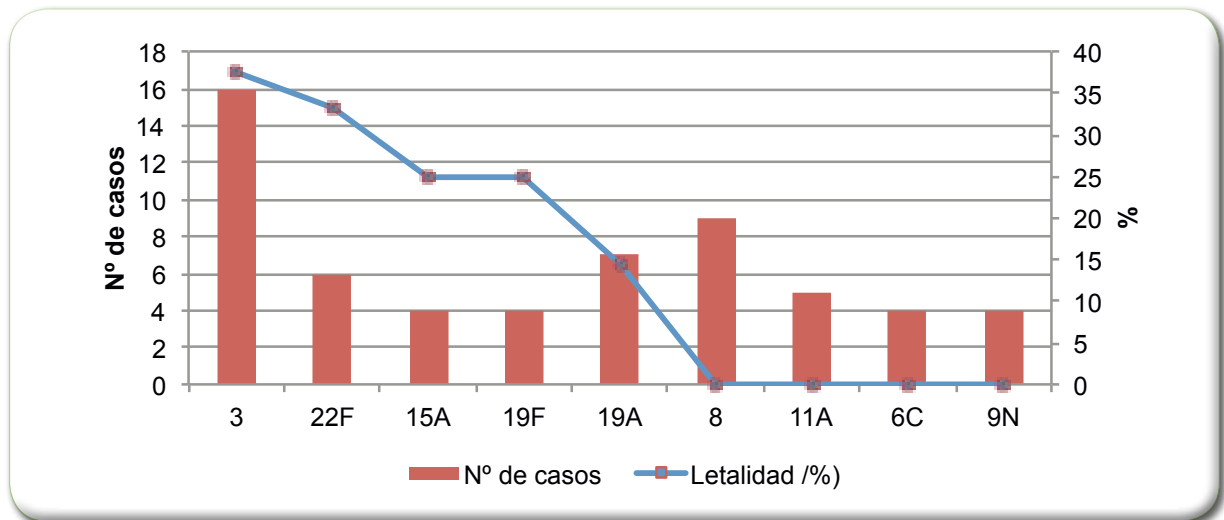
Figura 9. Enfermedad Neumocócica Invasora. Castilla y León. Año 2014.
Distribución por serotipos en grupos de edad de 5 a 59 años.



De los 17 casos de ENI que fallecieron, se conoce el serotipo en el 88,2% (15 casos). Los serotipos más frecuentemente identificados en estos casos fueron el 3 (6 casos) y el 22F (2 casos). La letalidad por

serotipos se ha calculado en aquellos que causaron 4 o más casos. Los serotipos con mayor letalidad fueron el 3 y 22 F con más del 30% de fallecidos, seguidos del 15A y 19F con el 25% de letalidad. **Figura 10.**

Figura 10. Enfermedad Neumocócica Invasora por neumococo. Castilla y León. Año 2014. N° de casos y letalidad (%) según serotipo (causantes de 4 o más casos).



La distribución de serotipos por forma clínica se muestra en la **tabla 7**. Los serotipos 3, 8 y 19A agrupan el 43,6% de los casos de neumonía; los serotipos 3 y 8 el

29% de las sepsis y el serotipo 22F fue el más frecuente en los casos de meningitis (22,2%).

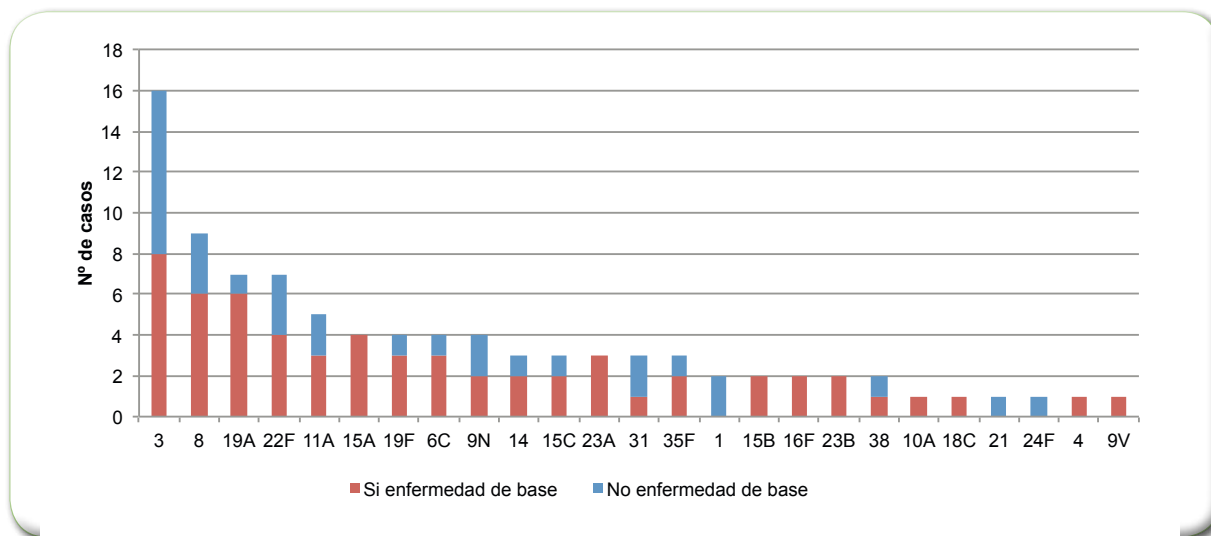
Tabla 7. Enfermedad Neumocócica Invasora. Castilla y León. Año 2014. Serotipos causantes de 4 o más casos y forma clínica.

Presentación clínica	Serotipo								
	3	8	22F	19A	11A	15A	19F	6C	9N
Neumonía	9	4	1	4	2	1	3	1	1
Sepsis	6	3	2	2	2	1	1	2	2
Meningitis	0	1	2	1	1	0	0	1	1
Peritonitis	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Otros	1	1	1	0	0	1	0	0	0

Las características de los casos ENI según el serotipo aislado y la enfermedad de base se presentan en la **Figura 11**. En el 50% de los casos por serotipo 3 presentaron enfermedad de base; mientras que para el serotipo 8 y el 19A se presentaron en el 66,6% y 85,7% respectivamente. En

los casos de ENI por serotipo 3 con enfermedad de base fueron más frecuentes las enfermedades que indicaban inmunosupresión (62,5%), mientras que en los casos por serotipo 8 y 19A fueron más frecuentes las enfermedades de base sin inmunosupresión (66,6% y 75% respectivamente).

