



**PREVALENCIA DE SEROTIPOS CAUSANTES DE ENFERMEDAD
NEUMOCÓCICA INVASIVA EN EL ÁREA DE TARRAGONA, 2006-2009:
COBERTURA DE SEROTIPOS PARA LAS DISTINTAS FORMULACIONES
DE VACUNA ANTINEUMOCÓCICA.**

Frederic Francesc Gómez Bertomeu

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. Access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

PREVALENCIA DE SEROTIPOS CAUSANTES DE ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA INVASIVA EN EL ÁREA DE TARRAGONA,
2006-2009: COBERTURA DE SEROTIPOS PARA LAS DISTINTAS FORMULACIONES DE VACUNA ANTINEUMOCÓCICA.

Frederic Francesc Gómez Bertomeu

Frederic Francesc Gómez Bertomeu

PREVALENCIA DE SEROTIPOS CAUSANTES DE
ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA INVASIVA EN EL
ÁREA DE TARRAGONA, 2006-2009: COBERTURA
DE SEROTIPOS PARA LAS DISTINTAS
FORMULACIONES DE VACUNA
ANTINEUMOCÓCICA

Tesis Doctoral

Dirigida por: Dr. Alejandro Hugo Rodríguez Oviedo

Co-directores: Dr. Ángel Vila Córcoles y Dra. Olga Ochoa Gondar

Departamento de Medicina y Cirugía



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

TARRAGONA 2016

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

PREVALENCIA DE SEROTIPOS CAUSANTES DE ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA INVASIVA EN EL ÁREA DE TARRAGONA,
2006-2009: COBERTURA DE SEROTIPOS PARA LAS DISTINTAS FORMULACIONES DE VACUNA ANTINEUMOCÓCICA.

Frederic Francesc Gómez Bertomeu



UNIVERSITAT
ROVIRA I VIRGILI

Departament de Medicina i Cirurgia
C/ Sant Llorenç, 21
43203 – Reus (Tarragona)
Telèfon: 977 759 305
Fax: 977 759 322

HACEMOS CONSTAR que este trabajo titulado **“Prevalencia de serotipos causantes de enfermedad neumocócica invasiva en el área de Tarragona, 2006-2009: Cobertura de serotipos para las distintas formulaciones de vacunas antineumocócicas”**, que presenta Frederic Francesc Gómez Bertomeu para la obtención del título de Doctor, ha estado realizado bajo nuestra dirección en el Departamento de Medicina y Cirugía de esta universidad.

Que la memoria presentada cumple a nuestro juicio los requerimientos formales y conceptuales necesarios para que sea tramitada su defensa pública y calificación por el tribunal correspondiente

Y para que conste, firmamos el presente en Tarragona a 14 de diciembre de 2015

El director de la tesis doctoral

Prof. Alejandro Hugo Rodríguez Oviedo

Los codirectores de la tesis doctoral

Dr. Ángel Vila Córcoles

Dra. Olga Ochoa Gondar

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

PREVALENCIA DE SEROTIPOS CAUSANTES DE ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA INVASIVA EN EL ÁREA DE TARRAGONA,
2006-2009: COBERTURA DE SEROTIPOS PARA LAS DISTINTAS FORMULACIONES DE VACUNA ANTINEUMOCÓCICA.

Frederic Francesc Gómez Bertomeu

**A Eva,
Dariel, Iria y Dania**

A mis padres y hermano

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

PREVALENCIA DE SEROTIPOS CAUSANTES DE ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA INVASIVA EN EL ÁREA DE TARRAGONA,
2006-2009: COBERTURA DE SEROTIPOS PARA LAS DISTINTAS FORMULACIONES DE VACUNA ANTINEUMOCÓCICA.

Frederic Francesc Gómez Bertomeu

agradecimientos

Me gustaría mencionar a todas aquellas personas que de una u otra manera, han contribuido en la realización de esta tesis doctoral:

A Ángel Vila y Olga Ochoa por haberme brindado la oportunidad de formar parte de su grupo de investigación en enfermedad neumocócica,

A los directores de tesis, Dr. Alejandro Rodríguez, Dr. Ángel Vila y Dra. Olga Ochoa por su inestimable ayuda en el diseño y redacción,

A todos los miembros de los laboratorios de los hospitales de referencia de este estudio, Hospital Universitari Joan XXIII y Hospital Santa Tecla, así como al personal del Laboratorio de Referencia de Neumococos (Majadahonda, Madrid) que realizó el serotipaje de las cepas.

A la Dirección del Servicio de Atención Primaria de Tarragona-Valls de l'Institut Català de la Salut por facilitar la investigación en Atención Primaria,

A mi hermano Edu por su ayuda en el montaje y diseño gráfico,

A mis padres y hermano que con su gran esfuerzo hicieron que fuese posible llegar hasta aquí,

A mi mujer Eva, por su paciencia, comprensión y esfuerzo. Este trabajo no hubiese sido posible realizarlo sin tú respaldo infinito.

A mis tres hijos, Dariel, Iria y Dania, nada sería igual sin vosotros,

Para finalizar, agradecer también a todos los pacientes incluidos en el estudio así como a los miembros del tribunal y evaluadores externos de la tesis.

Muchas gracias a todos.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

PREVALENCIA DE SEROTIPOS CAUSANTES DE ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA INVASIVA EN EL ÁREA DE TARRAGONA,
2006-2009: COBERTURA DE SEROTIPOS PARA LAS DISTINTAS FORMULACIONES DE VACUNA ANTINEUMOCÓCICA.

Frederic Francesc Gómez Bertomeu

I.LISTADO DE ABREVIATURAS	13
II.INTRODUCCIÓN	15
1. Epidemiología enfermedad neumocócica	
2. El patógeno: <i>Streptococcus pneumoniae</i>	
3. Abordaje terapéutico	
III. JUSTIFICACIÓN	23
IV.HIPÓTESIS	26
V.OBJETIVOS.....	29
1. Objetivo general	
2. Objetivos específicos	
VI. METODOLOGÍA.....	33
1. Diseño, emplazamiento y criterios de inclusión	
2. Estudios microbiológicos	
3. Pruebas estadísticas	
VII.RESULTADOS	38
1. Publicaciones generadas	
2. Artículos publicados	
2.1. Prevalencia de serotipos causantes de enfermedad neumocócica invasiva en el área de Tarragona, 2002-2009: cobertura de serotipos para las distintas formulaciones de vacuna antineumocócica	
2.2.Incidence of pneumococcal infections among children under 15 years in southern Catalonia throughout the heptavalent conjugate vaccine era, 2002-2009.	
2.3.Invasive pneumococcal disease in Catalanian elderly people, 2002-2009: Serotype coverage for different anti-pneumococcal vaccine formulations at the beginning of the new conjugate vaccine era.	
VIII.DISCUSIÓN	68
1. Publicaciones generadas	
2. Perspectivas de futuro	
IX. FORTALEZAS Y LIMITACIONES	81

INDICE

X. CONCLUSIONES.....	85
1. Conclusión general	
2. Conclusiones específicas	
XI. BIBLIOGRAFÍA.....	91

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

PREVALENCIA DE SEROTIPOS CAUSANTES DE ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA INVASIVA EN EL ÁREA DE TARRAGONA,
2006-2009: COBERTURA DE SEROTIPOS PARA LAS DISTINTAS FORMULACIONES DE VACUNA ANTINEUMOCÓCICA.

Frederic Francesc Gómez Bertomeu

I- LISTADO DE ABREVIATURAS

ABS: Área Básica de Salud

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

CEIC: Comité Ético de Investigaciones Clínicas

CIE-9: Clasificación Internacional de Enfermedades, 9ª revisión

CMBD: Conjunto Mínimo Básico de Datos

ENI: Enfermedad neumocócica invasiva

EMA: Agencia Europea del Medicamento

IC: Intervalo de confianza

IDIAP: Instituto de Investigación en Atención Primaria

OMS: Organización Mundial de la Salud

VNC: Vacuna neumocócica conjugada

VNC7: Vacuna neumocócica conjugada heptavalente

VNC10: Vacuna neumocócica conjugada decavalente

VNC13: Vacuna neumocócica conjugada trecevalente

VNP: Vacuna neumocócica polisacárida

VNP23: Vacuna neumocócica polisacárida tricosavalente

II- INTRODUCCIÓN

1. Epidemiología enfermedad neumocócica

Las infecciones causadas por *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) son un importante problema de salud en todo el mundo. Según una estimación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2002, cada año se producen alrededor de 1,6 millones de casos de infecciones neumocócicas mortales en el mundo, la mayoría en menores de un año y personas de edad avanzada (OMS 2008). En el año 2008 de los 8,8 millones de muertes que se calcula se produjeron en el mundo en niños menores de 5 años, la OMS estimó que unas 476.000 (333.000 a 529.000) fueron causadas por infecciones neumocócicas (OMS 2012). En Europa, antes de la vacunación generalizada con la vacuna neumocócica heptavalente (VNC7), la incidencia anual media de enfermedad neumocócica invasiva (ENI) en niños menores de 2 años era de 44,4 casos por 100.000 personas/año con una tasa de letalidad media del 3,5% (Isaacman 2010). En personas de edad avanzada la incidencia se encuentra alrededor de 50-60 casos por 100.000 personas/año y se estima que entre un 30-50% de los casos de neumonía extra hospitalaria del adulto que requieren hospitalización están causados por *S. pneumoniae*. (OMS 2012). Es obvio que la susceptibilidad a la infección neumocócica varía con la edad, siendo más alta entre los niños y personas de edad avanzada (Ortqvist 2003), pero también son factores importantes para la adquisición de la enfermedad, la zona geográfica, la raza, el estatus económico, el lugar de infección así como las condiciones basales de salud (Hausdorff 2001).

2. El patógeno: *Streptococcus pneumoniae*

S. pneumoniae es un microorganismo capsulado cuyo principal reservorio es la nasofaringe humana. Esta colonización varía con la edad encontrándose en un 30-40% de los niños menores de 5 años, para ir disminuyendo progresivamente hasta aproximadamente un 10% en los adultos (Ekdahl 1997). Una vez esta colonización se ha producido, la infección puede producirse si el microorganismo llega a estructuras de la vía respiratoria donde es más difícil de eliminar, como los bronquios o senos nasales, pero en otras ocasiones se comporta como un organismo invasivo penetrando los tejidos y llegando al

II- INTRODUCCIÓN

sistema circulatorio (Gillespie 2000). *S. pneumoniae* posee una gran variedad de factores de virulencia que contribuyen por una parte a la capacidad de invasión de los tejidos infectados como por otra, a la evasión y/o supresión de las defensas del huésped (Tabla 1 - Figura 1).

