

# TRABAJO DE FIN DE GRADO

Curso 2018/2019

---

## Epidemiología descriptiva de la Enfermedad Neumocócica Invasiva (ENI) en Castellón. 2007-2018

---

Grado en Medicina

Facultat de Ciències de la Salut- Universitat Jaume I

**Alumna:** Andrea Hernández Urios

**Tutor:** Dr. Juan Bellido Blasco





## TRABAJO DE FIN DE GRADO (TFG) - MEDICINA

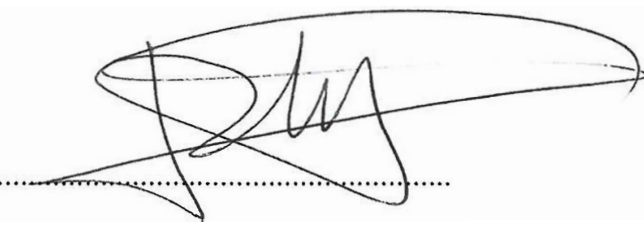
**EL/LA PROFESOR/A TUTOR/A** hace constar su **AUTORIZACIÓN** para la Defensa Pública del Trabajo de Fin de Grado y **CERTIFICA** que el/la estudiante lo ha desarrollado a lo largo de 6 créditos ECTS (150 horas)

**TÍTULO del TFG:** Epidemiologie Descriptiva de la Enfermedad Neumocócica Invasiva (ENI) en Castellón, 2007-2018

**ALUMNO/A:** Andrea Hernández Urios

**DNI:** 48599759-T

**PROFESOR/A TUTOR/A:** JUAN B. BELUÑO BLASCO

Fdo (Tutor/a): 

**COTUTOR/A INTERNO/A** (Sólo en casos en que el/la Tutor/a no sea profesor/a de la Titulación de Medicina):

Fdo (CoTutor/a interno): .....



# ÍNDICE

1. RESUMEN .....	6
2. ABSTRACT .....	7
3. EXTENDED SUMMARY .....	8
4. INTRODUCCIÓN .....	11
4. 1 Rasgos generales de la Enfermedad Neumocócica Invasiva (ENI) .....	11
4. 2 Antecedentes y justificación .....	15
4. 3 Objetivos .....	15
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	16
6.1 Diseño del estudio .....	16
5. 2 Variables seleccionadas .....	17
5. 3 Métodos de análisis epidemiológico y estadístico .....	17
5.4 Métodos microbiológicos .....	18
5.4 Aspectos éticos.....	19
6. RESULTADOS .....	19
6.1 Casos .....	19
6.2 Tasas.....	21
7. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.....	22
8. AGRADECIMIENTOS:.....	26
9. BIBLIOGRAFÍA .....	27
10.TABLAS Y FIGURAS.....	30
11. ANEXOS .....	36

## 1. RESUMEN

---

La Enfermedad Neumocócica Invasiva (ENI), causada por *Streptococcus pneumoniae*, es una importante causa de morbimortalidad en la actualidad. La incidencia es mucho mayor en edades extremas de la vida, especialmente en ancianos mayores de 65 años.

La ENI se considera una Enfermedad de Declaración Obligatoria en la Comunitat Valenciana desde el año 2007, por lo que los casos son incluidos en el Sistema de Análisis de la vigilancia Epidemiológica (SVE) en el momento que son diagnosticados. El tipo de estudio realizado es un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo y de base individual que abarca 12 años, desde 2007 hasta 2018. Se pretende analizar los casos en función de las variables clásicas de la epidemiología descriptiva, así como estimar las tasas de incidencia de los Departamentos de Salud de Castellón y de La Plana y estudiar si ENI es más frecuente en el sexo masculino que en el femenino y si es más frecuente en el Departamento 2 que en el departamento 3.

Se encontró que la tasa de incidencia total de ENI fue de 7,5 casos x 100000 personas-año. El Riesgo Relativo de enfermar en ambos Departamentos de Salud fue mayor en hombres que en mujeres, siendo este resultado estadísticamente significativo. Por otro lado, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de enfermar entre ambos departamentos.

Se observó que ENI presenta una estacionalidad muy marcada, siendo mucho mayor en los meses de invierno. También se encontró que durante el año 2018 la incidencia de ENI aumentó de manera sustancial. Todos estos resultados y otros se analizan y se discuten en el presente estudio.

**Palabras clave:** Enfermedad Neumocócica Invasiva, *Streptococcus pneumoniae*, Castellón, Epidemiología, EDO (Enfermedad de Declaración Obligatoria).

## 2. ABSTRACT

---

Invasive pneumococcal disease (ENI), caused by *Streptococcus pneumoniae*, is an important cause of morbidity and mortality at present. The incidence is much higher in extreme ages of life, especially in the elderly over 65 years old.

ENI is considered a Notifiable disease in the Valencian Community since 2007, therefore cases are included in the System of Analysis of Epidemiological Surveillance at the time they are diagnosed. The type of study we carried out is a descriptive, observational, retrospective and individually based study covering 12 years, from 2007 to 2018. The aim is to analyse the cases according to the classical variables of descriptive epidemiology, as well as to estimate the incidence rates of the Health Departments of Castellón and La Plana, in addition to study whether ENI is more frequent in the masculine sex or in the feminine and whether it is more frequent in Department 2 or in Department 3.

It was found that the total incidence rate of ENI was 7.5 cases x 100,000 person-years. The relative risk of becoming ill in both health departments was higher in men than in women, this result was statistically significant. On the other hand, no statistically significant differences were found in the risk of becoming ill between the two departments.

It was observed that ENI presents a very marked seasonality, being much higher in the winter months. It was also found that during the year 2018 the incidence of ENI increased substantially. All these results and others are analysed and discussed in the present study.

**Key words:** Invasive Pneumococcal Disease, *Streptococcus pneumoniae*, Castellón, Epidemiology, Notifiable disease.

### 3. EXTENDED SUMMARY

---

Pneumococcal disease (PD), which is caused by *Streptococcus pneumoniae*, is an endemic disease and represents an important cause of morbidity and mortality in the world. Pneumococcal disease that does not cross the mucous membrane is called non-invasive pneumococcal disease and it includes sinusitis, acute otitis media and non-invasive pneumonia.

The invasive pneumococcal disease (ENI), the disease in which we focus our work, is defined as the presence of *S. pneumoniae* in a sterile tissue, organ or fluid. The most common forms of presentation are: pneumonia associated with bacteremia, septicemia and meningitis.

The main pathogenic factor responsible for producing ENI is the pneumococcal capsule, since it prevents phagocytosis. Pneumococcus colonizes the nasopharynx mainly in children. Colonization is not commonly associated with infection but, in some cases, the pneumococcus can spread to the blood and other sterile fluids, therefore causing ENI.

Although the susceptibility to ENI is universal, the incidence is much higher at extreme ages of life: young children and the elderly (over 65 years old). In addition, there are certain risk factors that increase the likelihood of ENI, such as alcohol abuse, asthma, influenza virus infection, male gender and smoking, among others. Patients with immune diseases are also at increased risk of getting ENI.

It is estimated that nearly 1.6 million people die annually from ENI, mainly in developing countries, due to the difficult access to treatment and the higher prevalence of comorbidities.

So far, more than 90 pneumococcal serotypes have been identified, they differ from each other by the capacity of their polysaccharide capsule. The distribution of serotypes changes geographically and over time, since the pneumococcus has the capacity for exchanging genetic material between strains and thus new serotypes can arise. It is estimated that about 23 serotypes are responsible for 70% of ENI.

In the Valencian Community, ENI is a Notifiable disease since 2007. All ENI cases are registered in the Microbiological Surveillance Network in the Valencian Community and the results are integrated into the Epidemiological Surveillance Analysis System.

There are two types of vaccines: the pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV23) and the pneumococcal conjugate vaccine (PCV7, PCV10 o and PCV13). The VCN7 vaccine, which includes 7 serotypes, was introduced in Spain in 2007. Afterwards, it was replaced by the VCN10 vaccine, which includes 10 serotypes.



The vaccines that are currently included in the routine vaccination schedule of the Valencian Community are the PCV13 and the PPV23. The PCV13 vaccine (includes strains 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F and 23F) is indicated and funded for all children, from 6 weeks to 17 years old, to prevent ENI. It is also indicated to prevent of IPD in people over 18 years old and in the elderly.

The PPV23 vaccine (includes strains 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F and 33F) is indicated for patients older than 2 years and belonging to of certain risk groups, such as immunosuppressed, people with asplenia or people with other underlying pathologies.

This study has three main purposes. The first one is to describe f the ENI cases according to the classical variables of descriptive epidemiology, in Health Departments 2 and 3 of Castellón, during a 12 year period, from 2007 to 2012. The second purpose is to estimate the risk of becoming ill in the Health Departments of Castellón and La Plana, by calculating rates. The third aim is to contrast two hypotheses. The first hypothesis to be tested is whether ENI is more frequent in males or in females. The second hypothesis to be tested is whether there is a greater risk of becoming ill in Department 2 or in Department 3.

The type of study is a descriptive, observational, retrospective, and individual-based epidemiological study. The identification of cases was made thanks to the Microbiological Surveillance Network of the Valencian community. The populations were obtained from the Valencian Institute of Statistics.

Several variables have been taken into account. The categorical variables were sex, place of residence, hospitalization, death and vaccination.. There was one quantitative variable, which was age. The time dimension variable was the date of diagnosis.

The Chi-squared test was used to describe the cases, except for the comparison of age means of age by sex, for which where the U Mann-Whitney test was used. The results are accompanied by a P value of statistical significance.

The temporal evolution was r depicted graphically, representing the absolute incidence of cases over the 12 years of the study.

The calculation of rates by Department of Health, age and sex were made based on the populations of from the IVE and were expressed in terms of x100000 person-years. The denominator is the sum of persons-year for from the entire period of the study. The comparison of rates by sex and by Department was made by estimating the Relative Risk.

The Excel spreadsheet, the SPSS statistics v.17 software and the Epi Info v.7 software were used as statistical and graphic analysis tools.

In the 12 years of the study, 422 cases of ENI were diagnosed, with an average of 35 cases per year, a minimum of 23 cases in 2011 and a maximum of 66 cases in 2018. Overall, a predominance of men was observed over women in all strata defined by the main variables, both in absolute numbers and in incidence rates.

Most of the cases occurred in adults and the elderly: 80% of the cases were older than 45 years and 55% were older than 65. The predominant clinical form was pneumonia, reaching representing half of the cases. The most serious clinical form was sepsis, since 1 out of 3 patients suffering from sepsis died.

ENI presents an important seasonality, the highest incidence occurs in the cold months of the year and while the lowest incidence happens during the summer months. On the other hand, no statistically significant differences were observed between the health departments. Another important fact is that the majority of serotypes identified belonged to the PPV23 vaccine and the percentage of vaccinates was less than 15%.

Given the importance of ENI in our community and the increase of ENI in the last year, it is advisable to maintain epidemiological surveillance. It would also be necessary to conduct a study in order to check the vaccine effectiveness as well as the evolution of the serotypes over time.

In addition, it would be interesting to investigate what are the causes of the higher incidence of ENI in men than in women, in order to implement prevention plans.

## 4. INTRODUCCIÓN

---

### 4.1 Rasgos generales de la Enfermedad Neumocócica Invasiva (ENI).

La enfermedad neumocócica (EN), causada por *Streptococcus pneumoniae*, es una enfermedad es endémica y una importante causa de morbilidad en todo el mundo <sup>[1, 2]</sup>. Podemos dividir la EN en dos categorías: enfermedad invasiva y no invasiva <sup>[3]</sup>.

La enfermedad neumocócica no invasiva es aquella que afecta a diferentes tejidos sin sobrepasar la capa mucosa. En esta categoría se incluye la sinusitis, la otitis media aguda (OMA) y neumonía no invasiva <sup>[1]</sup>.

La **enfermedad neumocócica invasiva (ENI)** es la forma más grave de enfermedad neumocócica y se define como la presencia de *S. pneumoniae* en un tejido, órgano o fluido normalmente estéril como la sangre, el líquido cefalorraquídeo, aspirado quirúrgico, líquido sinovial, exudado pleural, líquido pericárdico, etc. <sup>[4]</sup> o la detección de ácido nucleico o de antígeno de *S. pneumoniae* en un líquido normalmente estéril <sup>[5]</sup>.