Figura 11. Enfermedad Neumocócica Invasora por neumococo. Castilla y León. Año 2014. Distribución de los casos de EIN por serotipo y enfermedad de base.

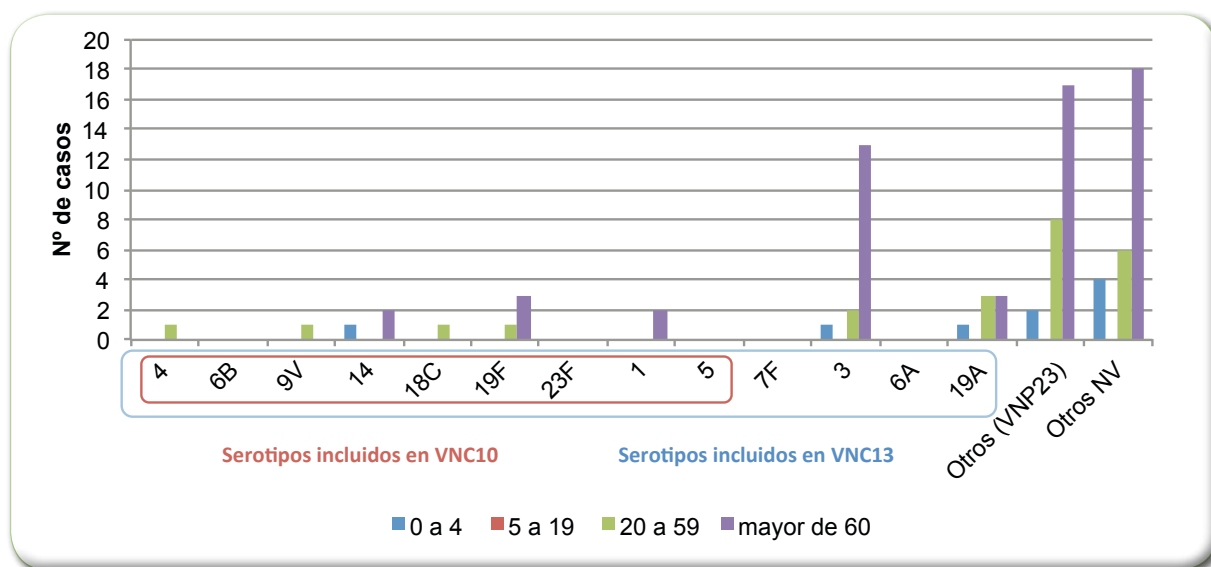


En la **figura 12** se muestra la distribución de los serotipos, aislados en los casos de ENI, estratificados por grupos de edad. Dentro de los serotipos incluidos en las vacunas conjugadas, el más frecuente en los adultos mayores de 60 años ha sido el 3 y en el grupo de edad de 20 a 59 años el 19A. Los serotipos incluidos en la VNP23 han sido más frecuentes en los mayores de 60 años.

en la VNC10 fue del 13,3%, en la VNC13 del 38,9% y en la vacuna antineumocócica polisacárida 23 valente del 68,9%. En los **mayores de 60 años** la proporción fue respectivamente: 12,1%, 39,7% y 69% para las vacunas VNC10, VNC13 y VNP23. En los **menores de 5 años** con serotipo conocido, sólo se ha aislado un caso con serotipo incluido en la VNC10 y un 33,3% de los serotipos estaban incluidos en la VNC13.

En el **total de la población**, la proporción de casos con serotipo conocido incluido

Figura 12. Enfermedad Neumocócica Invasora por neumococo. Castilla y León. Año 2014. Distribución de los serotipos por grupos de edad y vacuna.

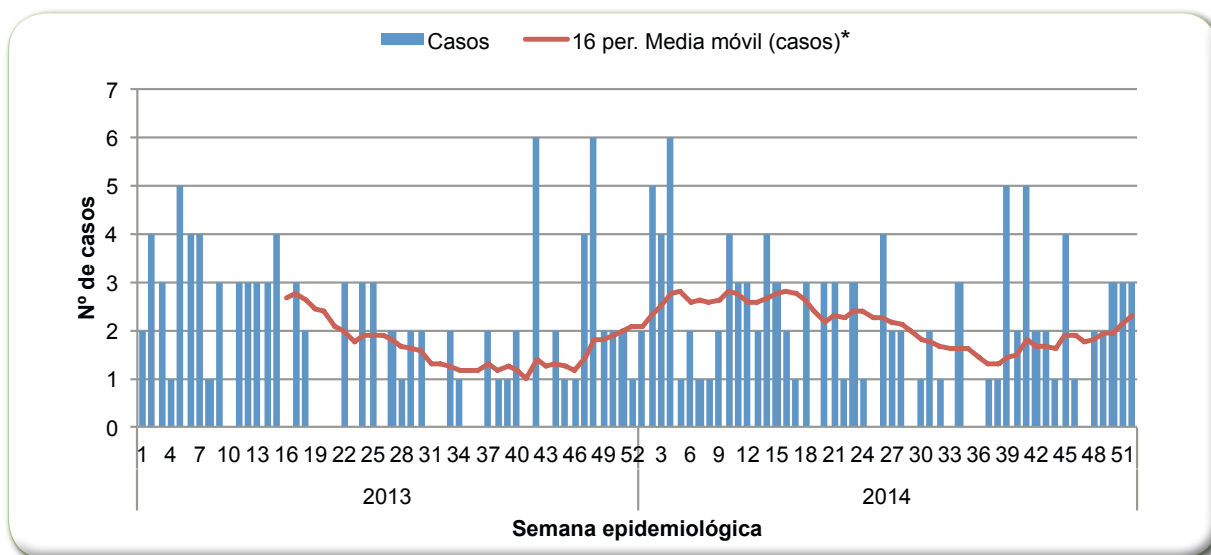


3.7. Evolución temporal.

En la **figura 13** se muestra la evolución temporal de los casos de ENI por semana de inicio de síntomas. Los casos muestran

un patrón estacional, con un máximo en las semanas de invierno y su mínimo en las del verano.