Factor	Actividad
Cápsula polisacárida	Antifagocítico, evita opsonización, baja inmunogenicidad
Pared celular	Efecto antiinflamatorio
Neumolisina (<i>gen ply</i>)	Efecto citolítico y citotóxico, proinflamatorio
PspA, PspC	Inactivación complemento, molécula adhesión
Zinc metaloproteasas	Escinde secreción IgA
Hialuronidasa	Potencia efecto neumolisina y peróxido hidrógeno
Fosforilcolina	Molécula de adhesión
Peróxido de hidrógeno	Daño pulmonar
LytA (autolisina)	Liberación neumolisina y productos pared celular

Tabla 1: Factores de virulencia de *S. pneumoniae* (adaptado de Anderson 2011)

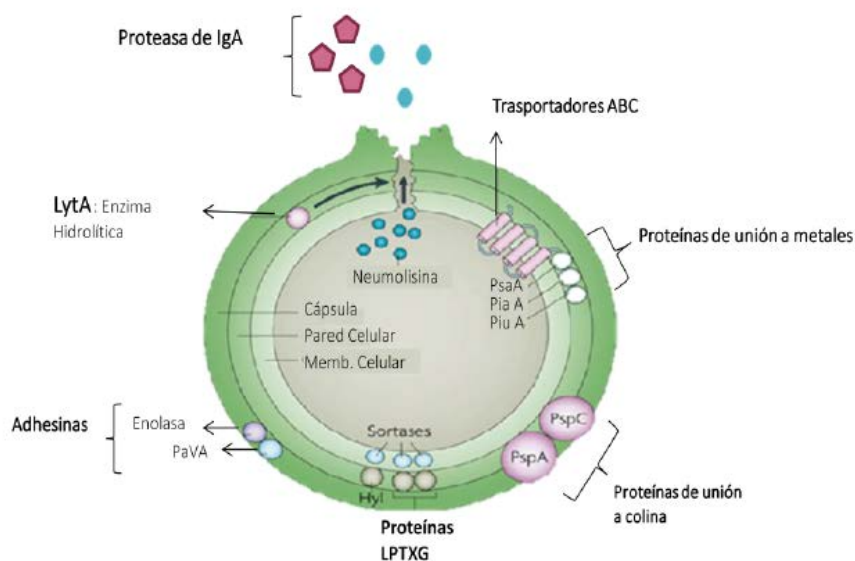


Figura 1: Esquema distribución factores de virulencia de *S. pneumoniae* (Kadioglu 2008)

Esta capacidad antifagocítica se debe principalmente a la cápsula polisacárida, principal factor de virulencia que, en función de los polisacáridos que la conforman y la respuesta antigénica que originan, se han descrito hasta 94 serotipos diferentes (Calix 2012), aunque solo unos 15 a 20 causan la mayoría de las infecciones neumocócicas en el mundo. La pertenencia a un serotipo u otro determinado hace que haya neumococos con mayor propensión a colonizar la nasofaringe y menor propensión a producir enfermedad invasiva,

mientras que otros tienen una mayor capacidad de invasión y raramente se encuentran colonizando como los serotipos 1, 5 y 7F (Brueggemann 2003). Además este perfil de invasividad también se correlaciona con el tipo de pacientes a los que afectan, así los más invasivos afectan a personas jóvenes sanas, mientras que los serotipos con menor potencial invasor afectan a personas de edad avanzada y con mayor frecuencia de comorbilidades (Hausdorff 2000).

3. Abordaje terapéutico:

La enfermedad neumocócica puede abordarse desde dos frentes: inmunización activa y antibioterapia específica. La antibioterapia específica no ha logrado ser totalmente satisfactoria porque no se ha conseguido disminuir la mortalidad en los 3 primeros días de enfermedad (Lynch 2010), y además la emergencia de serotipos resistentes a múltiples antibióticos de uso habitual tras la introducción en el año 2000 de la primera vacuna conjugada, han aumentado considerablemente en la última década (Liñares 2010). Sirva como ejemplo que a pesar del uso adecuado de los antibióticos, la mortalidad global de la neumonía neumocócica comunitaria está cerca del 10%, siendo del 30-40% en la población de edad avanzada con ENI, llegando incluso al 50% en el caso de pacientes mayores de 64 años ingresados en una unidad de cuidados intensivos (Casas Maldonado 2014).

En cuanto a la vacunación, la existencia de más de 90 serotipos distintos, la diversidad geográfica así como las distintas características epidemiológicas que presentan algunos de ellos, ha complicado mucho la obtención de una vacuna plenamente eficaz (Hausdorff 2005). Actualmente se dispone de dos tipos de vacunas antineumocócicas, las polisacáridas, cuyo único representante es la vacuna neumocócica polisacárida tricosavalente (VNP23) y las conjugadas, de las que se disponen tres presentaciones diferentes, la vacuna neumocócica conjugada heptavalente (VNC7), la vacuna neumocócica conjugada decavalente (VNC10) y la vacuna neumocócica conjugada trecevalente (VNC13). La VNP23, está compuesta por el polisacárido capsular purificado de 23 serotipos diferentes de neumococo sin ningún adyuvante

II- INTRODUCCIÓN

asociado. Estos polisacáridos neumocócicos son antígenos independientes de los linfocitos T y, por lo tanto, son poco inmunógenos en los niños menores de 2 años y no generan memoria inmunitaria, por lo que esta vacuna fue recomendada solamente para los adultos de edad avanzada y/o alto riesgo (Fedson 2003).

Las vacunas antineumocócicas conjugadas (Figura 2) como bien indica su nombre, están basadas en el acoplamiento químico de polisacáridos de *S. pneumoniae* a una proteína transportadora inmunógena, como la proteína D de *Haemophilus influenzae* o el toxoide tetánico o diftérico. De esta forma se potencia la respuesta de anticuerpos, se induce la memoria inmunitaria al activar los linfocitos T (OMS 2012), y se favorece la producción de anticuerpos IgA en las mucosas que reducen la colonización de serotipos vacunales generando una inmunidad de grupo al reducir las oportunidades de transmisión (Picazo 2013). Además se les añade como adyuvante el fosfato de aluminio que se piensa que promueve la captación de antígeno y activa el sistema innato en el lugar de la administración (Lambrecht 2009).

7-valent	Carrier: CRM ₁₉₇	4	6B	9V	14	18C	19F	23F						
10-valent	H. influenzae Protein D, Tetanus and Diphtheria Toxoid.	4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	5	7F			
13-valent	Carrier: CRM ₁₉₇	4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	5	7F	3	6A	19A

CRM 197: proteína transportadora diftérica atóxica

Figura 2: Serotipos incluidos en las diferentes vacuna neumocócicas conjugadas junto con las diferentes proteínas conjugadas (Isaacman 2010).

La VNP23 fue autorizada en el año 1983 y fue recomendada para adultos de alto riesgo y personas de edad avanzada (Fedson 2003) pero no fue hasta el mes de octubre de 1999, cuando empezó en Cataluña un programa de vacunación financiado con fondos públicos para este grupo de población. En el

II- INTRODUCCIÓN

área de estudio, en la población anciana en general, la cobertura vacunal aumentó rápidamente hasta un 44% en el año 2001 (Vila Córcoles 2006) pero desde entonces dicha cobertura se fue incrementado más lentamente, alcanzando un 60% aproximadamente en el año 2009 (datos no publicados). La eficacia de la VNP23 sigue siendo un tema muy controvertido, así en el informe de posicionamiento de la OMS en relación a la VNP23 de 2003 (OMS 2003), comunicaron una eficacia de la vacuna frente a la ENI en adultos alrededor del 55-60%, aunque según la última revisión Cochrane (Moberley 2013), tiene una efectividad del 74% frente ENI por serotipos vacunales, del 53% frente a neumonía neumocócica no bacteriémica y del 29% frente a neumonía de cualquier etiología.

Puesto que la VNP23 no es inmunógena en niños pequeños (grupo de alto riesgo para la infección neumocócica), en el año 2000 se comercializó en Estados Unidos la primera vacuna neumocócica conjugada, la VNC7 para su uso en niños menores de 2 años (Black 2000). La VNC7 (que cubría el 90% de los serotipos causantes de ENI en los niños americanos cuando la vacuna fue desarrollada) proporcionó inicialmente excelentes resultados, observándose importantes reducciones en la incidencia de infecciones causadas por serotipos vacunales no sólo entre los niños vacunados sino también, mediante un efecto indirecto por inmunidad de grupo, entre la población no vacunada tanto en niños como en adultos y personas ancianas (Whitney 2003; CDC 2005). En Cataluña la VNC7 fue autorizada en junio de 2001, pero no fue incluida en el calendario sistemático de vacunación (excepto en niños con riesgo alto de padecer ENI). Sin embargo, la vacuna fue administrada en el sector privado entre los niños menores de 2 años, con un aumento gradual de la cobertura vacunal, pasando de un 13% en 2002, a un 47% en 2005 (Vila Córcoles 2007), manteniéndose esta cifra en la actualidad (datos no publicados). Posteriormente y debido a la presión vacunal entre otros factores, se observó un fenómeno de reemplazo de serotipos junto con la aparición de algunos serotipos emergentes (Singleton 2007; Muñoz-Almagro 2008; Hicks 2007), y dos nuevas vacunas conjugadas incorporando progresivamente más serotipos (VNC10 y VNC13) fueron comercializadas en 2009 y 2010 respectivamente,

II- INTRODUCCIÓN

para reemplazar a la “vieja” VNC7 en la inmunización infantil (Croxtall 2009; CDC 2010).

Más recientemente, considerando buenos datos de inmunogenicidad observados en adultos, la nueva VNC13 fue también aprobada en 2012 para su uso en adultos de alto riesgo (CDC 2012), mientras que la Agencia Europea del Medicamento (EMA) publicó su opinión positiva respecto a la ampliación de indicación a cualquier adulto mayor de 18 años en julio de 2013 (EMA 2013).

III- JUSTIFICACIÓN

III- JUSTIFICACIÓN

Diferentes estudios realizados en España durante la pasada década, han comunicado cambios en la incidencia y distribución de serotipos causantes de ENI tanto entre los niños como entre los adultos (Tarragó 2011; González Martínez 2013; Ochoa Gondar 2011; Ardanuy 2012). En la actualidad, dada la probable aparición de efectos similares a los observados tras la introducción de la pionera VNC7, con la finalidad de monitorizar y comparar la evolución de los datos de incidencia y distribución de serotipos en los próximos años, es importante disponer de datos fiables y válidos sobre la epidemiología de las infecciones neumocócicas en la etapa previa a la introducción de las nuevas vacunas conjugadas. De hecho un reciente estudio evaluando la prevalencia de serotipos causantes de ENI en adultos de seis países ha reportado un incremento en el diferencial de cobertura serotípica entre la VNC13 y la VNP23 en los últimos años (Grabenstein 2014) y similar tendencia ha sido también reportada en nuestro país (Guevara 2014).