Las **formas clínicas** más comunes de ENI son, en orden de frecuencia: neumonía asociada a bacteriemia, septicemia y meningitis <sup>[1, 4, 5, 6]</sup>.

En España, *S. pneumoniae* es el principal agente patógeno causante de la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) <sup>[7]</sup>. Aunque la neumonía invasiva representa alrededor del 6% de la neumonía neumocócica, la letalidad de esta es de alrededor 24%, mucho mayor que la neumonía no invasiva, que es del 9 % <sup>[3]</sup>.

En el año 2016, la **incidencia** global de ENI por 100.00 habitantes en Europa fue de 5,4 y en España de 4,9. <sup>[6]</sup>. En Estados Unidos, el CDC (Centers for Disease Control) anunció en el año 2015 una incidencia ENI de 9,2 casos por 100.000 habitantes <sup>[8]</sup>.

*S. pneumoniae* es un coco grampositivo y anaerobio. Posee una cápsula polisacárida que es el principal factor patogénico capaz de producir enfermedad invasiva, ya que impide la fagocitosis <sup>[9]</sup>. Así, las cepas capsulares son virulentas para los humanos, mientras que las no capsuladas no lo son <sup>[4]</sup>.

*S. pneumoniae* **coloniza** de manera asintomática la nasofaringe. Los niños representan el mayor reservorio de *S. pneumoniae*, siendo alrededor de 50% de los niños menores de 6 años son portadores de *Streptococcus pneumoniae* en la nasofaringe <sup>[5]</sup>.

La principal forma de contagio de neumococo es persona a persona, propagándose de los niños a los adultos, especialmente a ancianos <sup>[5,9]</sup>. El índice de colonización es estacional y aumenta a mediados del invierno <sup>[5]</sup>. La **transmisibilidad** asociada a la colonización o a la infección respiratoria persiste mientras el neumococo esté presente en las secreciones respiratorias <sup>[5]</sup>.

Normalmente, la colonización no se asocia a infección. Sin embargo, en algunos casos, el neumococo se extiende hacia el oído medio, los senos nasales, es aspirado por los pulmones o pasa a la sangre, desde donde puede llegar a otros tejidos o fluidos estériles, causando ENI <sup>[9]</sup>.

El **periodo de incubación** varía según el tipo de infección. Se estima que tiene una duración de 1 a 3 días <sup>[5]</sup>.

Se define un **brote** cuando se producen dos o más casos confirmados de enfermedad invasora causados por el mismo serotipo de neumococo en un ámbito de convivencia cerrado, como es el caso de escuelas, residencias, hospitales o casas donde conviven varias personas y cuando el inicio de síntomas de los casos tiene lugar en un periodo de tiempo de 14 días <sup>[5]</sup>.

La **susceptibilidad** de contraer ENI es universal, pero la incidencia es mucho mayor en edades extremas de la vida: en niños de corta edad (particularmente de 6 a 24 meses) y a ancianos (>65 años) y en individuos con comorbilidades y defectos del sistema inmune <sup>[1,9]</sup>. La incidencia en menores de 6 meses es baja probablemente debido a la protección proporcionada por los anticuerpos maternos durante la lactancia <sup>[9]</sup>. Además, el riesgo de contraer ENI es mayor en países en vías de desarrollo y en aquellas zonas donde el acceso a los recursos es más complicado <sup>[2]</sup>.

La incidencia de enfermedad neumocócica es mayor durante los **meses de invierno**. Esto es debido a que tanto el virus de la influenza como otras infecciones respiratorias virales que predisponen a sufrir enfermedad neumocócica son más comunes durante esta época <sup>[2,3]</sup>.

En **adultos inmunocompetentes** aumenta el riesgo de contraer ENI en algunos casos, como son el abuso del alcohol, enfermedad cardíaca congestiva, enfermedad pulmonar crónica, asma, infección reciente por el virus de la influenza, diabetes mellitus, desórdenes mentales, género masculino, raza negra y fumadores, siendo este último el factor de riesgo más importante <sup>[9]</sup>.

Los pacientes con **enfermedad inmunitaria** primaria o adquirida tienen mayor riesgo de contraer ENI. Algunos casos que se asocian con riesgo incrementado de ENI son asplenia, hemoglobinopatías, tumores malignos hematológicos o de órganos sólidos, pacientes trasplantados de órganos sólidos o receptores de progenitores hematopoyéticos, pacientes VIH+ y pacientes con inmunodeficiencias primarias tratados con inmunosupresores <sup>[9]</sup>.

La OMS estima que alrededor de 1.6 millones de personas, incluyendo más de 1 millón de niños mueren por ENI cada año, principalmente en países en vía de desarrollo (10-40%), debido al difícil acceso a tratamiento y debido a la mayor prevalencia de comorbilidades (especialmente VIH) <sup>[10]</sup>.

Son **factores asociados a mayor mortalidad** la edad mayor de 65 años, presencia de shock, necesidad de ventilación mecánica, enfermedad pulmonar o cardiaca crónicas, asociación de fallo renal <sup>[9]</sup>.

Actualmente pueden distinguirse más de **90 serotipos** de neumococo diferentes, que se diferencian entre ellos por la composición de los polisacáridos de capsulares, que viene determinada por el material genético <sup>[11]</sup>. Los serotipos de neumococo difieren en su potencial de colonización, virulencia, y riesgo de causar ENI <sup>[9]</sup>. Actualmente, unos 23 serotipos los responsables del 70% de la enfermedad en el mundo <sup>[5]</sup>.

La distribución de los serotipos cambia tanto geográficamente como a lo largo del tiempo. *S. pneumoniae* es capaz de intercambiar material genético entre diferentes cepas, y, de esta manera, pueden surgir nuevos serotipos. Además, la distribución mundial de los diferentes serotipos varía debido al uso de antibióticos y patrones de vacunación <sup>[9]</sup>.

No existen guías específicas para el **tratamiento de la ENI**, aunque sí se han publicado guías para el tratamiento de la neumonía. Las tasas estimadas de resistencia son entre un 11% y un 16% a las penicilinas y cefalosporinas, entre un 20 y un 30% para los macrólidos y entre un 2% y 3% para las quinolonas. Aunque se considera importante vigilar la evolución de las resistencias, de momento no se consideran de gran impacto clínico, ya que apenas se han declarado casos resistentes a fármacos alternativos como la vancomicina, linezolid o tigeciclina <sup>[12]</sup>.

En la Comunitat Valenciana la Enfermedad Neumocócica Invasora (ENI) es **Enfermedad de Declaración Obligatoria (EDO)** desde el 1 de enero de 2007, efectuándose la declaración de caso a través del Sistema Análisis de la Vigilancia Epidemiológica (AVE) <sup>[5]</sup>.

La Vigilancia Epidemiológica de la ENI en nuestra Comunidad presenta altas cotas de oportunidad y exhaustividad debido a que la *Conselleria de Sanitat* ha desarrollado sistemas de información electrónicos, que integran datos en el Sistema de Vigilancia Epidemiológica (SVE) 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 vacunal de forma igualmente automática. De la misma manera, la Red de Vigilancia Microbiológica en la *Comunitat Valenciana* (RedMIVA) incorpora los resultados de las pruebas microbiológicas de los hospitales de la comunidad en el Sistema AVE en tiempo real <sup>[4]</sup>.

Los casos de ENI han disminuido en las últimas décadas debido a la introducción de la **vacuna neumocócica** tanto en el calendario de vacunación infantil como en el de diferentes grupos de riesgo [12]. Esta repercusión se ha observado en todos los grupos de edad, principalmente en menores de 2 años. Además, como se ha explicado, los niños actúan como reservorio de *S. pneumoniae*, por lo que, al disminuir el reservorio, se ha reducido la circulación de los serotipos vacunales, reduciendo el riesgo de infección en población no vacunada tanto infantil como adulta, lo que se conoce como “inmunidad de grupo o de rebaño” [1, 13, 14].

Sin embargo, paralelamente a la reducción de la incidencia de ENI, se ha producido un cambio en la distribución de los serotipos causantes de la enfermedad. Se está observando un aumento de infecciones provocadas por serotipos no vacunales, denominados serotipos de reemplazo, de manera más remarcable en mayores de 65 años [11, 12].

Actualmente, existen dos tipos de vacunas frente al neumococo: la vacuna polisacárida neumocócica (VPN23) y la vacuna conjugada neumocócica (VCN7, VCN10 y VCN13).

La VCN se compone de la unión del polisacárido a una proteína antigénica. Esta vacuna produce una respuesta dependiente de linfocitos T y genera memoria inmunológica [12].

La primera vacuna que se comercializó fue la **vacuna conjugada heptavalente (VCN7)**, en base a los 7 serotipos que causaban aproximadamente el 70% de las infecciones neumocócicas: 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F [15]. En España fue introducida en el año 2001 pero no fue incluida en el calendario vacunal, excepto en niños con alto riesgo de sufrir ENI. Sin embargo, fue administrada de manera privada niños menores de 2 años, llegando a coberturas de hasta el 50% en este rango de edad [15].

Tras la introducción de la vacuna VCN7, se detectó el aumento de algunos serotipos no vacunales, por lo que su composición se modificó, siendo sustituida por la VCN10 y posteriormente por la VCN13 [14].

En 2010 la VCN7 fue sustituida por la **vacuna conjugada de 10 valencias (VCN10)**, que incluye los serotipos 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 18C, 14, 19F y 23F. Actualmente, aunque esta existe, la VCN13 es la indicada para la inmunización activa frente a enfermedad invasora y otitis media en niños de edades comprendidas entre las 6 semanas y los 5 años [5].

La **vacuna 13- Valente (VCN13)** fue autorizada en España en el año 2010 para los niños y en el año 2012 para los adultos, incluye los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F [14]. Aunque durante los primeros años no se incluyó dentro del grupo de vacunas financiadas, desde el año 2015 se incluye en el calendario de vacunación sistemática infantil de la Comunitat Valenciana y está financiada para todos los niños nacidos a partir del 1 de enero de 2015 [5].

Está indicada “en la inmunización activa frente a la enfermedad invasora, neumonía y otitis media causada por *S. pneumoniae* en niños a partir de las 6 semanas y hasta los 17 años de edad y para la inmunización activa para la prevención de la enfermedad invasora y la neumonía causada por *S. pneumoniae* en adultos de  $\geq 18$  años y personas de edad avanzada.” [5].

La **vacuna polisacárida VPN 23** está indicada para mayores de 2 años con alto riesgo de padecer enfermedad neumocócica invasiva: inmunodeprimidos, personas con asplenia anatómica o funcional, personas inmunocompetentes con otras patologías de base y personas a partir de cierta edad y/o institucionalizadas. En la Comunitat Valenciana se incluye en el Programa de Vacunación del adulto desde el año 2005 [5].

Incluye la mayoría de cepas que producen infección en la población: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F y 33F.

La efectividad de esta vacuna es reducida (50-80%), y disminuye con el tiempo, por lo que la cobertura de la población de riesgo es muy baja en nuestro medio [16].

Las indicaciones específicas y la posología de las vacunas se pueden consultar en el anexo.

## 4. 2 Antecedentes y justificación

La ENI es una enfermedad grave, de elevada incidencia a nivel mundial y una importante causa de morbimortalidad. Desde el año 2007 se incluyó como enfermedad de declaración obligatoria (EDO) en la Comunidad Valenciana y en el resto de España.

Hasta el momento, no se ha realizado ningún estudio que analice la epidemiología de esta enfermedad en nuestra provincia, Castellón, por lo que se ha considerado interesante realizar un análisis de estas características.

Otro de los aspectos que ha motivado la realización de este trabajo es el buen acceso a los datos necesarios para el análisis, ya que, en el Sistema de Vigilancia Epidemiológica (SVE) se han recogido todos los datos desde el año que la ENI pasó a ser una enfermedad de declaración obligatoria (EDO) en nuestra comunidad.

## 4. 3 Objetivos

El primer objetivo del estudio, restringido a los **casos**, es la descripción epidemiológica de la enfermedad neumocócica invasiva (ENI) en los departamentos de Salud 2 y 3 de la provincia de Castellón durante un periodo de 12 años, desde el año 2007, año en el que ENI pasó a ser enfermedad

de declaración obligatoria (EDO) en la Comunidad Valenciana, hasta el año 2018, según las variables clásicas de la epidemiología descriptiva.