Figura 13. Enfermedad Neumocócica Invasora por neumococo. Castilla y León. Año 2014. Distribución temporal por semana de inicio de síntomas.



* Media móvil con 16 semanas acumuladas

3.8. Clasificación de los casos y fuentes de notificación.

El 98,2% de los casos notificados fueron casos confirmados. La técnica diagnóstica y el tipo de muestra se presentan en la **tabla 8** (los casos pueden estar confirmados por más de una técnica). La mayoría de

los casos se identificaron mediante aislamiento en sangre, en el 84,8% de los casos (95/112). La presencia de ADN por PCR se ha detectado en 7 casos, todos ellos en LCR.

Tabla 8. Enfermedad Neumocócica Invasora. Castilla y León. Año 2014. Técnica diagnóstica y tipo de muestra

TÉCNICA	Tipo de muestra	Nº de casos	%
Aislamiento	Sangre	95	84,8
	LCR	11	9,8
	Otros	5	4,5
Presencia de ADN por PCR	Sangre	0	0,0
	LCR	7	6,3
Detección de antígenos	Sangre	0	0,0
	LCR	6	5,4
	Orina	22	19,6

Se ha enviado muestra al Laboratorio de Referencia de Neumococos del Centro Nacional de Microbiología en 91 casos

(81,3%), variando este porcentaje según la provincia (**tabla 9**).

Tabla 9. Enfermedad Neumocócica Invasora. Castilla y León. Año 2014. Número de muestras enviadas al CNM por provincia de notificación.

Provincia de notificación	Nº de casos	Nº de muestras enviadas	%
Ávila	13	11	84,6
Burgos	19	18	94,7
León	16	12	75,0
Palencia	4	4	100,0
Salamanca	24	22	91,7
Segovia	11	6	54,5
Soria	9	9	100,0
Valladolid	10	4	40,0
Zamora	6	5	83,3
TOTAL	112	91	81,3

El 63,4% de los casos de ENI se notificaron por Atención Especializada, el 29,5% por otros declarantes (Servicios de Micro-

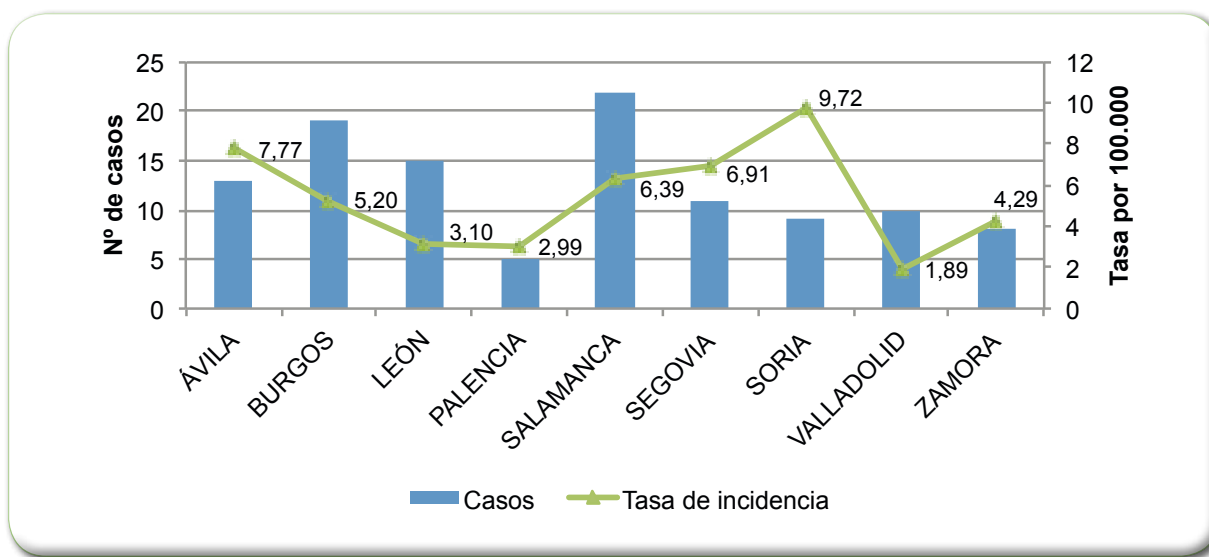
biología, Centro Nacional de Microbiología, y CMBD) y sólo 8 casos por Atención Primaria.

3.9. Tasa de incidencia y letalidad por provincia de residencia.

La tasa de incidencia por provincia de residencia se muestra en la **figura 14**. El mayor número de casos se ha notificado en las provincias de Salamanca (22 casos) y Burgos (19 casos); y la mayor tasa de inci-

dencia en las provincias de Soria (9,72 casos por 100.000 habitantes), Ávila (7,77) y Segovia (6,91). La letalidad más elevada se ha registrado en Salamanca (27,3%).

Figura 14. Enfermedad Neumocócica Invasora. Castilla y León. Año 2014.
Casos y tasa de incidencia por provincia de residencia.