IV- HIPÓTESIS

IV- HIPOTÉISIS

Debido a la introducción de las vacunas antineumocócicas (polisacárida en adultos y conjugada en niños), la epidemiología de la ENI en la población general puede haber variado substancialmente a lo largo de la última década en la región de Tarragona, y es posible que este efecto sea diferente si consideramos la población infantil o la población mayor de 65 años.

V- OBJETIVOS

1. Objetivo general:

1. Describir la incidencia y distribución de los distintos serotipos de *Streptococcus pneumoniae* causantes de ENI en la población general de la región de Tarragona durante el período 2006-2009, así como analizar y comparar la cobertura serotípica para cada una de las distintas formulaciones de vacunación anti-neumocócica comercializadas (VNC-7, VNC-10, VNC-13 y VNP-23).

2. Objetivo específicos:

1. Describir la incidencia y distribución de los distintos serotipos de *Streptococcus pneumoniae* causantes de ENI en la población infantil (0-14 años) de la región de Tarragona durante el período 2006-2009, así como analizar y comparar la cobertura serotípica para cada una de las distintas formulaciones de vacunación anti-neumocócica de uso infantil comercializadas (VNC-7, VNC-10 y VNC-13).
2. Describir la incidencia y distribución de los distintos serotipos de *Streptococcus pneumoniae* causantes de ENI en la población mayor de 65 años de la región de Tarragona durante el período 2006-2009, así como analizar y comparar la cobertura serotípica para cada una de las distintas formulaciones de vacunación anti-neumocócica comercializadas para uso en adultos (VNC-13 y VNP-23).
3. Analizar el posible impacto epidemiológico (directo y/o indirecto) del uso de la VNP-23 en la población adulta y la VNC-7 en la población infantil en la región de Tarragona durante la pasada década.

VI- METODOLOGIA

1. Diseño, emplazamiento y criterios de inclusión.

Estudio clínico epidemiológico de base poblacional que incluyó todos los casos de ENI ocurridos durante 2006-2009 entre la población de cualquier edad asignados a alguna de las 19 Áreas Básicas de Salud (ABS) emplazadas en la región de Tarragona (comarcas del Tarragonés, Alt Camp y Baix Penedés), con una población total de 337.289 de acuerdo con los datos del censo correspondiente al año 2006 (IDESCAT 2014).

El área de estudio incluye dos hospitales públicos/concertados de referencia (Hospital Universitario Joan XXIII y Hospital Santa Tecla) que cuentan con sendos servicios de Laboratorio y Microbiología que realizan analíticas y cultivos microbiológicos tanto de los pacientes hospitalizados como ambulatorios correspondientes a las 19 ABS de las tres comarcas de estudio. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigaciones Clínicas del Institut Català de la Salut (CEIC IDIAP Jordi Gol P13/76 y PI-02/1147) y fue realizado conforme a los principios generales para estudios observacionales fijados por la institución.

Se consideraron como casos todos aquellos episodios de ENI (cuadros infecciosos en los que se identificó al *S. pneumoniae* como agente causal tras su aislamiento de la sangre o de un líquido corporal normalmente estéril como, p. ej. peritoneal, pleural, cefalorraquídeo o sinovial) ocurridos desde 01/01/2006 a 31/12/2009 en personas de cualquier edad residentes en el área de estudio.

Los códigos diagnósticos CIE-9 (Clasificación Internacional de Enfermedades, 9ª revisión) del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) de altas hospitalarias/urgencias de los dos hospitales de referencia fueron utilizados para identificar inicialmente la ocurrencia de posibles casos de infección neumocócica (códigos 038.2, 041.2, 320.1, 481, 510.9, 567.1 y 711.0). Adicionalmente, los registros específicos de Microbiología de los dos laboratorios de referencia del ámbito del estudio fueron también revisados para identificar posibles casos de ENI no detectados en los diagnósticos de altas

VI- METODOLOGÍA

hospitalarias/urgencias. Todos los presuntos casos de ENI inicialmente identificados fueron posteriormente validados mediante revisión de la historia clínica (por parte de dos investigadores médicos que confirmaron el diagnóstico clínico y microbiológico y clasificaron los casos en función de la forma de presentación clínica de la ENI).

2. Procedimientos microbiológicos

La identificación y aislamiento de *S. pneumoniae* fue realizada mediante técnicas microbiológicas estándar basadas en la tinción de gram, sensibilidad a optoquina y solubilidad en bilis en los dos laboratorios de referencia del área de estudio. Las cepas fueron enviadas para serotipaje al Laboratorio Nacional de Referencia de Neumococos del Instituto de Salud Carlos III (Majadahonda, Madrid) donde fueron serotipados mediante reacción de Quellung usando un antisuero específico al serotipo/serogrupo comercial (Fenoll 2009).

3. Pruebas estadísticas

Se calculó la prevalencia de infecciones causadas por serotipos incluidos en la **VNC7** (tipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F), en la **VNC10** (tipos 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F y 23F), en la **VNC13** (tipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F) y en la **VNP23** (tipos 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F y 33F).

Las tasas de incidencia para los subgrupos de mayor riesgo fueron calculadas utilizando los censos de población de la región de estudio al principio de cada período (43.404 y 48.265 habitantes personas ≥ 65 años, 41.606 y 52.203 niños ≤ 14 años respectivamente) (IDESCAT 2014). Los intervalos de confianza (IC) fueron calculados asumiendo una distribución de Poisson para eventos infrecuentes. Chi cuadrado y test exacto de Fisher fueron usados en la comparación de proporciones, considerándose diferencias significativas si $p < 0.05$ (bilateral).

VII- RESULTADOS

1. Publicaciones generadas

1. Olga Ochoa-Gondar, Frederic Gómez-Bertomeu, Angel Vila-Córcoles, Xavier Raga, Carlos Aguirre, Jesús Utrera, Cinta de Diego, Jorge A. Guzmán, Enric Figuerola, Grupo de Estudio EPIVAC. Prevalencia de serotipos causantes de enfermedad neumocócica invasiva en el área de Tarragona, 2002-2009: cobertura de serotipos para las distintas formulaciones de vacuna antineumocócica.

Rev Esp Quimioter. 2015 Feb;28(1):29-35 Factor de impacto 2014 0.797
Quartil área: 4º

2. A. Vila-Corcoles, O. Ochoa-Gondar, A. Guzman-Avalos, F. Gomez-Bertomeu, E. Figuerola-Massana, X. Raga-Luria, C. de Diego-Cabanés, A. Gutierrez-Perez, A. Vila-Rovira, M. Rodriguez-Fernandez. Incidence of pneumococcal infections among children under 15 years in southern Catalonia throughout the heptavalent conjugate vaccine era, 2002-2009.

Infection. 2013 Apr;41(2):439-46. doi: 10.1007/s15010-012-0345-3. Epub 2012 Sep 30. Factor de impacto 2014 2.618
Quartil área: 2º

3. Ángel Vila-Corcoles, Olga Ochoa-Gondar, Frederic Gómez-Bertomeu, Xavier Raga-Luria, EPIVAC Study Group. Invasive pneumococcal disease in Catalanian elderly people, 2002-2009: Serotype coverage for different anti-pneumococcal vaccine formulations at the beginning of the new conjugate vaccine era.

Vaccine 2011 Oct 6;29(43):7430-4. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.07.066. Epub 2011 Jul 29. Factor de impacto 2014 3.624 .
Quartil área: 2º

VII- RESULTADOS

2. Artículos publicados

2.1. Prevalencia de serotipos causantes de enfermedad neumocócica invasiva en el área de Tarragona, 2002-2009: cobertura de serotipos para las distintas formulaciones de vacuna antineumocócica. Olga Ochoa-Gondar, Frederic Gómez-Bertomeu, Angel Vila-Corcoles, Xavier Raga, Carlos Aguirre, Jesús Utrera, Cinta de Diego, Jorge A. Guzmán, Enric Figuerola, Grupo de Estudio EPIVAC.

Rev Esp Quimioter. 2015 Feb;28(1):29-35

Resumen

Introducción: Las infecciones neumocócicas representan un importante problema de salud. El presente estudio analizó la distribución de los distintos serotipos de *Streptococcus pneumoniae* causantes de enfermedad neumocócica invasiva (ENI) en la región de Tarragona durante 2006-2009.

Métodos: Se evaluaron 237 cepas, de las cuales 203 (85,7%) correspondían a hemocultivos, 14 (5,9%) a líquido pleural, 13 (5,5%) a líquido cefalorraquídeo y 7 (3%) a otros fluidos/tejidos. Cuarenta y siete muestras (19,8%) pertenecían a niños de ≤ 14 años, 94 (39,7%) a personas 15-64 años y 96 (40,5%) a personas ≥ 65 años.

Resultados: Siete serotipos (1, 3, 6A, 7F, 12F, 14 Y 19A) supusieron casi dos tercios (63,3%) del total de serotipos identificados en pacientes de cualquier edad. El serotipo 1 fue el más común entre los niños (44,7%) y personas de 15-64 años (21,3%), mientras que el serotipo 19A fue el más común entre las personas ≥ 65 años (12,5%). Entre la población general, la cobertura de serotipos para las distintas vacunas antineumocócicas polisacárida (VNP) y conjugadas (VNC) fue del 17,3% para la VNC7, del 49,8% para la VNC10, del 73% para la VNC13 y del 80,2% para la VNP23 ($p < 0,001$). Entre los niños, las coberturas serotípicas fueron 23,4% para la VNC7, del 72,3% para la VNC10 y del 83% para la VNC13. Entre las personas ≥ 65 años, la cobertura serotípica fue del 62,5% para la VNC13 y del 68,8% para la VNP23.

Conclusión: Una considerable proporción de los casos de ENI en nuestra población no estarían cubiertos por ninguna de las vacunas actuales.

Original

Olga Ochoa-Gondar¹
Frederic Gómez-Bertomeu²
Angel Vila-Córcoles¹
Xavier Raga³
Carlos Aguirre¹
Jesús Utrera¹
Cinta de Diego¹
Jorge A. Guzmán²
Enric Figuerola²
Grupo de Estudio EPIVAC

Prevalencia de serotipos causantes de enfermedad neumocócica invasiva en el área de Tarragona, 2006-2009: cobertura de serotipos para las distintas formulaciones de vacuna antineumocócica

¹Servicio de Atención Primaria Camp de Tarragona. Institut Català de la Salut. Tarragona.

²Hospital Universitario Joan XXIII. Tarragona.

³Hospital Santa Tecla. Tarragona.

RESUMEN

Introducción. Las infecciones neumocócicas representan un importante problema de salud. El presente estudio analizó la distribución de los distintos serotipos de *Streptococcus pneumoniae* causantes de enfermedad neumocócica invasiva (ENI) en la región de Tarragona durante 2006-2009.