El segundo objetivo del estudio es estimar el riesgo de enfermar en los Departamentos de Salud de Castellón y de La Plana, mediante el cálculo de tasas, durante los años que abarca el estudio. Este es un objetivo **poblacional**, pues tiene en cuenta la población de los Departamentos de Salud del estudio.

El tercer objetivo, también **poblacional**, es contrastar la hipótesis de que ENI es más frecuente en el sexo masculino que en el femenino, así como contrastar la hipótesis de que existe mayor riesgo de enfermar en el Departamento 2 que en el Departamento 3.

## 5. MATERIAL Y MÉTODOS

---

### 6.1 Diseño del estudio

El **tipo de estudio** realizado es un estudio epidemiológico descriptivo, observacional, retrospectivo y de base individual. El objetivo es describir las características y la frecuencia de la Enfermedad neumocócica invasiva (ENI) en función de las variables clásicas de la epidemiología descriptiva (persona, lugar y tiempo).

La **población** objeto del estudio fue la población del área de influencia del Centro de Salud Pública de Castellón (CPCS), que incluye los Departamentos de Salud 2 (Castellón) y 3 (La Plana), unos 468000 habitantes (año 2018). El **tiempo** del estudio abarca los 12 años comprendidos entre el 2007 y el 2018. Se ha elegido este período de tiempo dado que se incluye ENI en el Sistema de Vigilancia Epidemiológica (SVE) como EDO (enfermedad de declaración obligatoria) en la Comunidad Valenciana a partir del 1 de enero de 2007. El tamaño muestral fue determinado por el número de casos notificados al SVE.

Se tomó como **definición de caso** de ENI la definida SVE: “Aislamiento de *S. pneumoniae* en una localización normalmente estéril como sangre, líquido cefalorraquídeo o, con menos frecuencia, exudado pleural o líquido pericárdico, o detección de ácido nucleico de *S. pneumoniae* en una localización normalmente estéril o en un líquido normalmente estéril” en una muestra analizada en los laboratorios de la red pública del sistema sanitario que atiende a la población objeto del estudio, es decir, el Hospital General Universitario de Castellón y el Hospital Universitario de La Plana, para los Departamentos de salud 2 y 3, respectivamente. Es decir, todos los casos fueron **confirmados**



microbiológicamente. Se excluyeron a aquellas personas que, aunque fueron identificadas como casos por el SVE, su residencia se encuentra fuera de la población de estudio.

La identificación de los casos se ha llevado a cabo gracias a la Red de Vigilancia Microbiológica de la Comunidad Valenciana (RedMIVA), que recoge los resultados microbiológicos de los hospitales públicos de la Comunidad Valenciana para analizarlos de forma centralizada y difundirlos. De esta red de sirve el SVE del Centro de Salud Pública de Castellón (CSPC), de donde se han extraído los casos para el presente estudio.

Las poblaciones para realizar el cálculo de tasas se han obtenido del Instituto Valenciano de Estadística (IVE), a partir del padrón de habitantes de cada año entre 2007 y 2018. Se han sumado las poblaciones de los 12 años, estratificándolas por edad, resultando así la cantidad de personas- año por cada estrato ([tabla complementaria 3](#)).

## 5. 2 Variables seleccionadas

De cada caso se tuvieron en cuenta las siguientes variables: edad, sexo, ingreso hospitalario, forma clínica, defunción, vacunación, Departamento de Salud, año, y trimestre de declaración. Estas variables las podemos clasificar en:

- **Variables categóricas:** sexo (hombre/mujer), lugar de residencia (Departamento de Salud de Castellón o de La Plana), hospitalización (sí/no), fallecimiento (sí/no), vacunación (sí/no) todas ellas variables dicotómicas. Se ha seleccionado la variable clínica como variable categórica no dicotómica.
- La edad, como variable **cuantitativa**. En el estudio calculada a partir de la fecha de nacimiento y la de diagnóstico. Se ha agrupado por estratos de cinco años.
- La variable de dimensión **temporal**: la fecha de diagnóstico. Se ha analizado como año, trimestre, mes y semana para valorar la tendencia secular y la estacionalidad.

## 5. 3 Métodos de análisis epidemiológico y estadístico

a) **Descripción de casos.** Se han calculado los porcentajes de cada variable categórica según sexo. Se ha empleado la prueba Chi cuadrado para valorar en qué medida las diferencias existentes se deben al azar en el contraste de hipótesis. Se presentan los valores P de significación estadística y la razón de masculinidad (número de casos de sexo masculino dividido por número de casos de sexo femenino).

Para analizar las diferencias de edad por sexo, se ha empleado el test no paramétrico de comparación de medias, U de Mann-Withney, ya que la hipótesis de igualdad de varianzas no se cumplía y la

población no sigue una distribución normal. Los resultados se acompañan de P de significación estadística.

Las formas clínicas y el número de casos según el sexo y la edad se presentan acompañadas de un análisis gráfico, para que su interpretación sea más visual.

La evolución temporal se ha analizado fundamentalmente de manera gráfica. Se ha representado la incidencia (absoluta) de casos a lo largo del periodo de tiempo de 12 años. La tendencia secular a lo largo de los 12 años se ha analizado a partir de los datos de incidencia semanal (52 semanas por año, son 208 semanas consecutivas en todo el periodo). La estacionalidad se ha examinado mediante la representación gráfica de la media móvil a partir de los datos semanales agrupados en fracciones o periodos de 4 y 16 semanas.

Además, se ha representado gráficamente la incidencia absoluta de casos de las diferentes formas clínicas, en semanas, meses y trimestres.

**b) Cálculo de tasas.** Se han calculado las tasas de incidencia por Departamento de Salud, edad y sexo, a partir de las poblaciones del IVE. Se han expresado en términos de casos x 10<sup>5</sup> personas-año. El denominador es la suma de personas-año del periodo desde enero de 2007 a diciembre de 2018.

La comparación de tasas por sexo (hombres/mujeres) o entre Departamentos de Salud (Castellón vs La Plana) se ha realizado mediante la estimación del Riesgo Relativo (RR), es decir, mediante el cociente de las tasas estos grupos. Las estimaciones de tasas y RR se acompañan de los intervalos de confianza al 95% (IC95%) y de valores P de significación estadística.

Como herramienta de análisis estadístico y gráfico, se utilizó la hoja de cálculo Excel (Microsoft), el *software SPSS statistics v.17* y el *software Epi Info v.7*.

## 5.4 Métodos microbiológicos

Las muestras han sido procesadas por los laboratorios de microbiología del Hospital General Universitario de Castellón (HGUCS) y el Hospital Universitario de La Plana (HULP). Se consideró que las muestras de laboratorio fueron positivas cuando al menos una de las siguientes pruebas fue positiva [5]:

- Aislamiento de *S. pneumoniae* en una localización normalmente estéril
- Detección de ácido nucleico de *S. pneumoniae* en una localización normalmente estéril.
- Detección de antígeno de *S. pneumoniae* en un líquido normalmente estéril. Actualmente la detección de antígeno en la orina no se considera un criterio suficiente para diagnosticar ENI.

Los datos recogidos en ambos hospitales pasan a formar parte de la RedMIVA, de la que se nutre el SVE. Se carece del serotipado definitivo de bastantes cepas, por lo que este aspecto sólo es parcialmente descrito en el texto y en el anexo.

## 5.4 Aspectos éticos

Para el análisis de los datos empleados, se ha contado con el permiso de la Dirección del Centro de Salud Pública de Castellón (*Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública*). Todos los elementos que permitirían la identificación de los pacientes han sido eliminados de las bases de datos para poder trabajar manteniendo el anonimato de los pacientes. Debido a que los datos con los que se han trabajado pertenecen al SVE de las Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO), no se requiere la aprobación por el Comité de Ética para realizar los análisis de los mismos.

## 6. RESULTADOS

---

El total de casos de ENI notificados al SVE fue de 440 entre los años 2007 y 2018. Para el análisis estadístico de los datos se excluyeron 18 casos por residir fuera de los Departamentos de Salud 2 y 3. De los 18 casos, 10 fueron hombres y 8 mujeres. La media de edad fue de 37,7 años, inferior a la del resto de casos.

Este estudio analiza los datos de los 422 casos restantes. Los resultados se presentan en dos partes: estudio de casos y estudio de tasas.

### 6.1 Casos

El total de casos en ambos departamentos fue 260 hombres y 162 mujeres, de manera que el 61,6% de los casos fueron hombres y el 38,4% de los casos fueron mujeres, con una razón de masculinidad de 1,6. Los datos referentes a la distribución de ambos sexos en función de las diferentes variables seleccionadas se recogen en la [tabla 1](#).

La **media de edad** fue de 60,3 años en hombres y 62,5 años en mujeres, no siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

Para el estudio de la **edad** se debe atender a la [tabla 1](#) y a la [figura 1a](#), donde se representa la distribución de casos por edad y sexo. En primer lugar, cabe destacar que la mayoría de casos (55,2%) son **mayores de 65 años**, el 6,2% son menores de 5 años, y el resto se encuentran entre estas franjas de edad. Para casi todos los estratos de edad, la razón de masculinidad es mayor a 1, a excepción del

estrato 30-34 años y >85 años. En la [figura 1a](#) podemos observar gráficamente esta distribución, así como la tendencia ascendente de casos a mayor estrato etario. Se observa también el pico de casos que se da en el estrato de edad de 0 a 4 años.

Para el estudio de la **forma clínica**, nos centramos en la [tabla 1](#) y la [figura 2b](#). Podemos fijarnos en que las formas clínicas más comunes, de mayor a menor, son: **neumonía** (50,2%), **sepsis** (25%), **meningitis** (18%), bacteriemia oculta (2,4%), empiema pleural (2,4%), artritis (0,9%) y peritonitis (0,9%). Para todas las formas clínicas la razón de masculinidad es mayor a 1, es decir, las cuatro formas clínicas son más comunes en hombres. La distribución de ambos sexos en función de las formas clínicas no fue estadísticamente significativa.

Para el estudio de la vacunación, hospitalización y defunción, se debe atender a la [tabla 1](#). Del total de los 422 casos, el 94,1% de casos fueron **hospitalizados**. El porcentaje de hombres hospitalizados fue de 92,3%, mientras que el porcentaje de mujeres hospitalizadas fue de 96,9%, siendo esta diferencia marginalmente significativa. La razón de masculinidad fue de 4 para los casos no hospitalizados y de 1,53 para los hospitalizados.

En cuanto a las defunciones, la **letalidad** total fue del 19,1%, no encontrando diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos. Se ha incluido en la [tabla complementaria 1](#), la letalidad según las diferentes formas clínicas. De las formas clínicas más comunes cabe destacar que la sepsis es la forma clínica más letal, causando un 31,1% de mortalidad, y un total de 33 defunciones. La segunda forma clínica más letal fue la meningitis, que causó una mortalidad del 22,4% y un total de 17 defunciones. Por último, la neumonía, pese a ser la forma clínica más común, solo fueron letales un 11,8% de los casos, causando 25 defunciones.

En cuanto al **estado vacunal** de los casos, cabe destacar que el **87% no estaban vacunados**, siendo la distribución en ambos sexos similar, y las diferencias entre ellos no estadísticamente significativas. La razón de masculinidad fue de 1 para los casos vacunados, 1,72 para los no vacunados y 1,5 para los casos en los que se desconocía el estado vacunal, que sólo son 5.

En la [figura 2](#) podemos analizar la **serie temporal**. En la [figura 2a](#) se representan el número de casos totales por cada semana de los 12 años del estudio, junto a la media móvil de 4 semanas (negro) y la media móvil de 16 semanas (rojo). Podemos observar como la incidencia de ENI es estacional, ya que, durante los 12 años del estudio, los casos de ENI fueron más numerosos durante los meses de invierno, disminuyendo durante los meses de verano.

En las [figuras 2 y 3](#) se representan gráficamente los casos acumulados de ENI por semana mes, trimestre y año. En primer lugar, en las [figuras 2a y 2b](#) podemos observar como la distribución de los

casos de ENI a lo largo de los 12 años que abarca el estudio sigue un patrón estacional, aumentando durante los primeros meses y los últimos del año, lo que corresponde a el primer y cuarto trimestre de cada año.