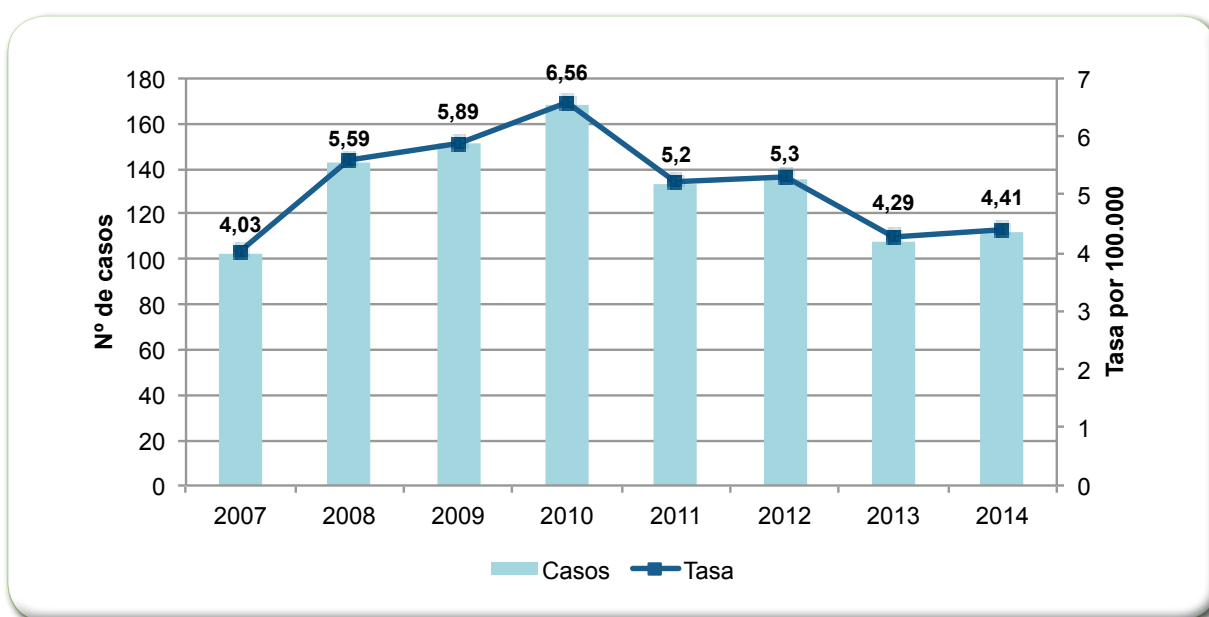


4. EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA INVASORA EN CASTILLA Y LEÓN DESDE 2007 A 2014.

Desde el año 2007 hasta el 2010 se observó incremento en el número de casos notificados. A partir del año 2011 comenzó un descenso de la incidencia. La tasa

observada en 2014 es muy similar a la del 2013, con un ligero incremento del 2,8%. **Figura 15.**

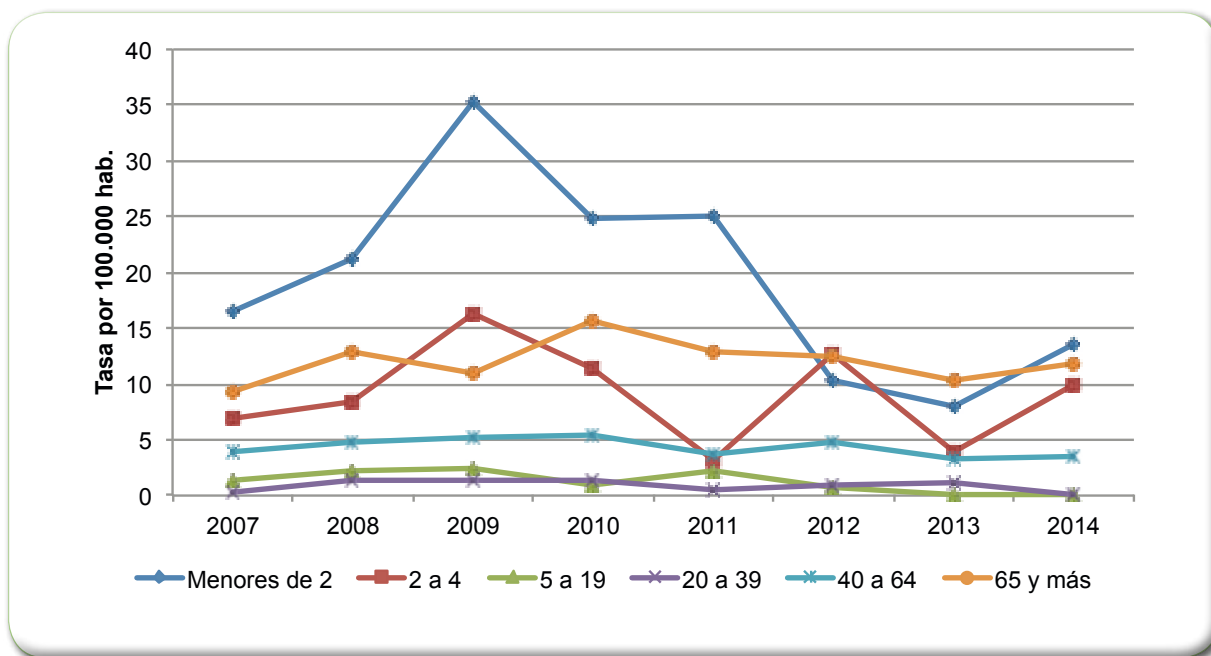
Figura 15. Enfermedad Neumocócica Invasora. Castilla y León.
Evolución de los casos y tasas de incidencia. Años 2007 a 2014.



A lo largo de periodo de 2007 a 2011, las mayores tasas de incidencia se han presentado en los menores de 2 años, produciéndose un brusco descenso en el año 2012 y continuando la disminución durante el año 2013 (tasa de 7,99). En 2014 se ha observado un incremento en este grupo de edad (13,54), pero si superar los 20 casos por 100.000 habitantes del periodo 2008-2011. La tasa de inci-

dencia en los niños de 2 a 4 años también aumentó en el año 2013 (9,89). En los mayores de 65 años, la tasa del 2014 se mantiene como en años anteriores, por debajo de la tasa de los niños menores de 2 años. Los grupos de edad medios de la vida son los que presentan las menores tasas de incidencia y las más estables en el periodo de estudio. **Figura 16.**

Figura 16. Tasas de incidencia de Enfermedad Neumocócica Invasora. Castilla y León. Años 2007 a 2014. Distribución por grupos de edad.