Métodos. Se evaluaron 237 cepas, de las cuales 203 (85,7%) correspondían a hemocultivos, 14 (5,9%) a líquido pleural, 13 (5,5%) a líquido cefalorraquídeo y 7 (3%) a otros fluidos/tejidos. Cuarenta y siete muestras (19,8%) pertenecían a niños ≤ 14 años, 94 (39,7%) a personas 15-64 años y 96 (40,5%) a personas ≥ 65 años.

Resultados. Siete serotipos (1, 3, 6A, 7F, 12F, 14 y 19A) supusieron casi dos tercios (63,3%) del total de serotipos identificados en pacientes de cualquier edad. El serotipo 1 fue el más común entre los niños (44,7%) y personas 15-64 años (21,3%), mientras que el serotipo 19A fue el más común entre las personas ≥ 65 años (12,5%). Entre la población general, la cobertura de serotipos para las distintas vacunas antineumocócicas polisacárida (VNP) y conjugadas (VNC) fue del 17,3% para la VNC7, del 49,8% para la VNC10, del 73% para la VNC13 y del 80,2% para la VNP23 ($p < 0.001$). Entre los niños, las coberturas serotípicas fueron del 23,4% para la VNC7, del 72,3% para la VNC10 y del 83% para la VNC13. Entre las personas > 65 años, la cobertura serotípica fue del 62,5% para la VNC13 y del 68,8% para la VNP23.

Conclusión. Una considerable proporción de los casos de ENI en nuestra población no estarían cubiertos por ninguna de las actuales vacunas.

Prevalence of serotypes causing invasive pneumococcal disease in the region of Tarragona, Spain, 2006-2009: vaccine-serotype coverage for the distinct antipneumococcal vaccine formulations

ABSTRACT

Background. Pneumococcal infections remain a major health problem worldwide. This study analysed the distribution of distinct *Streptococcus pneumoniae* serotypes causing invasive pneumococcal disease (IPD) among all-age population in the region of Tarragona (Spain) throughout 2006-2009.

Methods. An amount of 237 strains were evaluated, of which 203 (85.7%) were isolated from blood cultures, 14 (5.9%) from pleural fluids, 13 (5.5%) from CSF samples and 7 (3%) from other sterile sites. Forty-seven cases (19.8%) were children ≤ 14 years, 94 (39.7%) were patients 15-64 years and 96 (40.5%) were patients ≥ 65 years.

Results. Seven serotypes (1, 3, 6A, 7F, 12F, 14 and 19A) caused almost two thirds (63.3%) of cases among all-age patients. Serotype 1 was the most common serotype among children (44.7%) and among people 15-64 years (21.3%), whereas serotype 19A was the most common among people ≥ 65 years (12.5%). Among all-age population, serotype-vaccine coverage for the distinct pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV) and conjugate vaccines (PCVs) were 17.3% for the PCV7, 49.8% for the PCV10, 73% for the PCV13 and 80.2% for the PPV23 ($p < 0.001$). Among children, vaccine-serotype coverage was 23.4% for the PCV7, 72.3% for the PCV10 and 83% for the PCV13. Among people ≥ 65 years, vaccine-serotype coverage was 62.5% for the PCV13 and 68.8% for the PPV23.

Conclusion. A considerable proportion of IPD cases among our population would not be covered by the current pneumococcal vaccines.

Correspondencia:
Olga Ochoa Gondar
Servicio de Atención Primaria Camp de Tarragona. ICS.
Rambla Nova 124, D, 1ªA. 43001. Tarragona.
Tfno.: 977254021.
E-mail: ochoa.tarte.ics@gencat.cat

INTRODUCCIÓN

Las infecciones causadas por *Streptococcus pneumoniae* son un importante problema de salud en todo el mundo. La enfermedad neumocócica puede abordarse desde dos frentes: inmunización activa y antibioterapia específica. La antibioterapia específica no ha logrado ser totalmente satisfactoria porque no se ha conseguido disminuir la mortalidad en los 3 primeros días de enfermedad, y además el porcentaje de neumococos resistentes a antibióticos de uso habitual ha aumentado en los últimos años¹.

En cuanto a la vacunación, la existencia de más de 90 distintos serotipos de *S. pneumoniae* ha complicado mucho la obtención de una vacuna plenamente eficaz². Hasta la pasada década, solo se disponía de una vacuna neumocócica polisacárida tricosavalente (VNP23) para su uso en la práctica clínica, siendo esta vacuna recomendada para los adultos de edad avanzada y/o alto riesgo³.

Puesto que la VNP23 no es inmunógena en niños pequeños (grupo de alto riesgo para la infección neumocócica), en el año 2000 se comercializó en USA una vacuna neumocócica conjugada heptavalente (VNC7) para uso infantil⁴. La VNC7 (que cubría el 90% de los serotipos causantes de enfermedad neumocócica invasiva (ENI) en los niños americanos cuando la vacuna fue desarrollada) proporcionó inicialmente excelentes resultados, observándose importantes reducciones en la incidencia de infecciones causadas por serotipos vacunales no sólo entre los niños vacunados sino también, mediante un efecto indirecto por inmunidad de grupo, entre la población no vacunada^{5,6}. Posteriormente se observó un fenómeno de reemplazo de serotipos, con aparición de algunos serotipos emergentes^{7,8}, y dos nuevas vacunas conjugadas incorporando progresivamente más serotipos (VNC10 y VNC13) fueron comercializadas en 2009 y 2010, respectivamente, para reemplazar a la "vieja" VNC7 en la inmunización infantil^{9,10}. Más recientemente, considerando buenos datos de inmunogenicidad observados en adultos, la nueva VNC13 fue también aprobada en 2012 para su uso en adultos de alto riesgo¹¹.

En España, diferentes estudios realizados durante la pasada década reportaron también cambios en la incidencia y distribución de serotipos causantes de ENI tanto entre los niños como entre los adultos¹²⁻¹⁶. En la actualidad dada la probable aparición de efectos similares a los observados tras la introducción de la pionera VNC7, con la finalidad de monitorizar y comparar la evolución de los datos de incidencia y distribución de serotipos en los próximos años, es importante disponer de datos fiables y válidos sobre la epidemiología de las infecciones neumocócicas en la etapa previa a la introducción de las nuevas vacunas conjugadas. De hecho un reciente estudio evaluando la prevalencia de serotipos causantes de ENI en adultos de seis países ha reportado un incremento en el diferencial de cobertura serotípica entre la VNC13 y la VNP23 en los últimos años¹⁷ y similar tendencia ha sido también reportada en nuestro país¹⁸.

El presente estudio tiene como objetivo describir la inci-

dencia y distribución de serotipos causantes de ENI en la población general del área de Tarragona durante el cuatrienio 2006-2009 (periodo inmediatamente anterior a la introducción de las nuevas vacunas conjugadas), así como la cobertura serotípica para cada una de las distintas formulaciones vacunales.

PACIENTES Y MÉTODOS

Estudio clínico epidemiológico de base poblacional que incluyó todos los casos de enfermedad neumocócica invasiva (ENI) ocurridos durante 2006-2009 entre la población de cualquier edad asignada a alguna de las 19 Áreas Básicas de Salud (ABS) emplazadas en la región de Tarragona (comarcas del Tarragonès, Alt Camp y Baix Penedès), con una población total de 337.289 habitantes al inicio del estudio¹⁹.

El área de estudio incluye dos hospitales públicos/concertados de referencia (Hospital Universitario Joan XXIII y Hospital Santa Tecla) que cuentan con sendos servicios de Laboratorio y Microbiología que realizan las analíticas y cultivos tanto de los pacientes hospitalizados como ambulatorios correspondientes a las 19 ABS de las tres comarcas de estudio. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigaciones Clínicas del Institut Català de la Salut (CEIC IDIAP Jordi Gol P13/76) y fue realizado conforme a los principios generales para estudios observacionales fijados por la institución.

Se consideraron como casos todos aquellos episodios de ENI (cuadros infecciosos en los que se identificó al *S. pneumoniae* como agente causal tras su aislamiento de la sangre o de un líquido corporal normalmente estéril como, p.ej. peritoneal, pleural, cefalorraquídeo o sinovial) ocurridos desde 01/01/2006 a 31/12/2009 en personas de cualquier edad residentes en el área de estudio.

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

La identificación y aislamiento de *S. pneumoniae* fue realizada mediante técnicas microbiológicas estándar en los dos laboratorios de referencia del área de estudio. Las cepas fueron enviadas para serotipaje al Laboratorio Nacional de Referencia de Neumococos del Instituto de Salud Carlos III (Majadahonda, Madrid) donde fueron serotipadas mediante reacción de Quellung²⁰.

Tabla 1 Distribución de los casos de enfermedad neumocócica invasiva (N=237) según síndrome clínico y estratos etarios.

Síndrome clínico	Grupo edad			p
	≤14 años	15-64 años	≥65 años	
	N=47 n (%)	N=94 n (%)	N=96 n (%)	
Neumonía bacteriémica	13 (27,7)	38 (40,4)	45 (46,9)	0,089
Empiema	5 (10,6)	6 (6,4)	3 (3,1)	0,195
Meningitis	2 (4,3)	5 (5,3)	6 (6,3)	0,882
Sepsis	0 (0)	3 (3,2)	8 (8,3)	0,058
Bacteriemia no focal	27 (57,4)	38 (40,4)	32 (33,3)	0,021
Otros síndromes ^a	0 (0)	4 (4,3)	2 (2,1)	0,296

^a En población de 15-64 años incluye un caso de peritonitis, una artritis, una pielonefritis y un absceso muscular. En población ≥65 años incluye un caso de peritonitis y una artritis.

Tabla 2 Distribución de los 237 serotipos identificados según grupos de edad de los pacientes.

Grupo de edad	Serotipos (nº casos) ^a
≤14 años (n=47)	1 (21), 7F (2), 9N, 14 (8), 12F (2), 15C (2), 18C, 19A (5), 19F, 22/22F, 23F, 34, 35B.
15-64 años (n=94)	1 (20), 3(8), 4(3), 5 (5), 6A (5), 6B (3), 7F (12), 8 (5), 9N, 9V (4), 12F (4), 14(3), 15B, 16/16F (2), 18C, 19A (8), 19F, 21, 23A, 23B (2), 23F, 25, 31, 33F.
≥65 años (n=96)	1 (4), 3 (9), 5 (2), 6A (8), 6B (3), 7F (11), 8 (2), 9N (4), 9V (2), 10A, 10B, 11/11F (2), 12F (2), 14 (6), 15A, 16/16F (3), 17F, 19A (12), 19F (3), 22F, 23A (2), 23B (3), 24F (2), 31 (3), 33F, 35F, 37, 38 (5).