En la [figura 3a](#) se representan los casos semanales acumulados durante los 12 años del estudio y agrupados por sexo. Así, podemos ver que el total de casos en las primeras semanas del año es elevado, van disminuyendo progresivamente hasta la semana 30 y vuelven a aumentar hacia la semana 40.

Si nos fijamos en las [figuras 3b y 3c](#), podemos ver que para las 3 formas clínicas más comunes se sigue el mismo patrón descrito: el mayor número de casos se da en los meses de enero, febrero, marzo, octubre, noviembre y diciembre, es decir, en el primer y cuarto trimestre. Esta tendencia estacional es más evidente para la neumonía.

En la [figura 2](#) y la [figura 3d](#) se representan el número de casos acumulados por año. En esta figura podemos ver como claramente la incidencia de **ENI ha aumentado notoriamente en el año 2018**, último año del estudio, siendo los casos totales de ENI en este año el doble que en el año 2015.

Atendiendo a la [tabla 1](#) (y la [figura complementaria 1](#)) podemos observar que la distribución temporal de ambos sexos es similar, con una razón de masculinidad mayor a 1 en todos los trimestres.

## 6.2 Tasas

La tasa total para ambos sexos y departamentos de salud fue de 7,5 casos x  $10^5$  personas-año. Para hombres fue de 9,3 casos x  $10^5$  personas- año, y para las mujeres de 5,7 casos x  $10^5$  personas-año. A partir de las tasas se ha calculado el RR de enfermar en hombres respecto a mujeres, dando como resultado un Riesgo Relativo de 1,61, lo que significa que existe un riesgo 1,61 veces mayor de enfermar en hombres que en mujeres en ambos departamentos, o lo que es lo mismo, los hombres tienen un 61% más de riesgo de enfermar que las mujeres. El intervalo de confianza para este RR fue de 1,32- 1,97. Dado que el intervalo de confianza no incluyó el valor nulo, es decir, el 1, y el P-valor <0,001, podemos decir que esta medida de asociación es estadísticamente significativa.

Analizando ambos departamentos por separado, se arrojaron resultados similares. La tasa de incidencia del Departamento 2 fue de 7,9 casos x  $10^5$  personas-año, siendo de 9,5 casos x  $10^5$  personas-año en hombres y de 6,3 casos x  $10^5$  personas-año en mujeres. El RR de enfermar en el departamento 2 fue de 1,57 veces mayor en hombres que en mujeres, con un intervalo de confianza de 1,18-1,96 y un P-valor <0,001, por lo que esta asociación se considera estadísticamente significativa.

La tasa de incidencia total en el departamento 3 fue de 6,9 casos x  $10^5$  personas-año, siendo de 8,9 casos x  $10^5$  personas-año en hombres y de 4,9 casos x  $10^5$  personas-año en mujeres. El RR de

enfermar en el departamento 3 fue 1,8 veces mayor en hombres que en mujeres, con un IC de 1,28-2,55 y un P-valor<0,001, por lo que esta asociación es estadísticamente significativa.

Podemos decir, por lo tanto, que el riesgo de enfermar fue mayor en hombres que en mujeres para ambos departamentos de salud.

Se analizó el Riesgo Relativo de enfermar en el Departamento 2 respecto al Departamento 3, dando como resultado un RR de 1,15, con un intervalo de confianza de 0,99-1,41 y un valor P de 0,178, por lo que esta asociación no fue estadísticamente significativa. Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas para el RR de enfermar del Departamento 2 respecto al 3 al analizar de manera separada a hombres y mujeres.

En la [figura 4](#) se pueden observar las tasas de incidencia de ambos departamentos agrupados. Así, se puede comprobar de una manera más visual que las tasas son mayores en hombres que en mujeres en la mayoría de grupos de edad.

## 7. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

---

### Resultados clave:

- En los 12 años que comprende el estudio se han diagnosticado 422 casos de ENI. Ello supone un promedio de unos 35 casos anuales, con un mínimo de 23 en 2011 y 66 en 2018. Este último año es el de mayor incidencia, sobre todo a expensas del primer semestre ([Figura 3d, tabla complementaria 4](#)).
- En conjunto, se ha observado un predominio de hombres sobre mujeres en todos los estratos definidos por las variables principales, tanto en número absoluto ([Tabla 1](#)) como en tasas de incidencia ([Tabla 4](#)).
- La mayor parte de los casos se dan en adultos y ancianos. Los mayores de 45 años fueron 330 casos, casi el 80%; los mayores de 64 años fueron más de la mitad (55%).
- La forma clínica predominante fue la neumonía, que alcanza la mitad de los casos. La forma más grave fue la sepsis, 1 de cada tres pacientes con sepsis fallecieron.
- La ENI presenta una estacionalidad muy marcada, con los meses fríos que presentaron mayor incidencia y julio a septiembre la mínima. La estacionalidad fue más acusada en primer lugar para neumonía y, menos, para sepsis.

- En cuanto a las diferencias entre los departamentos de salud, no se han observado diferencias estadísticamente significativas entre el departamento de Castellón y el de La Plana.
- El porcentaje de casos vacunados ha sido menor del 15%.
- La mayoría de serotipos identificados pertenecen a la VPN23 (información contenida en tablas complementarias del anexo)

Las tasas de **incidencia** obtenidas en el presente estudio para ambos sexos y Departamentos de Salud fueron de 7,5 casos x 10<sup>5</sup> personas-año. Podemos comparar este dato con los datos publicados por el ECDC (Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades), teniendo en cuenta que las tasas son un promedio de los 12 años del estudio, mientras que la ECDC publica las tasas de incidencia anuales. Así, por un lado, la tasa de incidencia de ENI en el año 2016 fue de 5,4 x 10<sup>5</sup> habitantes y en España de 4,9 x 10<sup>5</sup> habitantes. Por lo tanto, las tasas de incidencia de nuestra población fueron superiores a la tasa media de España y Europa para el año 2016. Atendiendo a este mismo documento, podemos fijarnos en que las tasas de incidencia de nuestro estudio son muy inferiores a las de países nórdicos como Finlandia y Noruega. Este hecho podría tener su explicación en que estos son países mucho más fríos, y, como se ha obtenido en los resultados y se comentará más adelante, en épocas en las que la temperatura media es más baja, la incidencia de ENI es mayor. Por otro lado, las tasas de incidencia de países como Grecia, Italia o Croacia son inferiores, y no se ha encontrado bibliografía que pudiera explicar este hecho <sup>[6]</sup>.

Respecto al **sexo**, el hecho de que tanto los casos absolutos como las tasas sean mayores en hombres que en mujeres coincide con los resultados de numerosos estudios <sup>[17,18]</sup>. En la [tabla complementaria 3](#) podemos ver que, aunque la población de mujeres mayores de 65 es mucho mayor a la de hombres, las tasas de incidencia son mayores en hombres, llegando a ser casi el doble. Hasta el momento no se ha encontrado explicación a esta diferencia entre sexos. Una posible hipótesis es que a edades avanzadas los hombres presentan mayor número de comorbilidades que las mujeres, que podrían predisponer a desarrollar ENI.

La **relación entre la edad y ENI** ha sido ampliamente estudiada. En menores de 5 años la incidencia de ENI es mayor debido a que el sistema inmune no se ha desarrollado completamente y, además, la mayor parte de portadores de neumococo en la nasofaringe se encuentran en este rango de edad. La causa de que la incidencia de ENI sea mayor en personas mayores de 65 años podría ser debido al deterioro del sistema inmune asociado a la edad, así como a la presencia de comorbilidades <sup>[9]</sup>. Algunos artículos señalan la enfermedad hepática y la enfermedad pulmonar crónica <sup>[19]</sup> como los factores de riesgo más importantes para desarrollar ENI, enfermedades que serían más comunes en ancianos.

Las **formas clínicas** más comunes en nuestro estudio fueron neumonía, sepsis y meningitis, coincidiendo con los datos publicados en otros estudios <sup>[6]</sup>. La defunción total por ENI en ambos departamentos fue alrededor de un 20%, que se acerca a la mortalidad durante el año 2016 publicada por el ECDC.

La forma clínica más letal fue la sepsis. Esto se puede explicar porque los criterios de sepsis indican por si mismos gravedad (fiebre>38º, taquicardia, leucocitosis, etc.). También es importante destacar que la mayoría de casos (94,1%) fueron hospitalizados. Esto, junto a la elevada mortalidad, nos da una idea de la gravedad de la ENI.

Tras el análisis de la serie temporal se ha comprobado que la **ENI presenta una importante estacionalidad**, sobre todo la neumonía, que aumenta en los meses de invierno y disminuye en los meses más cálidos. Este patrón es similar al que siguen otras enfermedades infecciosas respiratorias. La estacionalidad de la ENI puede explicarse debido a que la colonización por neumococo aumenta durante los meses de invierno, que son precisamente los meses en los que la prevalencia del virus de la influenza y otros virus que predisponen a las infecciones por ENI es más alta.

Aunque no forma parte de los objetivos principales de este trabajo, se presenta en el anexo alguna información disponible sobre los serotipos. En la [tabla complementaria 6](#) se agrupan los casos serotipados en tres categorías: serotipos no vacunales, serotipos incluidos en la vacuna VCN13 y serotipos incluidos en la vacuna VPN23. Podemos comprobar como la mayoría de casos están causados por serotipos incluidos en la vacuna VPN23. En la [figura complementaria 2](#) podemos apreciar el porcentaje de casos debidos a serotipos vacunales incluidos en la vacuna VCN13 ha disminuido en los últimos años.

Entre las **limitaciones** que presenta nuestro estudio, encontramos que en nuestra base de datos no se incluyeron los casos de neumonía que presentaron test de antígeno en orina positivo, ya que este criterio no significa ENI en el protocolo del SVE-EDO, pero algunos autores proponen que sea incluido en el futuro.

Por otro lado, aunque contamos con el serotipado de la mayoría de casos de nuestro estudio, no conocemos el tipo de vacuna ni el número de dosis administradas a los casos vacunados. Esta limitación es consecuencia de que no consta este dato en la encuesta epidemiológica. Además, al agrupar los casos serotipados en grupos vacunales, se perdieron 27 de los 325 grupos serotipados por errores de nomenclatura. Estos son los motivos por los cuales en nuestro estudio es complicado extraer conclusiones sólidas en cuanto a los serotipos de neumococo y las vacunas.



En cuanto a los aspectos positivos de nuestro estudio, cabe destacar que todos los casos fueron confirmados por laboratorio y que los criterios diagnósticos de ENI en el SVE no fueron modificados durante todo el periodo.

### **Recomendaciones:**

Dada la importancia de ENI en nuestra comunidad, se aconseja mantener la vigilancia epidemiológica. Se recomienda que en la encuesta epidemiológica se recoja la vacuna administrada, así como el número de dosis, para disponer de datos más específicos sobre el estado vacunal de cada paciente.

Parece ser que el porcentaje los casos asociados a los serotipos incluidos en la vacuna VCN13 ha disminuido en los últimos años. Probablemente se esté produciendo un fenómeno de inmunidad de grupo, por lo que sería recomendable estudiar la evolución de los serotipos a lo largo del tiempo, así como estudiar la efectividad vacunal a corto y largo plazo. Para poder llevar a cabo estos estudios sería necesario contar con una mayor cantidad de datos, teniendo en cuenta los casos de toda la Comunidad Valenciana o del resto de España.

Dado que la ENI presenta mayor incidencia en hombres que en mujeres, interesante estudiar cuáles son las causas de esta diferencia, así como estudiar cuales son las comorbilidades que predisponen a sufrirla, para sí poder poner en marcha planes de prevención.

Debido a que la incidencia de ENI es mayor en invierno, y que el principal grupo de riesgo para contraerla son las personas de más de 65 años podemos decir que es muy importante que las personas de este rango de edad se vacunen del virus de la influenza, ya que este predispone a la infección por ENI. Además, en futuros estudios se podría comprobar el porcentaje de pacientes afectados por ENI que estuvieron vacunados de la gripe.