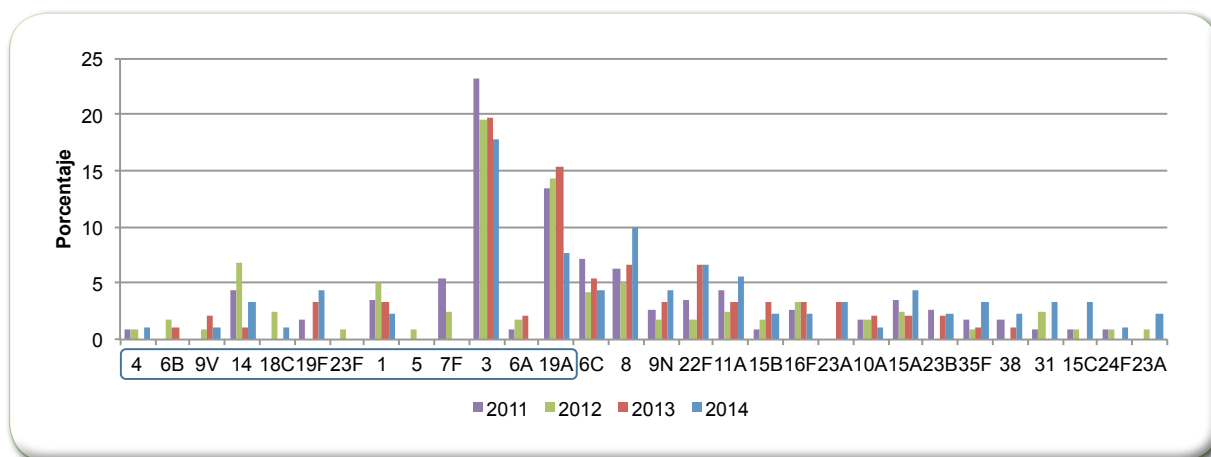


La letalidad durante el periodo 2007 a 2010 fue similar (13,7% en 2007, 13,2% en 2008, 14,7% en 2009 y 13,7% en 2010), incrementándose a partir del 2011 (20,33%), con un máximo en el 2012 (28,1%) y un 21% en 2013. La letalidad en 2014 (15,2%) ha vuelto a situarse en porcentajes del periodo 2007-2010.

En la **figura 17** se presenta la distribución de serotipos (%) de los casos ENI notifi-

cados en población general en los años 2011 a 2014, teniendo en cuenta que la VNC13 comenzó a utilizarse a partir de julio de 2010. El 3 y 19A son los más frecuentes en todos los años, observándose un descenso más importante en 2014. El serotipo 8 ocupa el tercer lugar en frecuencia (10% en 2014), seguido del 22F y 6C.

Figura 17. Enfermedad Neumocócica Invasora. Castilla y León. Años 2011 a 2014. Distribución por serotipos en población general.



En las **figuras 18 y 19** se presenta la evolución de los serotipos en población general y en menores de 5 años, diferenciando los incluidos en la VNC7, los incluidos en la VNC13 y los otros serotipos no vacunales (no incluidos en las vacunas neumocócicas conjugadas).

En la **figura 18** se puede observar, en población general, un descenso progresivo de los casos por serotipos vacunales (incluidos en las vacunas conjugadas) a partir del 2009 hasta el 2014. Mientras, se ha

producido un aumento progresivo de los serotipos no vacunales desde el 2007 hasta el 2011-2012, observándose un ligero descenso en 2013, pero que ha vuelto a aumentar en 2014. En los niños menores de 5 años se observa un descenso brusco en los serotipos incluidos en las vacunas conjugadas desde el 2009 al 2011. En el año 2012 se observó un pequeño ascenso, pero en 2013 volvió a descender, manteniéndose en 2014. En el año 2014 se ha observado un incremento en el número de serotipos no vacunales (**figura 19**).

Figura 18. Enfermedad Neumocócica Invasora. Castilla y León. Años 2007 a 2014. Evolución de los serotipos en el total de la población.

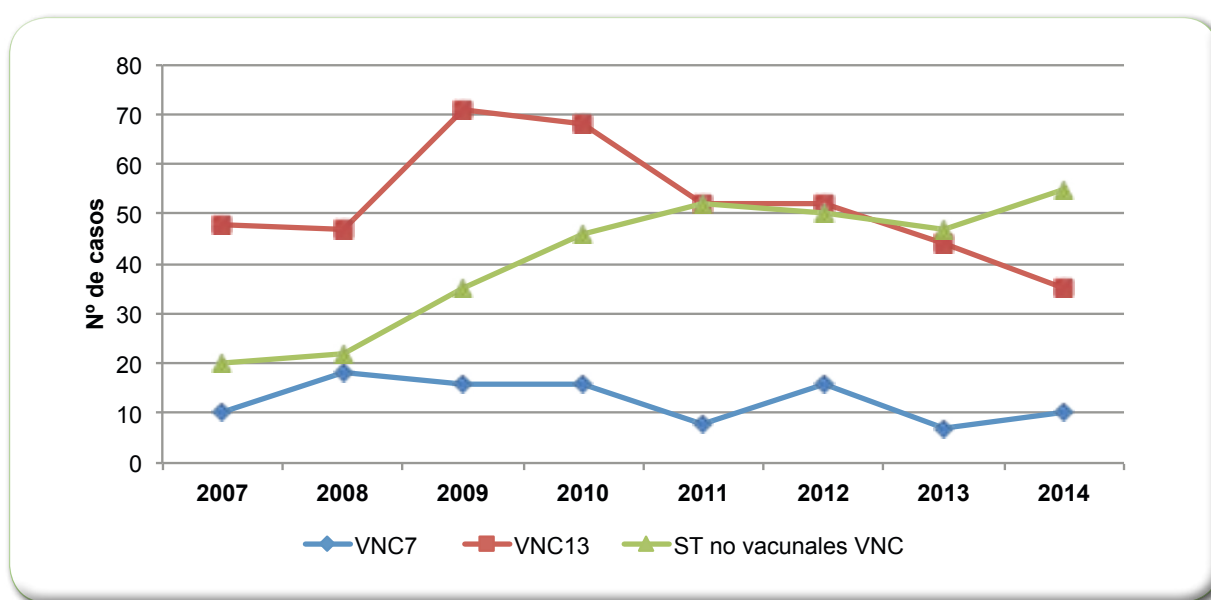
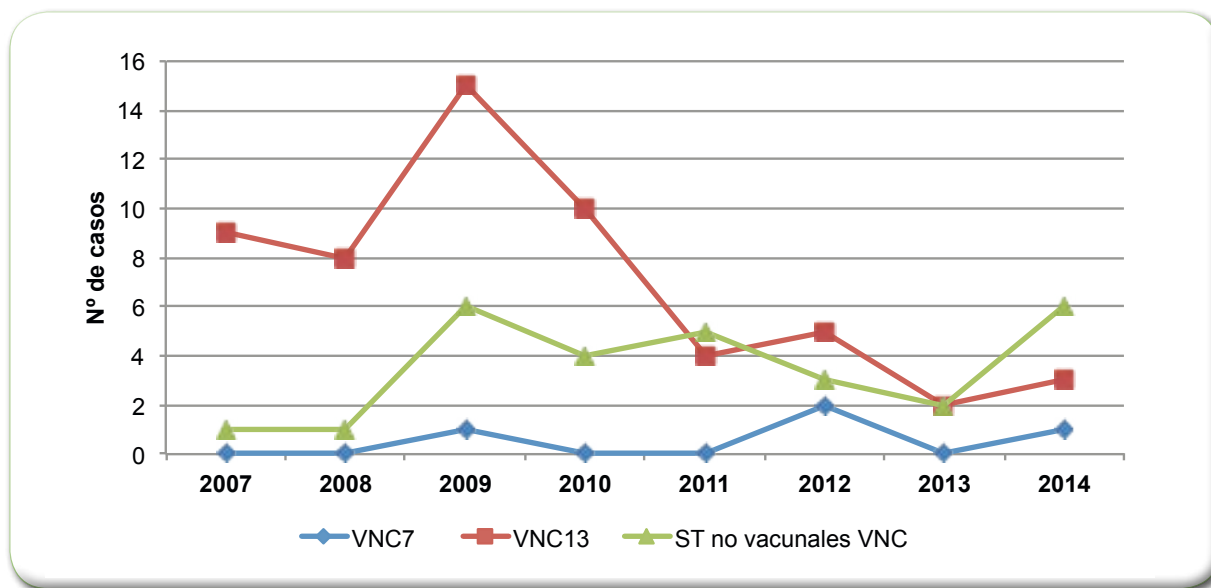