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

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

RESULTADOS

Características de los casos y origen de las muestras.

Se observaron un total de 286 episodios de ENI entre la población del área de estudio, de los que 191 (66,8%) ocurrieron en varones y 95 (33,2%) en mujeres. Se identificó el serotipo responsable en 237 casos, de los que 47 (19,8%) correspondieron a niños de 0-14 años, 94 (39,6%) a personas de 15-64 años y 96 (40,5%) a personas ≥65 años. De las 237 cepas serotipadas, 203 (85,7%) procedían de hemocultivos, 14 (5,9%) de líquido pleural, 13 (5,4%) de líquido cefalorraquídeo y 7 (2,9%)

de otros fluidos/tejidos (dos líquidos articulares, dos líquidos peritoneales, una muestra de orina, una muestra procedente de un absceso muscular y una biopsia pulmonar).

Con respecto al tipo de presentación clínica de la ENI, 97 (40,9%) de los 237 casos se presentaron como bacteriemias primarias (no focales), 96 (40,5%) como neumonías bacteriémicas, 14 (5,9%) como neumonías con derrame pleural/empiema, 13 (5,5%) como meningitis, 11 (4,6%) como sepsis y 6 (2,5%) como otros síndromes clínicos (dos artritis, dos peritonitis, una pielonefritis y un absceso muscular). La tabla 1 muestra la distribución de los 237 casos serotipados en función del estrato etario y la forma de presentación clínica de la ENI.

Distribución de serotipos y coberturas para las distintas formulaciones vacunales. Globalmente, considerando la población de cualquier edad, los serotipos identificados fueron: serotipo 1 en 45 casos (19%); 7F y 19A en 25 casos (10,5%) cada uno; serotipos 3 y 14 en 17 casos (7,2%) cada uno; 6A en 13 casos (5,5%); 12F en ocho casos (3,4%); serotipos 5 y 8 en siete casos (3%) cada uno; serotipos 6B, 9N y 9V en seis casos (2,5%) cada uno; serotipos 16F, 19F,

23B y 38 en cinco casos (2,1%) cada uno; serotipo 31 en cuatro casos (1,7%); serotipos 4 y 23A en tres casos (1,3%) cada uno; serotipos 11A, 15C, 18C, 22F, 23F, 24F y

33F en dos casos (0,8%) cada uno; serotipos 10A, 10B, 15A, 15B, 17F, 21, 25, 34, 35B, 35F y 37 en un caso (0,4%) cada uno.

La tabla 2 muestra la distribución de los 237 serotipos identificados en los tres estratos etarios analizados. En la población pediátrica predominó largamente el serotipo 1 con 21 casos (44,7%), seguido de los serotipos 14 con ocho casos (17%) y 19A con cinco casos (10,6%). Entre las personas de 15-64 años el serotipo más frecuente fue también el serotipo 1 con veinte casos (21,3%), seguido del serotipo 7F en doce casos (12,8%) y de los serotipos 3 y 19A con ocho casos (8,5%) cada uno. En la población ≥65 años el serotipo más común fue el 19A con doce casos (12,5%), seguido del 7F con once casos (11,5%), el serotipo 3 con nueve casos (9,4%), el 6A con ocho casos (8,3%) y el serotipo 14 con seis casos (6,3%).

Considerando toda la población, 41 (17,3%) de los casos estuvieron causados por serotipos incluidos en la VNC7, 118 (49,8%) fueron serotipos incluidos en la VNC10, 173 (73,0%) en la VNC13 y 190 (80,2%) en la VNP23. La tabla 3 muestra la cobertura serotípica observada para cada una de las diferentes formulaciones de vacuna antineumocócica, de forma discrimi-

Tabla 3 Distribución de los serotipos causantes de enfermedad neumocócica invasiva según serotipos incluidos en las distintas formulaciones vacunales.

Serotipos	Grupo edad			p	Total N=237 n (%)
	≤14 años	15-64 años	≥65 años		
	N=47 n (%)	N=94 n (%)	N=96 n (%)		
VNC7	11 (23,4)	16 (17,0)	14 (14,6)	0,422	41 (17,3)
VNC10	34 (72,3)	53 (56,4)	31 (32,3)	<0,001	118 (49,8)
VNC13	39 (83,0)	74 (78,7)	60 (62,5)	0,009	173 (73,0)
VNP23	43 (91,5)	81 (86,2)	66 (68,8)	0,001	190 (80,2)
No VNC13	8 (17,0)	20 (21,3)	36 (37,5)	0,009	64 (27,0)
No VNP23	4 (8,5)	13 (13,8)	30 (31,2)	0,001	47 (19,8)
No VNC13 y no VNP23	4 (8,5)	8 (8,5)	22 (22,9)	<0,001	34 (14,3)

Nota: VNC, vacuna neumocócica conjugada; VNP, vacuna neumocócica polisacárida.

nada para cada uno de los tres estratos de edad.

Entre los niños sólo un 23,4% de las ENI fueron causadas por alguno de los serotipos contenidos en la VNC7, mientras que la cobertura serotípica fue del 72,3% para la VNC10 y del 83% para la VNC13 (incremento atribuible exclusivamente a la presencia del serotipo 19A puesto que en nuestro estudio no se observó ningún caso de ENI infantil causado por los serotipos 3 y/o 6A).

Entre los adultos, la cobertura de serotipos ascendió a un 78,7% para la VNC13 y un 86,2% para la VNP23 en el grupo etario de 15-64 años, mientras que fue de un 62,5% para la VNC13 y un 68,8% para la VNP23 en el subgrupo de 65 o más años.

DISCUSION

El presente estudio analizó la incidencia y distribución de serotipos causantes de ENI en tres comarcas de Tarragona durante 2006-2009, periodo que abarca los últimos años en los que la vacuna infantil VNC7 estuvo comercializada e incluye el cuatrienio inmediatamente anterior a la introducción de las nuevas VNC10 y VNC13 (introducidas en enero y junio 2010, respectivamente)^{9,10}.

En nuestro estudio, siete serotipos (1, 3, 6A, 7F, 12F, 14 y 19A) representaron casi dos tercios (63,3%) del total de serotipos identificados en pacientes de cualquier edad. A destacar que cinco de ellos (1, 3, 6A, 7F y 19A) no se encontraban incluidos en la formulación de la VNC7 (única vacuna conjugada comercializada entre 2001 y 2009), que tres de ellos (3, 6A y 19A) tampoco están incluidos en la VNC10, que la VNC13 contiene los siete serotipos mencionados, y que la VNP23 sólo contiene seis de ellos (puesto que no incluye el serotipo 6A).

Tres serotipos (1,7F y 19A) aparecen como los más prevalentes, sumando casi el 40% del total de serotipos identifi-

cados en nuestra población. Entre los niños el serotipo más frecuente fue el 1, seguido del 19A. Entre las personas ≥65 años el serotipo más prevalente fue el 19A seguido del 7F. Estos tres serotipos (ninguno de ellos incluidos en la inicial VNC7) han sido también reportados en otros estudios como serotipos emergentes tras la introducción de la VNC7^{12-16,20,21}.

El incremento en la incidencia de serotipos no incluidos en la VNC7 durante la pasada década es generalmente atribuido al uso de la vacuna, aunque debe reconocerse que podría ser un fenómeno multifactorial²². Durante esos años, en general se ha observado un descenso en la incidencia de sepsis y meningitis neumocócicas pero distintos estudios han reportado un aumento de casos de neumonía y empiema (principalmente por los serotipos 1 y 19A)^{13,23}. El serotipo 19A se ha reportado también asociado con la presencia de resistencia o sensibilidad reducida a múltiples antibióticos^{12,24}. De acuerdo con dos estudios previos realizados por nuestro grupo^{14,15}, este serotipo causó sólo el 3,9% de todos los casos de ENI en nuestra área durante 2002-2005 (11% en los niños y 2% en los adultos).

Resaltamos la baja proporción de casos de ENI causados por VNC7 serotipos, tanto entre los niños como en los adultos, lo cual sugiere que la introducción de la VNC7 en nuestro ámbito como vacunación infantil rutinaria, pese a alcanzarse sólo coberturas intermedias al no estar financiada públicamente²⁵, tuvo un impacto directo reduciendo la incidencia de ENI por serotipos vacunales entre los niños y, tal como se ha descrito también previamente⁶, un efecto indirecto (vía inmunidad de grupo) reduciendo la circulación de los serotipos vacunales también entre los adultos.

En relación al serotipo 6A (incluido en la VNC13 pero no en la VNP23), que representó el 5,5% del total de serotipos identificados en nuestro estudio (8,3% en población ≥65 años), debemos señalar que algunos de los casos atribuidos a ese serotipo podrían en realidad ser debidos al recientemente descubierto serotipo 6C (indistinguible por entonces del 6A mediante la clásica reacción de Quellung)²⁶.

Resaltamos la considerable proporción de casos totales de ENI causados por serotipos no incluidos en ninguna vacuna, proporción que ascendió a una cuarta parte de los casos en el grupo de personas ≥65 años (principal subgrupo diana de la vacunación en adultos). Entre estos serotipos no vacunales, destacamos la relativamente alta frecuencia de los serotipos 16F, 23B y 38 (con cinco casos cada uno en nuestro estudio). Estos serotipos, juntamente con el 6C y/o otros que pudieran emerger, deberían ser especialmente monitorizados y considerados en el desarrollo de posibles futuras vacunas.

Los estudios españoles sobre la incidencia de enfermedad neumocócica tras la introducción de la vacunación antineumocócica en nuestro país han reportado resultados dispares^{12-15, 20, 27-34}. En un estudio del Laboratorio de Referencia

de Neumococos del Instituto de Salud Carlos III evaluando la tendencia de la ENI a lo largo del tiempo en nuestro país, Fenoll et al reportaron una disminución en la incidencia de ENI por serotipos de la VNC7 entre 1996-2006, mientras que la incidencia de serotipos no incluidos en la VNC7 aumentó, por lo que no hubo un patrón claro en la incidencia global de ENI considerando todos los serotipos²⁰.

En un estudio que incluyó 609 casos de ENI diagnosticados durante 2009 en niños y adultos de Barcelona²⁹, se reportó que sólo un 12,3% de los casos fueron causados por VNC7 serotipos, mientras que la cobertura serotípica ascendió a un 51% para la VNC10, un 71,7% para la VNC13 y un 82,6% para la VNP23 (datos esencialmente similares a los observados en el presente estudio). En el estudio barcelonés, el serotipo 1 fue también el más frecuente (22,5%), seguido de los serotipos 7F (12,5%) y 19A (11,2%), lo cual concuerda también con lo observado en el presente estudio.