En nuestro estudio podemos observar como ENI ha aumentado de forma importante durante el año 2018. Esto, según reporta el Centro de Salud Pública de Castellón, ha sucedido en otras comunidades autónomas. Debido al reciente suceso de este fenómeno, aún no se ha publicado ningún informe oficial que pudiera dar explicación a este aumento de incidencia. Una posible hipótesis es que haya aumentado alguna de las cepas no vacunales o que haya surgido una nueva cepa debido al intercambio genético entre dos cepas. En estos momentos es difícil saber a costa de qué serotipo o serotipos ha aumentado la incidencia de ENI. Por otro lado, habrá que esperar a los datos de los próximos años para saber si este pico de incidencia ha sido puntual o se mantiene a lo largo del tiempo.

## 8. AGRADECIMIENTOS:

---

A mi tutor, Juan Bellido, por estar siempre dispuesto a ayudarme y por dedicar tantas horas a revisar mi trabajo. Por despertar mi interés en la epidemiología desde las primeras clases en tercer curso y, sobre todo, por el gran esfuerzo dedicado a que aprendiera.

A los servicios de Microbiología del Hospital General Universitario de Castellón y del Hospital Universitario de La Plana donde se realizan los primeros aislamientos de las cepas de *S pneumoniae*. Al personal de los Servicios de Medicina Preventiva. Al personal de la Sección de Epidemiología del Centro de Salud Pública de Castellón, especialmente a la enfermera Noemí Meseguer, responsable de la buena calidad de la información epidemiológica de la ENI.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

---

1. Drijkoningen JJC, Rohde GGU. Pneumococcal infection in adults: burden of disease. Clin Microbiol Infect. 2014;20 Suppl 5:45-51.
2. Örtqvist Å, Hedlund J, Kalin M. Streptococcus pneumoniae: Epidemiology, Risk Factors, and Clinical Features. Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine. 2005;26(06):563-74.
3. Ludwig E, Bonanni P, Rohde G, Sayiner A, Torres A. The remaining challenges of pneumococcal disease in adults. European Respiratory Review. 2012;21(123):57-65.
4. Servicio de Vigilancia y Control Epidemiológico. Informe enfermedad neumocócica invasora. Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública. Valencia, 2017.
5. Servicio de Vigilancia y Control Epidemiológico. Enfermedad invasora por Streptococcus pneumoniae: Protocolo para la vigilancia Comunitat valenciana. Protocolos E.D.O. Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública. Valencia, 2015.
6. European Centre for Disease Prevention and Control. Invasive pneumococcal disease - Annual epidemiological Report for 2016. [consultado 1 de febrero de 2019]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/survreports/spneu15.html>
7. Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. Thorax. 2012;67(1):71-9.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Active Bacterial Core Surveillance (ABCs) report: Emerging Infections Pro-gram Network. Streptococcus pneumoniae, 2015 [consultado 1 de febrero de 2019]. CDC; 2016. Disponible en: <https://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/survreports/spneu15.html>
9. Lynch J, Zhan G. Streptococcus pneumoniae: Epidemiology, Risk Factors, and Strategies for Prevention. Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine. 2009;30(02):189-209.

10. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization– WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2007;82: 93–104
11. Ciancotti Oliver LR, Huertas Zarco I, Pérez E, Carmona Martí E, Carbó Malonda R, Gil Bru A, et al. Enfermedad neumocócica invasiva en la Comunitat Valenciana. Seis años de vigilancia (2007-2012). *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2015;33(3):149-55.
12. Domínguez-Alegría AR, Pintado V, Barbolla I. Tratamiento y prevención de la enfermedad neumocócica invasiva. *Revista Clínica Española*. 2018;218(5):244-52.
13. Lynch JP, Zhanel GG. *Streptococcus pneumoniae*: epidemiology and risk factors, evolution of antimicrobial resistance, and impact of vaccines: *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2010;1.
14. Càmara J, Marimón JM, Cercenado E, Larrosa N, Quesada MD, Fontanals D, et al. Decrease of invasive pneumococcal disease (IPD) in adults after introduction of pneumococcal 13-valent conjugate vaccine in Spain. *PLoS One*. 2017;12(4)
15. Ardanuy C, Tubau F, Pallares R, Calatayud L, Domínguez MA, Rolo D, et al. Epidemiology of Invasive Pneumococcal Disease among Adult Patients in Barcelona Before and After Pediatric 7-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Introduction, 1997–2007. *Clinical Infectious Diseases*. 2009;48(1):57-64.
16. González-Ramo F, Picazo JJ, García Rojas A, Labrador Horrillo M, Barrios V, Magros MC, et al. Consenso sobre la vacunación anti-neumocócica en el adulto por riesgo de edad y patología de base: Actualización 2017. *Rev Esp Quimioter*. 2017;30(2): 142-168
17. Backhaus E, Berg S, Andersson R, Ockborn G, Malmström P, Dahl M, et al. Epidemiology of invasive pneumococcal infections: manifestations, incidence and case fatality rate correlated to age, gender and risk factors. *BMC Infectious Diseases*. 2016;16(1).
18. Nuorti JP, Butler JC, Farley MM, Harrison LH, McGeer A, Kolczack MS, et al. Cigarette Smoking and Invasive Pneumococcal Disease. *The New England Journal of Medicine*. 2000;9.

19. Van Hoek AJ, Andrews N, Waight PA, Stowe J, Gates P, George R, et al. The effect of underlying clinical conditions on the risk of developing invasive pneumococcal disease in England. *Journal of Infection*. 2012;65(1):17-24.

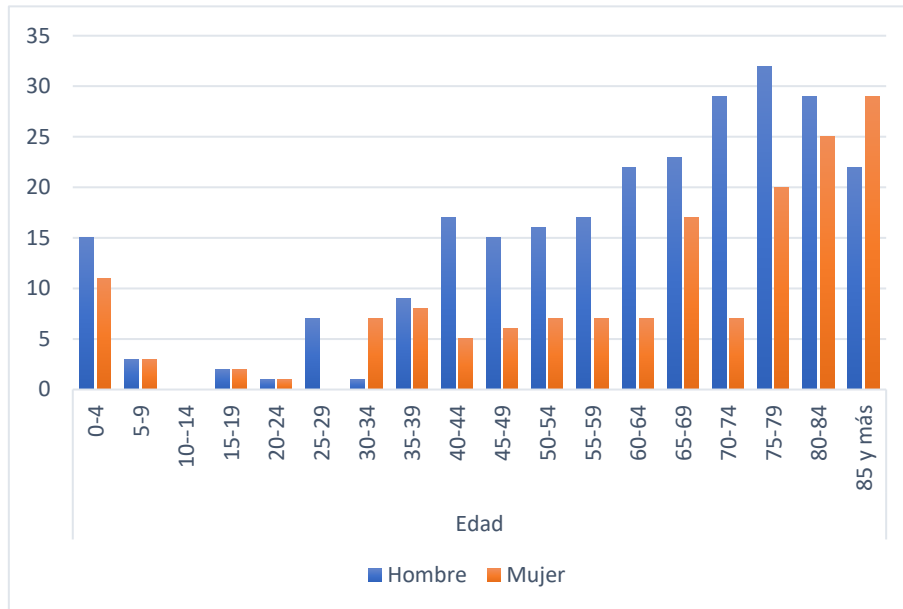
## 10.TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1: características de los casos por diversas variables principales y sexo

		Total (422)		Hombre		Mujer		Ratio H/M	Valor P
		n	%	n	%	n	%		
<b>Total</b>		422		260	61,61%	162	38,38%	1,60	
<b>Departamento</b>	<b>Departamento 2</b>	287	68%	174	60,6%	113	39,4%	1,54	0,592
	<b>Departamento 3</b>	135	32%	86	63,7%	49	36,3%	1,76	
<b>Media de edad (años)</b>		61,11		60,27		62,47			0,376
<b>Trimestre del año</b>	<b>1</b>	174	41,2%	103	39,6%	71	43,8%	1,45	0,101
	<b>2</b>	108	25,6%	61	23,5%	47	29,0%	1,30	
	<b>3</b>	36	8,5%	28	10,8%	8	4,9%	3,50	
	<b>4</b>	104	24,6%	68	26,2%	36	22,2%	1,89	
<b>Edad en estratos</b>	<b>0-4</b>	26	6,2%	15	5,8%	11	6,8%	1,36	
	<b>5-9</b>	6	1,4%	3	1,2%	3	1,9%	1,00	
	<b>10--14</b>	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0,00	
	<b>15-19</b>	4	,9%	2	0,8%	2	1,2%	1,00	
	<b>20-24</b>	2	,5%	1	0,4%	1	,6%	1,00	
	<b>25-29</b>	7	1,7%	7	2,7%	0	0,0%		
	<b>30-34</b>	8	1,9%	1	,4%	7	4,3%	0,14	
	<b>35-39</b>	17	4,0%	9	3,5%	8	4,9%	1,13	
	<b>40-44</b>	22	5,2%	17	6,5%	5	3,1%	3,40	
	<b>45-49</b>	21	5,0%	15	5,8%	6	3,7%	2,50	
	<b>50-54</b>	23	5,5%	16	6,2%	7	4,3%	2,29	
	<b>55-59</b>	24	5,7%	17	6,5%	7	4,3%	2,43	
	<b>60-64</b>	29	6,9%	22	8,5%	7	4,3%	3,14	
	<b>65-69</b>	40	9,5%	23	8,8%	17	10,5%	1,35	
	<b>70-74</b>	36	8,5%	29	11,2%	7	4,3%	4,14	
	<b>75-79</b>	52	12,3%	32	12,3%	20	12,3%	1,60	
<b>80-84</b>	54	12,8%	29	11,2%	25	15,4%	1,16		
<b>85 y más</b>	51	12,1%	22	8,5%	29	17,9%	0,76		
<b>Hospitalización</b>	<b>No</b>	25	5,9%	20	7,7%	5	3,1%	4,00	0,057
	<b>Sí</b>	397	94,1%	240	92,3%	157	96,9%	1,53	
<b>Vacuna</b>	<b>No</b>	367	87,0%	232	89,2%	135	83,3%	1,72	0,196
	<b>Sí</b>	50	11,8%	25	9,6%	25	15,4%	1,00	
	<b>Desconocido</b>	5	1,2%	3	1,2%	2	1,2%	1,50	
<b>Forma clínica</b>	<b>Neumonía</b>	212	50,2%	132	50,8%	80	49,4%	1,65	0,417
	<b>Sepsis</b>	106	25,1%	69	26,5%	37	22,8%	1,86	
	<b>Meningitis</b>	76	18,0%	41	15,8%	35	21,6%	1,17	
	<b>Bacteriemia oculta</b>	10	2,4%	7	2,7%	3	1,9%	2,33	
	<b>Empiema Pleural</b>	10	2,4%	5	1,9%	5	3,1%	1,00	
	<b>Artritis</b>	4	0,9%	4	1,5%	0	0,0%		
	<b>Peritonitis</b>	4	0,9%	2	0,8%	2	1,2%	1,00	
<b>Defunción</b>	<b>No</b>	338	80,1	205	78,8%	133	82,1%	1,54	0,416
	<b>Sí</b>	84	19,90%	55	21,20%	29	17,90%	1,90	