Figura 19. Enfermedad Neumocócica Invasora. Castilla y León. Años 2007 a 2014. Distribución por serotipos en menores de 5 años.

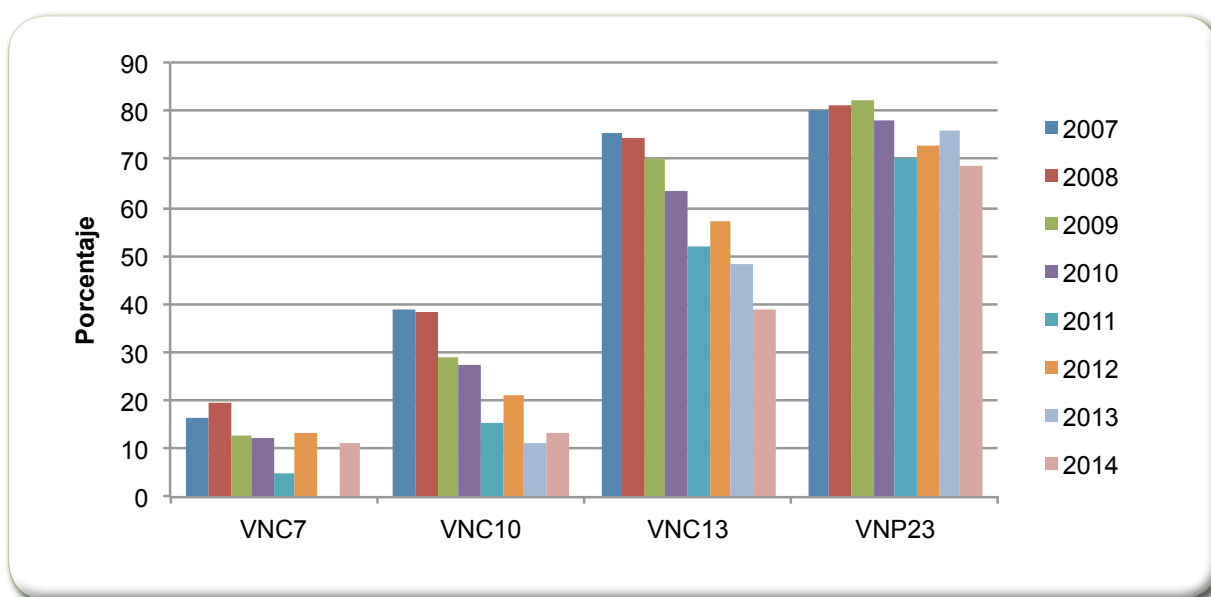


Desde el inicio de la vigilancia se ha observado un descenso en la proporción de casos de ENI por serotipos incluidos en la VNC7 en la población general (**Figura 20**), aunque en el 2012 se observó un incremento debido al mayor número de casos de ENI notificados por serotipo 14 y en el 2014 también se ha incremento por los casos ENI por serotipo 14 y 19F. El

porcentaje de casos de ENI por serotipos incluidos en la VNC13 en 2014 continúa descendiendo respecto a años anteriores.

La proporción de casos de ENI prevenibles por la VNP23 ha permanecido estable en los años 2007 a 2009, aproximadamente el 80%; a partir del 2010 hasta el 2014 la tendencia es ligeramente descendente.