Si consideramos las vacunas conjugadas de segunda generación, la potencial cobertura serotípica de la VNC10 está muy limitada por la no inclusión de algunos serotipos (especialmente el 19A, aunque también en menor medida el 3 y el 6A) que son una importante causa de ENI en todos los rangos de edad. Entre los adultos de nuestro estudio, destacamos que la VNC13 (pese a contener diez serotipos menos que la VNP23) tuvo una cobertura de serotipos muy cercana a la de la VNP23 (78,7% vs 86,2% en población 15-64 años; 62,5% vs 68,8% en población ≥ 65 años) justo antes de su comercialización. Señalamos, no obstante, que estas coberturas serotípicas podrían estar cambiando en la actualidad. De hecho, en personas ≥ 65 años, se ha reportado un incremento en el diferencial de cobertura serotípica entre la VNC13 y la VNP23 en los primeros años tras la comercialización de la VNC13^{17,18}.

Como fortalezas del presente estudio señalamos su diseño de base poblacional y que todos los casos incluidos fueron validados mediante revisión de los datos microbiológicos y de la historia clínica. Como principal limitación, el estudio estuvo realizado en un área geográfica relativamente pequeña, lo cual limita la generalización de los resultados. Es posible también que algunos casos de ENI fuesen perdidos inicialmente si no fueron codificados al alta en el CMBD, pero este posible problema fue minimizado considerando que, además de los códigos CIE-9 de las altas hospitalarias/urgencias, se revisaron adicionalmente los registros específicos de microbiología de los laboratorios de referencia del área de estudio.

Se concluye que, en el cuatrienio previo a su comercialización, las nuevas vacunas conjugadas VNC10 y VNC13 tenían una aceptable cobertura serotípica para prevenir los casos de ENI en la población infantil. Señalamos, no obstante, la limitada cobertura de la VNC10 considerando que no incluye tres serotipos frecuentes (especialmente el serotipo 19A, que en nuestro estudio ocasionó más del 10% de los casos en los niños). En la población adulta, la VNC13 tuvo una cobertura de serotipos muy cercana a la observada para la VNP23, lo cual sugiere que esta vacuna podría ser actualmente una aceptable opción para ser usada en todos los grupos de edad (comple-

mentada con la VNP23 en grupos de especial riesgo y siempre que no se produzca un fuerte fenómeno de reemplazo de serotipos en los próximos años). Resaltamos, no obstante, que una considerable proporción de casos de ENI en niños y adultos no estarían cubiertos por las actuales vacunas, lo cual subraya la necesidad de desarrollar vacunas de nueva tecnología que puedan ofrecer protección total frente al neumococo³⁵, independientemente del serotipo o polisacárido capsular.

CONTRIBUCIONES

O. Ochoa-Gondar, F. Gómez-Bertomeu y A. Vila-Córcoles escribieron y editaron el manuscrito; F. Gómez-Bertomeu, X. Raga, C. Aguirre, J. Utrera, C. de Diego, J.A. Guzmán y E. Figuerola obtuvieron y revisaron los datos; O. Ochoa-Gondar realizó el análisis estadístico; A. Vila-Córcoles coordinó el estudio. Los dos primeros autores contribuyeron de forma similar en este artículo.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al personal de los laboratorios de microbiología de los Hospitales Joan XXIII y Santa Tecla de Tarragona su trabajo en la identificación de los casos. Así mismo agradecen al personal de Laboratorio de Referencia de Neumococos (Majadahonda, Madrid) que realizó el serotipaje de las muestras.

REFERENCIAS

1. Lynch JP, Zhanell GG. *Streptococcus pneumoniae*: epidemiology and risk factors, evolution of antimicrobial resistance, and impact of vaccines. *Curr Opin Pulm Med* 2010; 16: 217-25.
2. Hausdorff WP, Feikin DR, Klugman KP. Epidemiological differences among pneumococcal serotypes. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 83-93.
3. Fedson DS, Musher DM. Pneumococcal polysaccharide vaccine. En: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*. 4th ed. Philadelphia: Saunders, 2003; 529-88.
4. Black S, Shinefield H, Fireman B et al. The Northern California Kaiser Permanent Vaccine Study Center Group. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 187-95.
5. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, Lynfield R, Reingold A et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med* 2003; 348: 1737-46.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease, United States, 1998-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005; 54: 893-7.
7. Singleton RJ, Hennessy TW, Bulkow LR, Hammit LL, Zulz T, Hurlburt DA et al. Invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes among Alaska native children with high levels of

O. Ochoa-Gondar, et al.

Prevalencia de serotipos causantes de enfermedad neumocócica invasiva en el área de Tarragona, 2006-2009: cobertura de serotipos para las distintas formulaciones de vacuna antineumocócica.

- 7-valent pneumococcal conjugate vaccine coverage. JAMA 2007; 297:1784-92.
8. Muñoz-Almagro C, Jordan I, Gene A, Latorre C, García-García JJ, Pallares R. Emergence of invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes in the era of 7-valent conjugate vaccine. Clin Infect Dis 2008; 46:174-82.
9. Croxtall JD, Keating GM. Pneumococcal polysaccharide protein D-conjugate vaccine (Synflorix; PHiD-CV). Paediatr Drugs 2009;11:349-57.
10. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Prevention of pneumococcal disease among infants and children—use of 13 valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. MMWR Recommendations 2010; Reports 59(RR11), 1-18.
11. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent vaccine for adults with immunocompromising conditions. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2012; 6: 816-9.
12. Tarragó D, Aguilar L, García R, Gimenez MJ, Granizo JJ, Fenoll A. Evolution of clonal and susceptibility profiles of serotype 19A *Streptococcus pneumoniae* among invasive isolates from children in Spain, 1990 to 2008. Antimicrob Agents Chemother 2011; 55: 2297-302.
13. González Martínez F, Saavedra Lozano J, Navarro Gómez ML, Santos Sebastián MM, Rodríguez Fernández R, González Sánchez M et al. Increase in the incidence of invasive pneumococcal disease caused by serotype 19A prior to the implementation of the expanded pneumococcal vaccines. An Pediatr (Barc) 2013; 79:288-92.
14. Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O, Guzman-Avalos A, Gomez-Bertomeu F, Figuerola-Massana E, Raga-Luria X et al. Incidence of pneumococcal infections among children under 15 years in southern Catalonia throughout the heptavalent conjugate vaccine era, 2002-2009. Infection 2013; 41: 439-46.
15. Ochoa-Gondar O, Vila-Corcoles A. Incidence of invasive pneumococcal disease among elderly people in Southern Catalonia, Spain, 2002-2009: an increase in serotypes not contained in the heptavalent conjugate vaccine. J Infect 2011; 63:434-40.
16. Ardanuy C, Marimón JM, Calatayud L, Giménez M, Alonso M, Grau I et al. Epidemiology of invasive pneumococcal disease in older people in Spain (2007-2009): implications for future vaccination strategies. PLoS One 2012; 7:e43619.
17. Grabenstein JD, Weber DJ. Pneumococcal serotype diversity among adults in various countries, influenced by pediatric pneumococcal vaccination uptake. Clin Infect Dis 2014; 58: 854-64.
18. Guevara M, Ezpeleta C, Gil-Setas A, Torroba L, Beristain X, Aguinaga A et al. Reduced incidence of invasive pneumococcal disease after introduction of the 13-valent conjugate vaccine in Navarre, Spain, 2001-2013. Vaccine 2014; 32: 2553-62.
19. IDESCAT. Web de l'estadística oficial de Catalunya. Disponible en: <http://www.idescat.cat>. Consultado 20 enero de 2014.
20. Fenoll A, Granizo JJ, Aguilar L, Giménez MJ, Aragoneses-Fenoll L, Hanquet G et al. Temporal trends of invasive *Streptococcus pneumoniae* serotypes and antimicrobial resistance patterns in Spain from 1979 to 2007. J Clin Microbiol 2009; 47: 1012-20.
21. Imöhl M, Reinert RR, van der Linden M. Adult invasive pneumococcal disease between 2003 and 2006 in North-Rhine Westphalia, Germany: serotype distribution before recommendation for general pneumococcal conjugate vaccination for children <2 years of age. Clin Microbiol Infect 2009; 15:1008-12.
22. Harboe ZB, Benfield TL, Valentiner-Branth P, Hjuler T, Lambertsen L, Kaltoft M et al. Temporal trends in invasive pneumococcal disease and pneumococcal serotypes over 7 decades. Clin Infect Dis 2010; 50: 329-37.
23. Obando I, Muñoz-Almagro C, Arroyo LA, Tarrago D, Sanchez-Tatay D, Moreno-Perez D et al. Pediatric parapneumonic empyema, Spain. Emerg Infect Dis 2008; 14: 1390-7.
24. Muñoz-Almagro C, Esteva C, de Sevilla MF, Selva L, Gene A, Pallares R. Emergence of invasive pneumococcal disease caused by multi-drug-resistant serotype 19A among children in Barcelona. J Infect 2009; 59 :75-82.
25. Borrás E, Domínguez A, Batalla J, Torner N, Cardeñosa N, Nebot M et al. Vaccination coverage in indigenous and immigrant children under 3 years of age in Catalonia (Spain). Vaccine 2007; 25:3240-3.
26. Park IH, Pritchard DG, Cartee R, Brandao A, Brandileone MC, Nahm MH. Discovery of a new capsular serotype (6C) within serogroup 6 of *Streptococcus pneumoniae*. J Clin Microbiol 2007; 45: 1225-33.
27. Montaner M, Cantón E, Diosdado N, Moreno R, Ramos P, Igual R et al. Cobertura de la vacuna antineumocócica 23-valente en los mayores de 64 años en el área de Castellón y Valencia. Rev Esp Quimioter 2004; 17: 155-60.
28. Guevara M, Barricarte A, Gil-Setas A, García-Irure JJ, Beristain X, Torroba L et al. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease following increased coverage with the heptavalent conjugate vaccine in Navarre, Spain. Clin Microbiol Infect 2009;15:1013-9.
29. 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. Clin Infect Dis 2009; 48:57-64.
30. Aristegui J, Bernaola E, Pocheville I, García C, Arranz L, Durán G et al. Reduction in pediatric invasive pneumococcal disease in the Basque Country and Navarre, Spain, after introduction of the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2007; 26: 303-10.
31. Barricarte A, Gil-Setas A, Torroba L, Castilla J, Petit A, Polo I et al. Enfermedad neumocócica invasiva en la población menor de 5 años de edad de Navarra (2000-2005): impacto de la vacuna conjugada. Med Clin (Barc) 2007; 129:41-5.
32. Salleras L, Domínguez A, Ciruela P, Izquierdo C, Borrás E; Grupo de Trabajo del Sistema de Notificación Microbiológica de Cataluña. Impacto de la vacuna neumocócica conjugada heptavalente en una población con valores bajos-intermedios de vacunación. Enferm Infecc Microbiol Clin 2009; 27: 275-7.