**Figura 1: Distribución de casos por sexo y edad y forma clínica**

**1a) Distribución de casos por edad y sexo**



**1b) Distribución de casos por forma clínica y sexo**

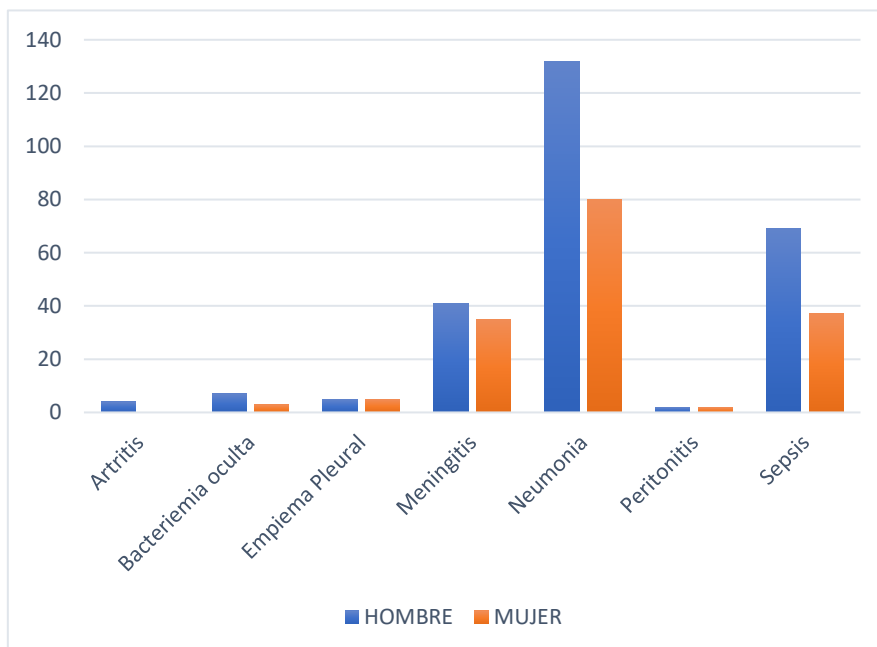
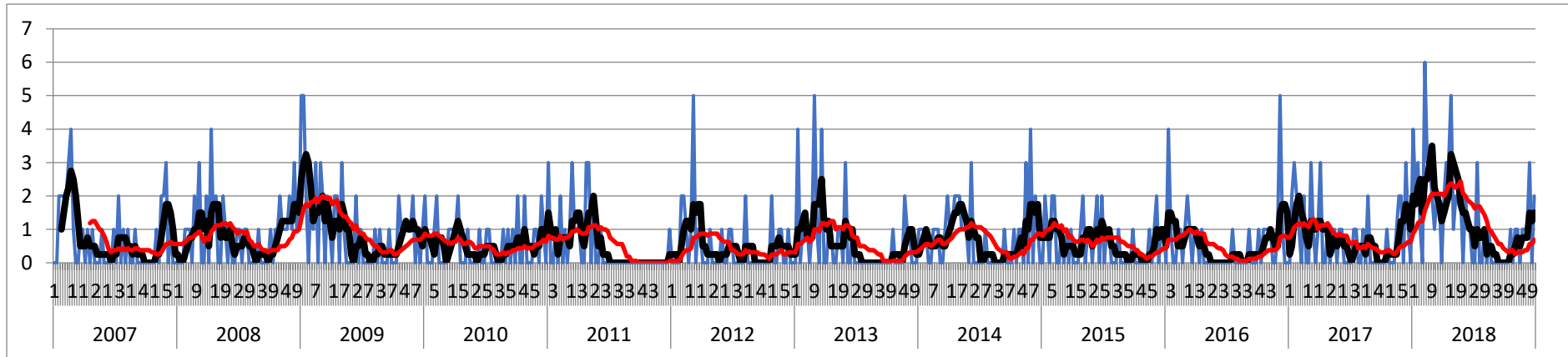


Figura 2: Serie temporal

2a) Casos semanales acumulados y media móvil de 4 semanas (negro) y de 16 semanas (rojo)



2b) Casos trimestrales acumulados

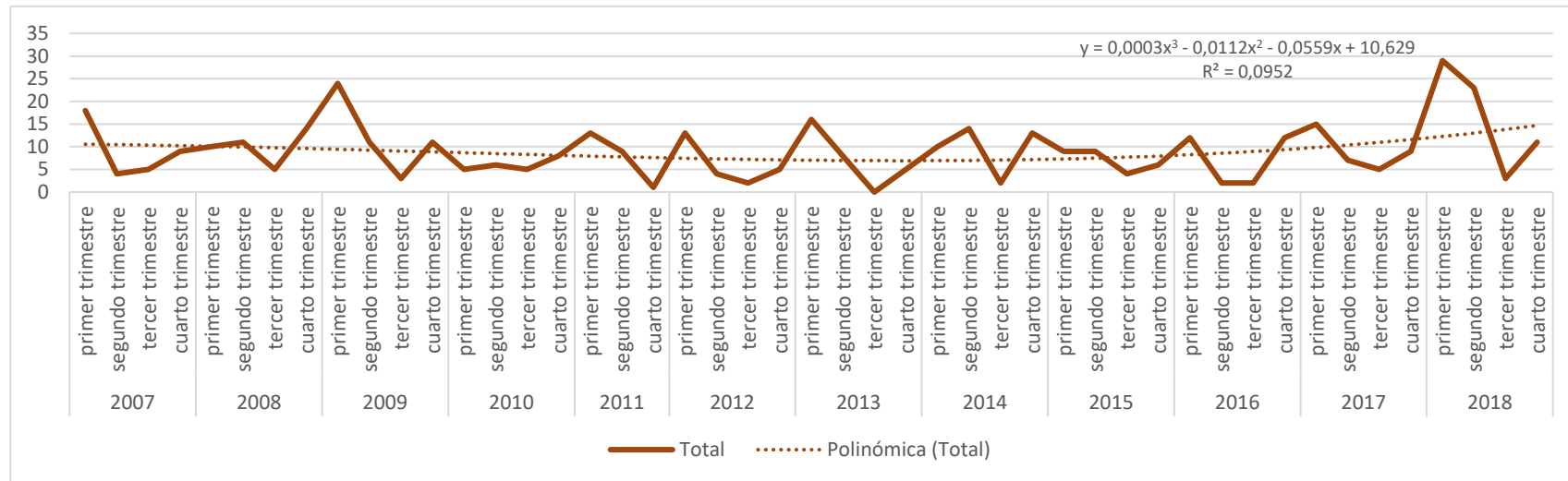
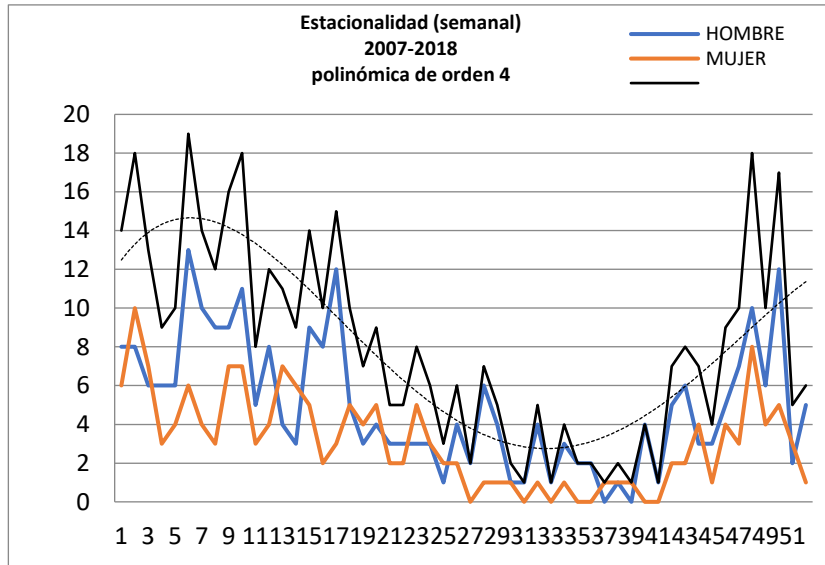


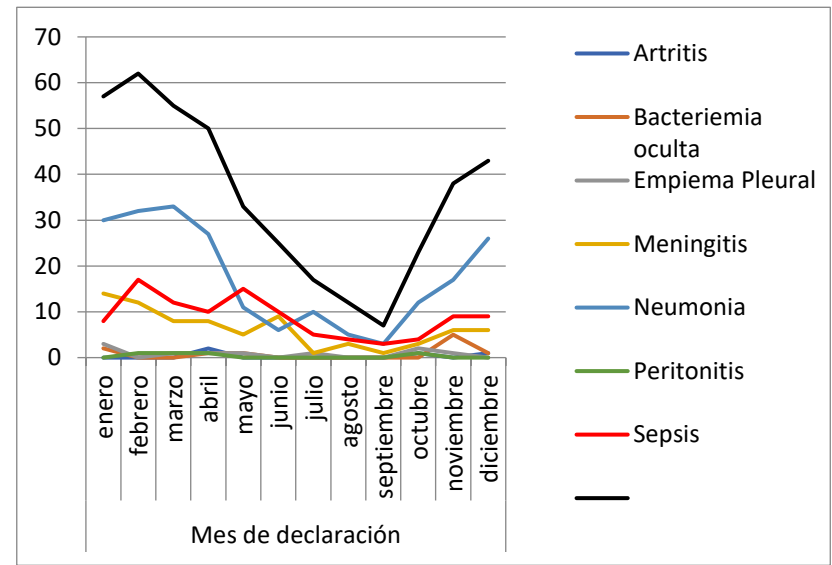


Figura 3: Análisis temporal, estacionalidad y casos acumulados por año y forma clínica

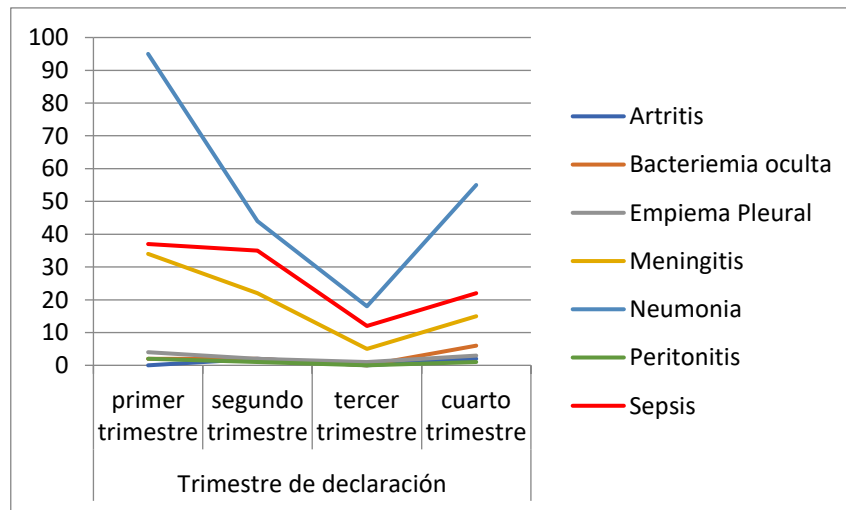
3a) Casos semanales acumulados



3b) Casos mensuales acumulados por formas clínicas



3c) Estacionalidad trimestral por formas clínicas



3d) Casos acumulados por año y forma clínica

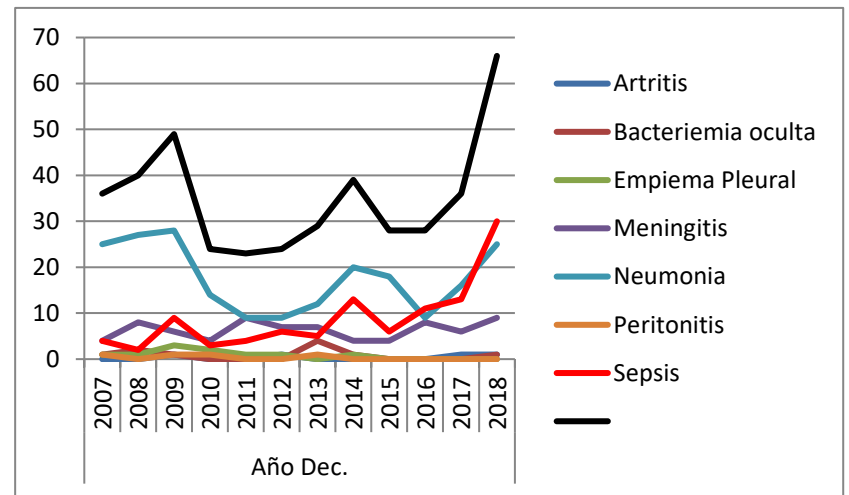


Tabla 2: Casos y tasas de incidencia por 100000 persona- año en función de los Departamentos de Salud por sexo. Incluye RR e IC 95%. Período 2007-20018