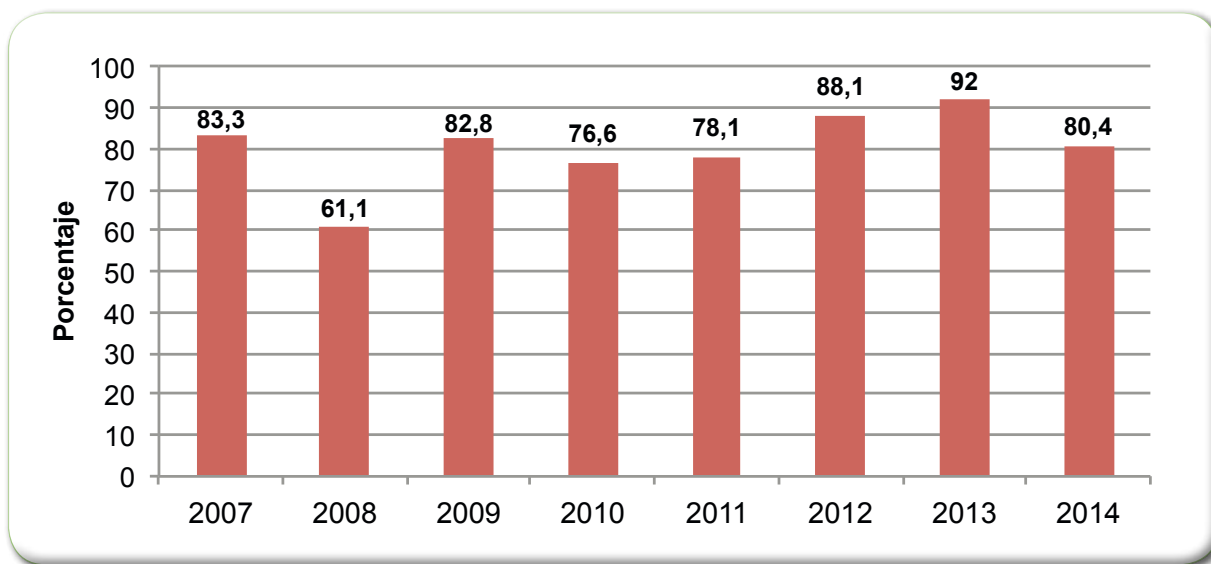
Figura 20. Enfermedad invasora por neumococo. Castilla y León. Años 2007 a 2014. Porcentaje de casos de EIN causados por serotipos incluidos en las vacunas neumocócicas.



Desde el comienzo de la vigilancia se ha incrementado el porcentaje de casos de ENI con serotipo conocido, siendo los va-

lores más altos en los años 2012 y 2013. En el año 2014 se ha producido una disminución (80,4%), **Figura 21**.

Figura 21. Enfermedad invasora por neumococo. Castilla y León. Años 2007 a 2014. Porcentaje de información disponible de los serotipos.



Desde 2007 el porcentaje de casos de ENI con antecedente de vacunación desconocido ha ido disminuyendo en menores de

5 años, hasta conocerse en los cinco últimos años en todos los casos notificados en este grupo de edad. Tabla 10.

Tabla 10. Estado vacunal de los casos de EIN en menores de 5 años. Castilla y León. Años 2007 a 2014.

Estado vacunal *	2007		2008		2009		2010		2011		2012		2013		2014	
	Nº	(%)	Nº	(%)	Nº	(%)	Nº	(%)	Nº	(%)	Nº	(%)	Nº	(%)	Nº	(%)
No vacunado	4	40	1	7,7	6	27,3	2	12,5	4	36,4	2	18,2	1	25	3	33,3
Vacunado	2	20	9	69,2	13	59,1	14	87,5	7	63,6	9	81,8	3	75	6	66,7
Pauta vacunal completa para su edad **	2	20	6	46,1	8	36,3	13	81,2	5	45,5	6	54,6	3	75	4	66,7
Desconocido	2	40	3	23,1	3	13,6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

* No se incluyen los casos EIN menores de 2 meses no vacunados por la edad.

** No se incluyen dentro del total. Pertenecen al grupo de vacunados.

5. CONCLUSIONES

- La tasa de incidencia global de Enfermedad neumocócica invasora ha aumentado ligeramente (un 2,8%) en 2014 con respecto al 2013, presentando una tasa de 4,49 casos por 100.000 habitantes, frente a 4,29 casos por 100.000 habitantes en 2013.
- El 62,5% de los casos eran varones, con una incidencia de 5,67 casos por 100.000 habitantes y de 3,33 en mujeres, siendo 1,70 la razón de tasas a favor de los hombres.
- Las mayores tasas de incidencia en 2014 se ha presentado en las edades extremas de la vida: en los menores de 1 año (22,42 casos por 100.000 hab.) y en los mayores de 85 años (tasa de 18,77). En este año se han vuelto a notificar casos en menores de 1 año (4 casos), mientras que en 2013 no se notificó ningún caso. Durante el periodo de vigilancia del 2007 al 2011 las mayores tasas de incidencia se encontraron en los niños menores de 2 años, observándose un descenso en este grupo de edad a partir del año 2012 y 2013; en el año 2014 se ha vuelto a detectar un incremento en la tasa (13,54), superando la tasa de incidencia de las personas de 65 y más años (tasa de 11,85), que mantienen unas cifras similares desde el año 2011.
- La letalidad global ha sido del 15,2%, menor que la observada en 2013 (21%), siendo más alta en el grupo de 85 y más años (38,1%) y en la forma clínica de sepsis (29,7%).
- La forma clínica de neumonía bacteriémica ha sido la más frecuente (42,8%; tasa de 1,92 casos por 100.000 habitantes), mientras que la sepsis es la que ha presentado una mayor letalidad (29,7%). La neumonía bacteriémica ha sido más frecuente en los mayores de 85 años, la sepsis y la meningitis en los menores de 1 año.
- En 78 casos (69,6% del total) se registró alguna enfermedad de base que podría considerarse factor de riesgo para la enfermedad neumocócica y el 44,9% presentaron alguna enfermedad de base de inmunosupresión. Fueron más frecuentes en el grupo de 59 o más años (74,4%) y en los hombres (66,6%). Las más frecuentes ha sido la diabetes mellitus (32,1%) y las neoplasias hematológicas o generalizadas (29,5%). En los niños menores de 5 años se ha registrado en dos casos un antecedente patológico: pérdida de LCR y prematuridad.
- La mayoría de los casos precisaron ingreso hospitalario (92%), registrándose complicaciones al alta en un 5,3% de los casos notificados.
- En el año 2014 los casos de ENI han presentado un patrón estacional en los meses de invierno.
- Durante el año 2014, se han notificado 9 casos de niños entre 2 meses y 5 años, de los que 6 (66,6%) habían recibido alguna dosis de VNC13, pero solo 4 casos habían recibido el número de dosis correspondientes a su edad según la ficha técnica de la vacuna. Se ha notificado un fallo vacunal en un niño de 1 año causado por el serotipo 3, sin antecedente de riesgo, igual que el fallo vacunal notificado en 2013.
- Un 27,3% de los casos de ENI del grupo de edad de 60 y más años con indi-

cación de vacuna polisacárida (VNP23) no disponía de información sobre su estado vacunal. En los casos con información sobre el estado vacunal, el 53,6% habían recibido la vacuna polisacárida, y de estos, el 60% hacía más de 5 años.