O. Ochoa-Gondar, et al.

Prevalencia de serotipos causantes de enfermedad neumocócica invasiva en el área de Tarragona, 2006-2009: cobertura de serotipos para las distintas formulaciones de vacuna antineumocócica.

33. Picazo J, Ruiz-Contreras J, Casado-Flores J, Giangaspro E, Del Castillo F, Hernández-Sampelayo T et al. Relationship between serotypes, age, and clinical presentation of invasive pneumococcal disease in Madrid, Spain, after introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine into the vaccination calendar. *Clin Vaccine Immunol* 2011; 18: 89-94.
34. Muñoz-Almagro C, Ciruela P, Esteva C, Marco F, Navarro M, Bartolome R et al. Serotypes and clones causing invasive pneumococcal disease before the use of new conjugate vaccines in Catalonia, Spain. *J Infect* 2011; 63:151-62.
35. Gamez G, Hammerschmidt S. Combat pneumococcal infections: adhesins as candidates for protein-based vaccine development. *Curr Drug Targets* 2012; 13: 323-37.

VII- RESULTADOS

VII- RESULTADOS

2.2. Incidence of pneumococcal infections among children under 15 years in southern Catalonia throughout the heptavalent conjugate vaccine era, 2002-2009. A. Vila-Corcoles, O. Ochoa-Gondar, A. Guzman-Avalos, F. Gomez-Bertomeu, E. Figuerola-Massana, X. Raga-Luria, C. de Diego-Cabanes, A.Gutierrez-Perez, A. Vila-Rovira, M. Rodriguez-Fernandez.

Infection. 2013 Apr;41(2):439-46

Resumen

Propósito: La actualización de los estudios epidemiológicos con el fin de documentar las incidencias actuales de las enfermedades neumocócicas, son muy necesarios en la era actual de las nuevas vacuna antineumocócicas conjugadas (VNC). El objetivo de este estudio es analizar la incidencia y distribución de los diferentes serotipos causantes de infecciones neumocócicas en la población pediátrica en el sur de Cataluña, España, a lo largo de 2002-2009 correspondiente a la era de la VNC7.

Métodos: Estudio de vigilancia de base poblacional llevado a cabo entre niños de edad ≤ 14 años en la región de Tarragona (Cataluña, España) durante el período 2002-2009. Todos los casos de infecciones neumocócicas (invasivas y no invasivas) se incluyeron en el estudio. Se calcularon las tasas de incidencia (por 100.000 habitantes-año) y la prevalencia de las infecciones causadas por los serotipos incluidos en las diferentes formulaciones de las VNC en los períodos 2002-2005 y 2006-2009 respectivamente.

Resultados: Globalmente, durante todo el período 2002-2009, la incidencia de las infecciones neumocócicas fue del 48,2 por 100.000 niños/año (22,4 y 25,8 para las infecciones invasivas y no invasivas respectivamente). Entre 2002-2005 y 2006-2009, las tasas de incidencia disminuyeron en gran medida entre los niños < 2 años (de 171 a 111 por 100.000 niños/año; $p=0,059$), pero no variaron sustancialmente entre los niños de 2-14 años. Los porcentajes de casos causados por serotipos incluidos en la VNC7 (60,0 vs 16,7%; $p < 0,001$), VNC10 (75,0 vs 47,4%; $p=0,028$), y la VNC13 (85,0 vs 70,5%; $p=0,190$) se redujeron en ambos períodos.

Conclusión: En este estudio, que se llevó a cabo en un entorno con unos niveles de cobertura intermedios de la VNC7, entre los niños más pequeños se produjo un considerable efecto protector por la vacunación, sin embargo no se observó en el resto de población pediátrica, un efecto de protección indirecto. A pesar de las

VII- RESULTADOS

altas coberturas de las nuevas VNC, una importante proporción de las infecciones neumocócicas no están todavía cubiertas por estas vacunas.

Incidence of pneumococcal infections among children under 15 years in southern Catalonia throughout the heptavalent conjugate vaccine era, 2002–2009

A. Vila-Corcoles · O. Ochoa-Gondar · A. Guzman-Avalos · F. Gomez-Bertomeu ·
E. Figuerola-Massana · X. Raga-Luria · C. de Diego-Cabanes · A. Gutierrez-Perez ·
A. Vila-Rovira · M. Rodriguez-Fernandez

Received: 21 July 2012 / Accepted: 17 September 2012 / Published online: 30 September 2012
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012

Abstract

Purpose Updating epidemiological studies to document current incidences of pneumococcal diseases are greatly needed in the current era of new pneumococcal conjugate vaccines (PCVs). The aim of this study is to analyze the incidence and distribution of different serotypes causing pneumococcal infections among the pediatric population in southern Catalonia, Spain, throughout the 2002–2009 PCV7 eras.

Methods A population-based surveillance study was conducted among children aged ≤ 14 years in the region of Tarragona (Catalonia, Spain) during the period 2002–2009. All cases of pneumococcal infections (invasive and non-invasive cases) were included in the study. Incidence rates (per 100,000 population-year) and prevalence of infections

caused by serotypes included in different PCV formulations were calculated for the 2002–2005 and 2006–2009 periods.

Results Globally, across the total 2002–2009 period, the incidence of pneumococcal infections was 48.2 per 100,000 children-year (22.4 and 25.8 for invasive and non-invasive infections, respectively). Between 2002–2005 and 2006–2009, the incidence rates largely decreased among children aged < 2 years (from 171 to 111 per 100,000 children-year; $p = 0.059$), but they did not substantially vary among children aged 2–14 years. The percentages of cases caused by serotypes included in PCV7 (60.0 vs. 16.7 %; $p < 0.001$), PCV10 (75.0 vs. 47.4 %; $p = 0.028$), and PCV13 (85.0 vs. 70.5 %; $p = 0.190$) decreased in both periods.

Conclusion In this study, which was conducted in a setting with intermediate PCV7 uptakes, a considerable protective direct effect of vaccination occurred among young infants, but an indirect protective effect did not emerge in the rest of the pediatric population. Despite new PCVs with higher serotype coverage, an important proportion of pneumococcal infections is still not covered by these vaccines.

A. Vila-Corcoles · O. Ochoa-Gondar (✉) · A. Guzman-Avalos ·
C. de Diego-Cabanes · A. Gutierrez-Perez ·
M. Rodriguez-Fernandez
EPIVAC Study Group, Primary Care Service of Tarragona,
Institut Catala de la Salut, Prat de la Riba 39,
43001 Tarragona, Spain
e-mail: oochoa.tarte.ics@gencat.cat

F. Gomez-Bertomeu
Department of Laboratory and Microbiology, Joan XXIII
Hospital, Dr. Mallafré I Guasch, 4, 43007 Tarragona, Spain

E. Figuerola-Massana
Department of Otorhinolaryngology, Joan XXIII Hospital,
Dr. Mallafré I Guasch, 4, 43007 Tarragona, Spain

X. Raga-Luria
Department of Laboratory and Microbiology, Santa Tecla
Hospital, Rambla Vella, 14, 43003 Tarragona, Spain

A. Gutierrez-Perez · A. Vila-Rovira
IDIAP Jordi Gol Foundation, Gran Via Corts Catalanes,
587, 08007 Barcelona, Spain

Keywords *Streptococcus pneumoniae* · Pneumococcal infection · Incidence · Pneumococcal conjugate vaccine · Effectiveness · Serotype coverage

Introduction

Infection caused by *Streptococcus pneumoniae* remains a major health problem worldwide. Susceptibility to pneumococcal infections varies with age, being highest among infants and elderly people [1]. The hepta-valent

pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) has been recommended for use in children aged <2 years since being licensed in 2000 [2], and its introduction initially provided very encouraging results. In the USA, there was not only an overwhelming effect in children [3], but there was also a considerable protective indirect effect by herd protection among adults during the early period after PCV7 was licensed for use [4], with sustained reductions in recent years [5]. Thus, in the last decade, an increasing number of countries have included PCV7 as a routine vaccine for children [6].

Since the introduction of PCV7 serotype replacement has occurred [7, 8], resulting in a decrease the vaccine-preventable disease burden and clearly indicating the need for new PCVs that include more serotypes. In fact, two new conjugate vaccines (PCV10 and PCV13) were licensed in 2009 to replace the “old” PCV7 [9, 10].

PCV7 was licensed in Catalonia in June 2001, but it was not included in the routine pediatric vaccination schedule (except for children who were at a high risk of invasive pneumococcal disease (IPD)). It was, however, administered throughout the private sector among children aged <2 years, with a gradual increase of vaccine uptake. In this region, PCV7 uptake among infants increased from 13 % in 2002 to 47 % in 2005 [11], but there has been hardly any increase since then (unpublished data).

Updating epidemiological studies to document current incidences of pneumococcal diseases are greatly needed in our era of new conjugate vaccines. In this study, we analyzed the incidence and distribution of the different serotypes causing pneumococcal infections (invasive and non-invasive cases) among the pediatric population of southern Catalonia, Spain, throughout the 2002–2009 PCV7 era. We also evaluated serotype coverage for the different PCV formulations at the beginning of the new PCV era.

Methods

This is a population-based surveillance study conducted among the pediatric population in the region of Tarragona (a mixed residential–industrial area in the Mediterranean coast of southern Catalonia, Spain) with an overall population, according to 2006 census data, of 337,289 all-age inhabitants [12]. Cases were identified from a surveillance study performed in the 19 primary care centers (PCCs) and laboratory departments of the two reference hospitals in the study area (Joan XXIII and Santa Tecla) between 1 January 1 2002 and 31 December 2009. The study was approved by the Institutional Review Boards of the Catalan Health Institute (no. PI-02/1147).

IPD cases included for analysis met the following criteria: (1) the patient was aged ≤ 14 years and lived in the

study area; (2) pneumococcus was isolated from the patient’s blood samples, cerebrospinal fluid (CSF) samples, or other normally sterile sites. Non-invasive pneumococcal infection was considered when pneumococcus was isolated from ocular, otic, respiratory, or other exudates.

The discharge diagnosis databases of the participating hospitals and PCCs, coded according to the International Classification of Diseases, 9th Revision, Clinical Modification (ICD-9), were initially used to identify possible cases (ICD-9 codes: 038.2, 041.2, 320.1, 481, 510.9, 567.1, and 711.0). Laboratory records were used to identify cases of pneumococcal infections not detected in the ICD-9 discharge codes. All cases were validated by checking clinical records and classified according to their presentation in different clinical syndromes (meningitis, sepsis, nonfocal or primary bacteremia, conjunctivitis, otitis, X-ray pneumonia, and/or other acute respiratory tract infections).