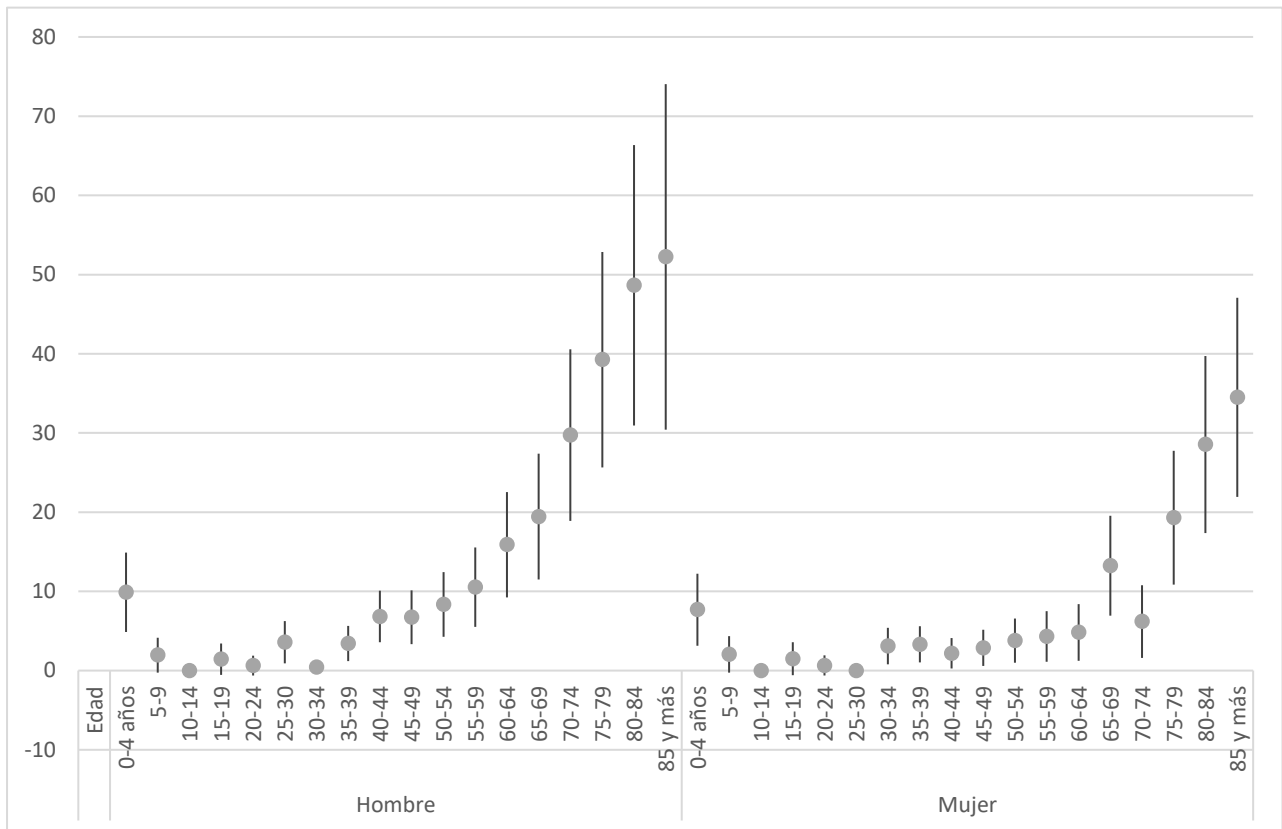
2a) Tasas y RR de Hombres y mujeres

	D2y3				D2				D3			
	T	H	M	RR (H/M)	T	H	M	RR (H/M)	T	H	M	RR (H/M)
<b>Casos</b>	422	260	162	<b>1,61</b>	268	161	107	<b>1,57</b>	154	99	55	<b>1,80</b>
<b>Población (personas-año)</b>	5.627.247	2.807.626	2.819.621		3.393.432	1.689.877	1.703.555		2.233.815	1.117.749	1.116.066	
<b>Tasa x 100,000 casos p-a</b>	7,5	9,3	5,7		7,9	9,5	6,3		6,9	8,9	4,9	
<b>Límite inferior</b>	6,8	8,1	4,9		7,0	8,1	5,1		5,8	7,1	3,6	
<b>Límite superior</b>	8,2	10,4	6,6		8,8	11,0	7,5		8,0	10,6	6,2	
<b>IC95%</b>	<b>1,32-1,97</b>				<b>1,18-1,96</b>				<b>1,28-2,55</b>			
<b>Valor P</b>	<b>&lt;0,001</b>			<b>&lt;0,001</b>			<b>&lt;0,001</b>					

2b) RR de los Departamentos de Salud

	RR (D2/D3)		
	T	H	M
	1,15	1,08	1,27
<b>IC 95%</b>	0,99-1,41	0,83-1,40	0,91-1,80
<b>Valor P</b>	0,178	0,570	0,142

**Figura 4: Tasas de incidencia x 100000 personas- año con IC 95% por grupos de edad y sexo. Departamentos 2 y 3 agrupados. Periodo 2007-2018**



## 11. ANEXOS

### Recomendaciones y pautas de administración de las vacunas antineumocócicas en la Comunidad Valenciana <sup>[5]</sup>

#### **Posología y vía de administración:**

##### **A.- Vacuna de polisacáridos capsulares (VNP23)**

Incluye 23 serotipos: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F y 33F. Está indicada en personas mayores de 2 años con alto riesgo de padecer enfermedad neumocócica invasora.

En la Comunitat Valenciana se incluye en el Programa de Vacunación en el adulto aprobado por la Orden de 13 de abril de 2005 de la Conselleria de Sanitat de la Comunitat Valenciana.

a) Las vacunas VNP23 se administran por vía subcutánea o intramuscular en el deltoides (adultos) o en la cara antero lateral externa del muslo (niños) a partir de los 2 años.

b) La vacunación comprende:

- Una primera dosis de vacuna en los siguientes grupos de riesgo:
  - Inmunodeprimidos
  - Personas con asplenia anatómica o funcional
  - Personas inmunocompetentes con otras patologías de base
  - Personas a partir de cierta edad y/o institucionalizadas
- En los pacientes con estados de inmunodepresión, se revacuna una sola vez cuando han transcurrido 5 años (3 años en el caso de niños menores de 10 años).
- En las personas de 65 o más años de edad, sólo se recomienda revacunar si han transcurrido más de 5 años desde la vacunación y si ésta tuvo lugar antes de los 65 años de edad.
- En la mayoría de las enfermedades crónicas se vacuna una sola vez.

##### **B.- Vacuna conjugada tridecaivalente (VNC13)**

Incluye los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F. Autorizada por la EMA en diciembre de 2009. Está indicada en la inmunización activa frente a enfermedad invasora, neumonía y otitis media causada por *S. Pneumoniae* en niños a partir de 6 semanas y hasta los 17 años de edad y para la inmunización para la prevención de la enfermedad invasora y la neumonía causada por *Streptococcus pneumoniae* en adultos de  $\geq 18$  años y personas de edad avanzada.

La vacuna frente al neumococo se incluye en el calendario de vacunación sistemática infantil de la Comunitat Valenciana aprobada por el Orden de 1 de abril de 2015 de la Conselleria de Sanitat y se recomienda a todos los niños nacidos a partir del 1 de enero de 2015.

La vacuna debe ser administrada por vía intramuscular. Las zonas preferidas son la cara anterolateral del muslo (vasto lateral) en lactantes o el músculo deltoides en la parte superior del brazo en niños.

**Lactantes de 6 semanas a 6 meses de edad:** La serie primaria es de 3 dosis de 0,5 ml, la primera dosis habitualmente a los 2 meses de edad y con un intervalo de al menos 1 mes entre dosis. Se recomienda una cuarta dosis (refuerzo) entre los 11 y los 15 meses de edad. Si se administra como parte de un programa de vacunación sistemático puede administrarse una serie de tres dosis de 0,5 ml cada una. La primera dosis puede administrarse desde los 2 meses de edad, con una segunda dosis 2 meses después. Se recomienda administrar la tercera dosis (refuerzo) entre los 11 y los 15 meses de edad.

• **Niños previamente No vacunados:**

**Lactantes y niños de 7 a 11 meses de edad:** Dos dosis de 0,5 ml con un intervalo de al menos 1 mes entre dosis. Se recomienda una tercera dosis en el segundo año de vida.

**Niños de 12 a 23 meses de edad:** Dos dosis, con un intervalo de al menos 2 meses entre dosis.

**Niños de 2 a 17 años:** Una dosis única.

**C.- Vacuna de polisacáridos capsulares (VNP23) y/o Vacuna Conjugada (VNC13).**

En los niños de alto riesgo mayores de 5 años, se recomienda realizar la vacunación neumocócica con pautas mixtas, mediante la vacuna antineumocócica conjugada trecevalente (VNC13) y la VNP23.

*Resumen de recomendaciones de vacunación según grupo de riesgo con pautas mixtas*

<b>Grupos de riesgo</b>	<b>Pauta recomendada</b>	<b>Intervalo entre vacunas</b>
<b>INMUNODEPRIMIDOS</b>		
Inmunodeficiencias humorales o celulares, deficiencias del complemento y trastornos de la fagocitosis	VNC13 + VNP23**	Al menos 8 semanas
Leucemia, linfoma, mieloma múltiple, enfermedad de Hodgkin	VNC13 + VNP23**	Al menos 8 semanas
Otras neoplasias	VNC13 + VNP23**	Al menos 8 semanas
Infección por VIH	VNC13 + VNP23**	Al menos 8 semanas
Insuficiencia renal crónica y síndrome nefrótico	VNC13 + VNP23**	Al menos 8 semanas
Tratamiento inmunosupresor <sup>^</sup>	VNC13 + VNP23**	Al menos 8 semanas
Trasplante de progenitores hematopoyéticos	3d VNC13 + VNP23**	24 meses
Trasplante de órgano sólido	VNC13 + VNP23**	Al menos 8 semanas
Asplenia anatómica o funcional	VNC13 + VNP23**	Al menos 8 semanas

### PERSONAS INMUNOCOMPETENTES CON LAS SIGUIENTES PATOLOGÍAS

Fístula de líquido cefalorraquídeo	VNC13 + VNP23	Al menos 8 semanas
Portadores de implante coclear	VNC13 + VNP23	Al menos 8 semanas
Antecedentes de ENI confirmada	VNC13 + VNP23	Al menos 8 semanas
Cirrosis hepática	VNC13 + VNP23	Al menos 8 semanas
Enfermedad cardiovascular crónica	VNP23&	
Enfermedad pulmonar crónica	VNP23&	
Diabetes mellitus	VNP23&	
Hepatopatía crónica	VNP23&	
Alcoholismo	VNP23&	
	VNP23	

### Personas $\geq 65$ años de edad

\*\* revacunación con VNP23 al menos 5 años después.

^ incluye tratamientos con esteroides a dosis inmunosupresoras o con agentes biológicos.

& revacunación con VNP23 a partir de los 65 años, siempre que hayan transcurrido más de 5 años desde la dosis anterior

Cuando un paciente vaya a ser sometido a una esplenectomía o a un tratamiento inmunosupresor programados, debe recibir la VNP23 6 u 8 semanas (al menos dos semanas) antes de los mismos. Si esta actuación no fuera posible, como sucede en las esplenectomías de urgencia, es recomendable llevar a cabo la vacunación dentro del hospital, tan pronto como el paciente se haya recuperado de la operación.

Si la vacunación no se realiza antes de la administración de la quimioterapia o radioterapia, se esperarán 6 meses después de finalizado el tratamiento para llevarla a cabo.

### Otras Consideraciones a tener en cuenta:

- La interrupción del ciclo de vacunaciones no implica volver a empezar la vacunación, es decir, la dosis puesta con un intervalo mínimo adecuado y correctamente documentada será considerada válida.
- No se han realizado estudios que avalen la intercambiabilidad de VNC10 con VNC13. Por lo que a la hora de completar un esquema de vacunación iniciado con VNC10 con la vacuna VNC13 se debe tener en cuenta que no hay evidencia científica para esta pauta. Sin embargo, tampoco existe una razón teórica que sugiera que la vacunación previa con una vacuna conjugada con una proteína transportadora diferente, pueda suponer interferencia con la respuesta a otra vacuna conjugada.

**Reacciones adversas:**

Ambas vacunas (VNP23 y VNC1V) son vacunas seguras.

Aproximadamente un 50% de los vacunados presentan reacciones locales leves como dolor, eritema y tumefacción en el lugar donde se ha inyectado la vacuna. Menos frecuentes son algunas reacciones sistémicas como fiebre y mialgias o reacciones locales más intensas como induración.