- Se conoce el serotipo en el 80,4% de los casos de ENI notificados en 2014, menor porcentaje que en 2013 (92%). Los serotipos más frecuentes en el año 2014 fueron el 3 (14,3%), 8 (10%), 19A (7,8%), 22F (6,7%) y 11A (5,6%), que representan el 42,8% del total de serotipos conocidos. En el año 2013 también fueron los más frecuentes los serotipos el 3 (19,8%), 19A (15,4%), 22F (6,6%) y 8 (6,6%). Se ha producido un incremento en el serotipo 8 y un descenso en el 19A.
- En los mayores de 60 años, el serotipo más frecuente ha sido el 3 (22,4%), al igual que en 2013, siendo el segundo el 22F (10,3%). Se ha notificado un importante descenso en el serotipo 19A en este grupo de edad, pasando a ocupar el cuarto puesto con un 5,2% (3 casos), mientras que en 2013 ocupó el segundo lugar con 13 casos, un 20,3%.
- En las edades medias de la vida (entre 40 y 59 años) el serotipo más frecuente ha sido el 8 (26,1%), seguido del 19A (13%).
- En los menores de 5 años el serotipo más frecuente ha sido el 11A (2 casos). Se han presentado tres casos de ENI por serotipos incluidos en la VNC13: un caso por serotipo 3 (vacunado 4 dosis VNC13: fallo vacunal), uno por serotipo 14 (no vacunado) y otro por 19A (no vacunado).
- Los serotipos 3 y 8 son los más frecuentes en la neumonía bacteriémica y en la sepsis. En meningitis fue el serotipo 22F.
- Los serotipos con mayor letalidad fueron el 3 y 22 F con más del 30% de fallecidos, seguidos del 15A y 19F con el 25%.
- Se ha producido un descenso progresivo de los serotipos vacunales (incluidos en las vacunas conjugadas) a partir del 2009 hasta el 2014 y de forma más llamativa en niños menores de 5 años, aunque en el 2014 se ha observado un ligero incremento. Mientras que se ha producido un aumento de los serotipos no vacunales desde el 2007 hasta el 2011, observándose una estabilización hasta el 2013, con un aumento de nuevo en 2014. En los menores de 5 años este incremento de los serotipos no se ha observado tan claramente en los últimos años, pero si en 2014.
- La proporción de casos con serotipo incluido en la vacuna VNC10 fue del 13,3% (sólo se ha aislado un caso en menores de 5 años con serotipo incluido en VNC10), en la VCN13 del 38,9% (33,3% en los menores de 5 años) y en la VNP23 del 68,9% (69% en los mayores de 60 años). El porcentaje de casos por serotipos incluidos en la vacunas neumocócica conjugada tridecavalente y en la vacuna neumocócica polisacárida 23 valente ha disminuido en el año 2014 con respecto a los años anteriores.
- En la vigilancia de esta enfermedad es fundamental el envío de la cepa de neumococo al Laboratorio de Referencia Nacional (Centro Nacional de Microbiología, ISCIII) para su caracterización. Este año sólo se han enviado muestras en el 81,3% de los casos, valor inferior al 92% que se registró el año 2013. Este dato ha presentado grandes

diferencias por provincias, desde un 100% de las muestras enviadas de los casos en Palencia y Soria a un 40% de las enviadas desde Valladolid.

- En el 2014, la calidad de los datos del Sistema de Vigilancia de la Enfermedad neumocócica invasora en Castilla y León se ha mantenido parecida a la del 2013.

6. RECOMENDACIONES

- Es necesaria una vigilancia epidemiológica de la Enfermedad Neumocócica Invasora continua y de calidad, con una recogida sistemática de datos clínico-epidemiológicos, antecedentes vacunales y datos de laboratorio para poder valorar adecuadamente la evolución de la incidencia de la enfermedad y el impacto de la vacunación.
- Es fundamental la colaboración activa de los Servicios de Microbiología de todos los hospitales, enviando sistemáticamente al Laboratorio de Referencia de Neumococos en el Centro Nacional de Microbiología (Instituto de Salud Carlos III, Madrid) todas las cepas de *Streptococcus pneumoniae* aisladas en líquidos normalmente estériles, para conocer el patrón evolutivo de la enfermedad y los serotipos implicados en nuestra Comunidad, así como el posible reemplazo a lo largo del tiempo para poder establecer las oportunas medidas de prevención y control.
- Es necesario mejorar el registro de las vacunas administradas en adultos, ya sea por indicación de edad o patología de riesgo.
- Es preciso difundir y recordar a los profesionales sanitarios las nuevas recomendaciones de vacunación frente al neumococo en los grupos de riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

La enfermedad neumocócica invasora en España. Resultados de la vigilancia epidemiológica en el período 2000-2010. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica de España. Centro Nacional de Epidemiología. Madrid 2011.

Boletín Epidemiológico Semanal, sem 31-48. 2015. Vol. 23 nº 5. Comentario Epidemiológico de las Enfermedades de Declaración Obligatoria y SIM. España. Año 2014. http://revista.isciii.es/public/journals/1/pdf_214.pdf

Informe anual del Sistema de Información Microbiológica 2014. http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-sistema-informacion-microbiologica/Informe_anual_2014_20160209.pdf

Centro Nacional de Epidemiología. Resultados de la Vigilancia de las enfermedades transmisibles. Informe anual 2013. Madrid. 2014. http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/RENAVE_INFORME_ANUAL_2012.pdf

ECDC Surveillance Report. Surveillance of invasive pneumococcal disease in Europe. 2010. <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/invasive-pneumococcal-disease-surveillance-2010.pdf>

ECDC Surveillance Report. Surveillance of invasive bacterial diseases in Europe: Invasive pneumococcal disease, invasive Haemophilus influenzae disease and invasive meningococcal disease. 2012. <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/invasive-bacterial-diseases-surveillance-2011.pdf>

ECDC Surveillance Report. Annual epidemiological report Vaccine-preventable diseases – invasive bacterial diseases 2014. <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/AER-VPD-IBD-2014.pdf>

ECDC. Invasive pneumococcal disease. Surveillance Atlas on Infectious Diseases. Año 2014. http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/pneumococcal_infection/Pages/index.aspx