**Precauciones y contraindicaciones:**

Las contraindicaciones son las generales de las vacunas inactivadas:

Enfermedad febril aguda.

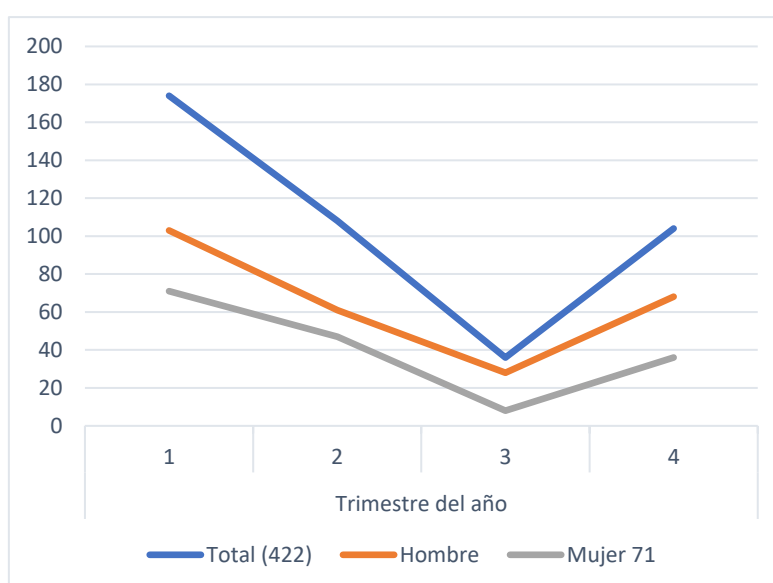
Hipersensibilidad a los componentes de la vacuna.

Reacciones graves locales o generales tras una vacunación previa.

**Tabla complementaria 1: Letalidad según diferentes formas clínicas**

		Artritis	Bacteriemia oculta	Empiema Pleural	Meningitis	Neumonía	Peritonitis	Sepsis	Total	
<b>Exitus</b>	no	n	3	8	5	59	187	3	73	338
		%	75,00%	80,00%	50,00%	77,60%	88,20%	75,00%	68,90%	80,10%
	sí	n	1	2	5	17	25	1	33	84
		%	25,00%	20,00%	50,00%	22,40%	11,80%	25,00%	31,10%	19,90%
<b>Total</b>	n	4	10	10	76	<b>212</b>	4	<b>106</b>	422	
	%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	

**Figura complementaria 1: Casos trimestrales acumulados por sexo**





**Tabla complementaria 2: Poblaciones en persona-año de ambos departamentos, estratificadas por edad y por sexo**

Poblaciones persona- año D2 y D3						
Edad	Hombres			Mujeres		
	D2	D3	D2+D3	D2	D3	D2+D3
<b>0-4 años</b>	89988,5	61829,5	151.818	84549	58419,5	142968,5
<b>5-9</b>	90527,5	63129,5	153.657	87236,5	59873	147109,5
<b>10-14</b>	83846	58321	142.167	80502	55337	135839
<b>15-19</b>	83163,5	57007	140.171	79945,5	53668	133613,5
<b>20-24</b>	95298	63012	158.310	93365	61142,5	154507,5
<b>25-30</b>	117678	76940	194.618	115177,5	74219	189396,5
<b>30-34</b>	146324,5	95419,5	241.744	136934	89316,5	226250,5
<b>35-39</b>	160017	103212	263.229	147007	94544,5	241551,5
<b>40-44</b>	151280,5	97586	248.867	139801,5	89018	228819,5
<b>45-49</b>	134649	88189	222.838	127542	82055	209597
<b>50-54</b>	115398	76099,5	191.498	112320,5	72899	185219,5
<b>55-59</b>	97306,5	63887	161.194	99058,5	63817	162875,5
<b>60-64</b>	84054	54370,5	138.425	88746,5	56536,5	145283
<b>65-69</b>	71649,5	46673	118.323	78078,5	50333	128411,5
<b>70-74</b>	58933,5	38601	97.535	68091,5	44859	112950,5
<b>75-79</b>	48730,5	32772,5	81.503	61623	41966,5	103589,5
<b>80-84</b>	35260,5	24345,5	59.606	52451	35147,5	87598,5
<b>85 y más</b>	25771,5	16354	42.126	51125,5	32914,5	84040
<b>Total</b>	1689876,5	1117748,5	2.807.625	1703555	1116066	2819621

**Tabla complementaria 3: Cálculo de tasas de ambos Departamentos de Salud en conjunto, estratificadas por rango de edad y por sexo**

	Hombres			Mujeres			Total		
	Población D2+D3	Casos D2+D3	Tasas x 100000 p-a	Población D2+D3	Casos D2+D3	Tasas x 100000 p-a	Población D2+D3	Casos D2+D3	Tasas x 100000 p-a
<b>0-4 años</b>	151.818	15	9,88	142969	11	7,69	294786,5	26	8,82
<b>5-9</b>	153.657	3	1,95	147110	3	2,04	300766,5	6	1,99
<b>10-14</b>	142.167	0	0,00	135839	0	0,00	278006	0	0,00
<b>15-19</b>	140.171	2	1,43	133614	2	1,50	273784	4	1,46
<b>20-24</b>	158.310	1	0,63	154508	1	0,65	312817,5	2	0,64
<b>25-30</b>	194.618	7	3,60	189397	0	0,00	384014,5	7	1,82
<b>30-34</b>	241.744	1	0,41	226251	7	3,09	467994,5	8	1,71
<b>35-39</b>	263.229	9	3,42	241552	8	3,31	504780,5	17	3,37
<b>40-44</b>	248.867	17	6,83	228820	5	2,19	477686	22	4,61
<b>45-49</b>	222.838	15	6,73	209597	6	2,86	432435	21	4,86
<b>50-54</b>	191.498	16	8,36	185220	7	3,78	376717	23	6,11
<b>55-59</b>	161.194	17	10,55	162876	7	4,30	324069	24	7,41
<b>60-64</b>	138.425	22	15,89	145283	7	4,82	283707,5	29	10,22
<b>65-69</b>	118.323	23	19,44	128412	17	13,24	246734	40	16,21
<b>70-74</b>	97.535	29	29,73	112951	7	6,20	210485	36	17,10
<b>75-79</b>	81.503	32	39,26	103590	20	19,31	185092,5	52	28,09
<b>80-84</b>	59.606	29	48,65	87599	25	28,54	147204,5	54	36,68
<b>85 y más</b>	42.126	22	52,22	84040	29	34,51	126165,5	51	40,42
<b>Total</b>	2.807.625	260	9,26	2819621	162	5,75	5627246	422	7,50

**Tabla complementaria 4: Casos totales por año y sexo**

	<b>Hombre</b>	<b>Mujer</b>	<b>Total</b>
<b>2007</b>	26	10	36
<b>2008</b>	27	13	40
<b>2009</b>	28	21	49
<b>2010</b>	15	9	24
<b>2011</b>	9	14	23
<b>2012</b>	17	7	24
<b>2013</b>	17	12	29
<b>2014</b>	24	15	39
<b>2015</b>	16	12	28
<b>2016</b>	17	11	28
<b>2017</b>	23	13	36
<b>2018</b>	41	25	66
<b>Total</b>	260	162	422

Tabla complementaria 5: Serotipos. 325 serotipados de 422 casos

Serotipo	Hombre	Mujer	Total
1	13	7	20
3	30	17	47
4	4	0	4
6A	3	0	3
6B	0	1	1
6C	3	3	6
7	1	0	1
7A	1	1	2
7C	0	1	1
7F	11	10	21
8	17	5	22
9A	1	0	1
9A/V	1	1	2
9N	5	6	11
10	1	0	1
10A	2	3	5
11	2	0	2
11A	3	6	9
12	11	3	14
12F	1	0	1
14	11	11	22
15A	4	1	5
15B	5	0	5
15B/15C	0	1	1
15F	1	0	1
16	1	4	5
17	1	0	1
18A	2	0	2
18C	2	1	3
19	3	1	4
19A	12	12	24
19A/F	1	0	1
19C	1	0	1
19F	4	2	6
20	1	0	1
22	1	1	2
22F	7	3	10
23A	4	1	5
23B	6	3	9
23F	2	1	3
24 B/F	0	1	1
24A	1	0	1
24B/F	4	4	8
31	3	2	5
33F	8	2	10
33	0	1	1
34	1	0	1
35	0	1	1
35/42	1	0	1
35B	1	3	4
35F	2	2	4
38	3	0	3
<b>Total</b>			<b>325</b>

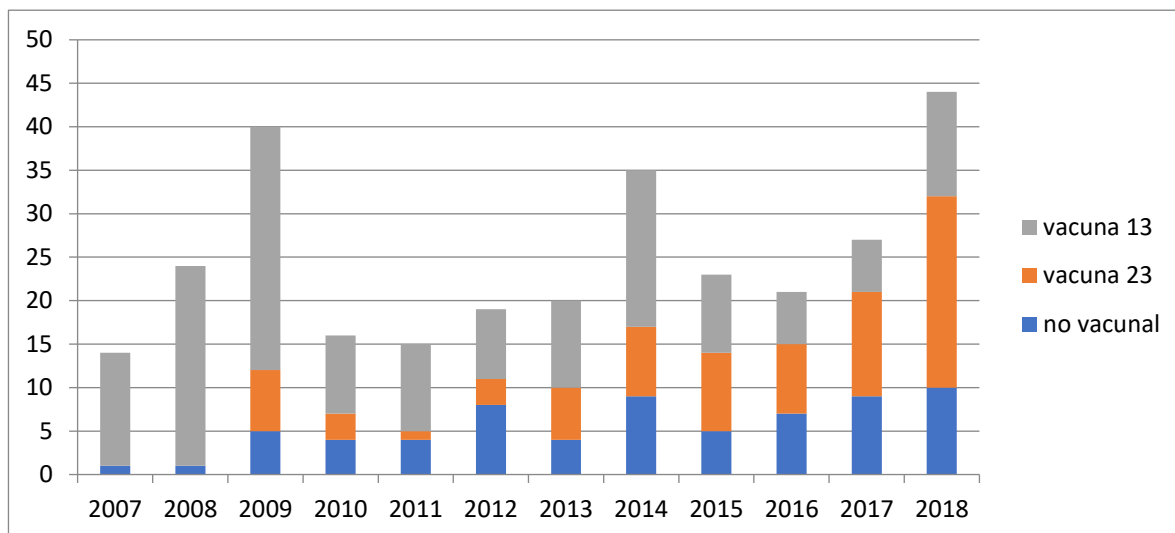
**Tabla complementaria 6: Casos que fueron serotipados agrupados por vacuna (algunos aislados no se han asignado a cepa vacunal debido a insuficiente información del serotipo o infecciones mixtas)**

	Serotipo vacunal			Total
	no vacunal	VPN23	VCN13	
2007	1	0	13	14
2008	1	0	23	24
2009	5	7	28	40
2010	4	3	9	16
2011	4	1	10	15
2012	8	3	8	19
2013	4	6	10	20
2014	9	8	18	35
2015	5	9	9	23
2016	7	8	6	21
2017	9	12	6	27
2018	10	22	12	44
<b>Total</b>	<b>67</b>	<b>79</b>	<b>152</b>	<b>298</b>

*\*Esta tabla clasifica los casos a los cuales se les realizó serotipado en tres grupos: serotipo no vacunal (no incluido en las vacunas VCN13 ni VPN23), serotipo incluido en la vacuna 23 y serotipo incluido en la vacuna 13. Se debe tener en cuenta que los serotipos que el SPSS no reconoció como vacunales, pero sí lo eran por errores de nomenclatura, se incluyen en la categoría no vacunal, por lo que esta clasificación no es del todo precisa.*

**Figura complementaria 2: Casos serotipados en números absolutos agrupados por vacuna**

**Figura 2a)** Representación en números absolutos de los casos serotipados fueron agrupados en años y representados en función de si estaban incluidos en la vacuna VCN13, VPN23 o fueron serotipos no vacunales.



**Figura 2b)** Representación en porcentajes de los casos serotipados fueron agrupados en años y representados en función de si estaban incluidos en la vacuna VCN13, VPN23 o fueron serotipos no vacunales.