Pneumococcal isolates were sent to the reference laboratory of the National Center of Microbiology (Madrid), where serotyping was performed by the Quellung reaction or dot-blot assay [13]. In the 2002–2003 period, no guideline was in place for serotyping all IPD isolates in the study area; consequently, only strains isolated from severe illnesses were sent for serotyping. Since 2004, a guideline for serotyping all IPD isolates has been applied. For non-invasive infections, there was no established guideline for typing isolates across the study period; consequently, these were serotyped or not according to the request of the attending physician.

The prevalence of infections caused by serotypes included in the distinct PCVs was estimated for different population subgroups as well as for the 2002–2005 and 2006–2009 periods separately. Incidence rates were calculated using the population census data of the study region at the beginning of each period (41,606 and 52,203 inhabitants aged 0–14 years, respectively) [11]. The 95 % confidence intervals (CIs) of the rates were calculated by assuming a Poisson distribution. To compare proportions we used the chi-square or exact Fisher’s test as appropriate. Statistical significance was set at $p < 0.05$ (two-tailed).

Results

During the total study period 2002–2009, 181 cases of pneumococcal infection were observed (84 invasive and 97 non-invasive cases), which translates into incidences (per 100,000 population-year) of 22.4 (95 % CI 11.2–40.1) for IPD, 25.9 (95 % CI 15.5–40.3) for non-invasive infections, and 48.2 (95 % CI: 32.5–68.9) for overall pneumococcal infections.

The mean age of children with pneumococcal infections was 3.2 years [standard deviation (SD) 3.1], and 110 children (60.8 %) were male. No deaths from pneumococcal infection were observed. Cases were more common in the winter and autumn (63 and 56 cases, respectively) than in the spring and summer (43 and 16 cases, respectively).

Pneumococcus was identified by testing blood samples in 70 cases, ocular exudates in 45 cases, otic exudates in 42 cases, pleural fluid in eight cases, CSF samples in six cases, respiratory tract exudates in seven cases, wound exudates in two cases, and urine in one case. Table 1 shows the incidence rates of the different invasive and non-invasive clinical syndromes throughout the study period and according to two age strata.

Incidence rates (per 100,000 population-year) of overall pneumococcal infections were 104.6 (95 % CI 65.6–158.9) in infants aged 0–4 years and 16.3 (95 % CI 6.5–33.5) in children aged 5–14 years. The incidences of invasive infections were 42.0 (95 % CI 16.8–86.5) and 11.3 (95 % CI 2.3–32.9), respectively, and those of non-invasive infections were 62.6 (95 % CI 35.1–103.3) and 5.0 (95 % CI 1.0–14.6), respectively.

The incidence rates of overall invasive and non-invasive infections did not significantly vary between 2002–2005 and 2006–2009 when the total study population aged 0–14 years was considered (Table 2). Among the subgroup of infants aged <2 years, the incidence rate of overall pneumococcal infections considerably decreased between 2002–2005 and 2006–2009 by an almost statistically significant –35 % (95 % CI –74 to 3; $p = 0.059$). Among children aged 2–4 years, the incidence rates did not substantially vary between 2002–2005 and 2006–2009, and among children aged 5–14 years, the incidence rate increased from 6.4 to 24.6 per 100,000 between both periods.

Table 3 shows the serotype distribution of 98 cases with any serotype according to invasive and non-invasive cases that were identified throughout the total 2002–2009 study period. Overall, the most dominant serotypes were type 1 (24 cases, 24.5 %), type 14 (15 cases, 15.3 %), and type 19A (14 cases, 14.3 %). Serotypes 1 and 14 were significantly more common in invasive than non-invasive cases, whereas serotypes 6A, 15A, and 15B were more common in non-invasive cases. The percentage of cases caused by serotype 14 significantly decreased from 2002–2005 to 2006–2009 (35 vs. 10.3 %; $p = 0.006$). Although differences did not reach statistical significance, there was an observable increasing trend for infections between the 2002–2005 and 2006–2009 periods caused by serotypes 1 (from 10.0 to 28.2 %; $p = 0.144$), serotype 19A (from 10.0 to 15.4 %; $p = 0.728$), serotype 6A (from 0 to 5.1 %; $p = 0.579$), and serotype 15B (from 0 to 5.1 %; $p = 0.579$).

When all serotyped isolates across 2002–2009 were considered, 25.5 % of cases were due to serotypes included in PCV7, 53.1 % in PCV10, and 73.5 % in PCV13 (Table 4). Comparing the 2002–2005 and 2006–2009 periods, we observed a significant decrease in the percentages of cases caused by serotypes included in PCV7 (60.0 vs. 16.7 %, respectively; $p < 0.001$), whereas the percentage of cases due to PCV10 (75.0 vs. 47.4 %; $p = 0.028$) and PCV13 (85.0 vs. 70.5 %; $p = 0.190$) did not significantly vary between both periods.

Data on vaccination status were available for 159 of the total 181 cases (87.8 %) included in the study: 43 had received PCV7 and 116 were unvaccinated. Among the 43 vaccinated children, no cases were caused by serotypes included in PCV7, 17 (39.5 %) were due to non-PCV7 types, and 26 (60.5 %) were non-typed. Of the 116 infections which occurred among non-vaccinated children, 22 (19 %) were caused by serotypes included in the PCV7, 43 (37 %) were caused by non-PCV7 serotypes, and 51 (44 %) were non-typed. For invasive infections, the number of cases due to PCV7 serotypes was significantly lower among children who had received PCV7 as compared with unvaccinated children (0 vs. 31 %, respectively; $p = 0.046$). For non-invasive infections, although no case due to PCV7 serotypes was observed among vaccinated children, no significant difference was found when vaccinated children were compared with unvaccinated children (0 vs. 3.8 %, respectively; $p = 0.516$). Table 5 shows the incidence of PCV7 and non-PCV7 types according to the vaccination status of children and the type of pneumococcal infection.

Discussion

We undertook a long-term population-based surveillance study (2002–2009) to evaluate the changing epidemiology of pneumococcal infections in terms of incidence and serotype distribution in the pediatric population of a well-defined geographical area in southern Catalonia (Spain) with low/intermediate coverage of PCV7 across the 2002–2009 period (which basically covers all of the PCV7 era).

In our study population, the main epidemiological changes occurred among the subgroup of infants aged <2 years (target population for vaccination), among whom the incidence rates of overall pneumococcal infections showed a major decrease, from 171 to 111 per 100,000 population-year, between 2002–2005 and 2006–2009. This decrease represents an almost statistically significant reduction of 35 % ($p = 0.059$). This result fits with a theoretical expected direct impact of vaccination of approximately 25 % if we consider a theoretical vaccine efficacy of 89 %

Table 1 Incidence rates of pneumococcal infections according to different clinical presentations among the pediatric population in southern Catalonia, Spain throughout 2002–2009

Clinical presentations	2002–2005, <i>n</i> (IR) ^a	2006–2009, <i>n</i> (IR) ^a	<i>p</i> value ^b	Overall 2002–2009, <i>n</i> (IR)
Children (0–4 years)				
<i>Invasive infections</i>				
Bacteremic pneumonia	4 (7.0)	10 (12.7)	0.311	14 (10.3)
Pleural effusion/empyema	2 (3.5)	3 (3.8)	0.931	5 (3.7)
Meningitis	4 (7.0)	0 (0)	0.030	4 (2.9)
Sepsis	2 (3.5)	0 (0)	0.175	2 (1.5)
Nonfocal bacteremia	13 (22.9)	19 (24.1)	0.883	32 (23.6)
All invasive infections	25 (44.0)	32 (40.6)	0.762	57 (42.0)
<i>Non-invasive infections</i>				
Low respiratory tract infections	0 (0)	5 (6.3)	0.066	5 (3.7)
Otitis	15 (26.4)	20 (25.4)	0.909	35 (25.8)
Conjunctivitis	24 (42.4)	18 (22.8)	0.045	42 (30.9)
Others ^c	2 (3.5)	1 (1.3)	0.379	3 (2.2)
All non-invasive infections	41 (72.1)	44 (55.8)	0.236	85 (62.6)
Children (5–14 years)				
<i>Invasive infections</i>				
Bacteremic pneumonia	0 (0)	5 (3.8)	0.047	5 (2.1)
Pleural effusion/empyema	1 (0.9)	2 (1.5)	0.667	3 (1.3)
Meningitis	0 (0)	2 (1.5)	0.294	2 (0.8)
Sepsis	0 (0)	0 (0)	–	0 (0)
Nonfocal bacteremia	3 (2.7)	14 (10.8)	0.020	17 (7.1)
All invasive infections	4 (3.7)	23 (17.7)	0.001	27 (11.3)
<i>Non-invasive infections</i>				
Low respiratory tract infections	1 (0.9)	1 (0.8)	0.705	2 (0.8)
Otitis	1 (0.9)	6 (4.6)	0.095	7 (2.9)
Conjunctivitis	1 (0.9)	2 (1.5)	0.564	3 (1.3)
Others	0 (0)	0 (0)	–	0 (0)
All non-invasive infections	3 (2.7)	9 (6.9)	0.215	12 (5.0)
Total children (0–14 years)				
<i>Invasive infections</i>				
Bacteremic pneumonia	4 (2.4)	15 (7.2)	0.041	19 (5.1)
Pleural effusion/empyema	3 (1.8)	5 (2.4)	0.696	8 (2.1)
Meningitis	4 (2.4)	2 (1.0)	0.271	6 (1.6)
Sepsis	2 (1.2)	0 (0)	0.196	2 (0.5)
Nonfocal bacteremia	16 (9.6)	33 (15.8)	0.099	49 (13.1)
All invasive infections	29 (17.4)	55 (26.3)	0.215	84 (22.4)
<i>Non-invasive infections</i>				
Low respiratory tract infections	1 (0.6)	6 (2.9)	0.109	7 (1.9)
Otitis	16 (9.6)	26 (12.5)	0.414	42 (11.2)
Conjunctivitis	25 (15.0)	20 (9.6)	0.130	45 (12.0)
Others ^c	2 (1.2)	1 (0.5)	0.436	3 (0.8)
All non-invasive infections	44 (26.4)	53 (25.4)	0.565	97 (25.9)

^a IR Incidence rates per 100,000 population year

^b *p* values were calculated using chi-square or Fisher's tests, as appropriate

^c Includes two cases of wound infection and one case of urinary tract infection

Table 2 Trends on invasive and non-invasive pneumococcal infections between 2002–2005 and 2006–2009 periods among different age strata in southern Catalonia, Spain

Pneumococcal infections	2002–2005, <i>n</i> (IR) ^a	2006–2009, <i>n</i> (IR) ^a	<i>p</i> value ^b	2002–2009, <i>n</i> (IR) ^a	Percentage difference, % (95 % CI) ^c
0–1 year					
Invasive infections	10 (44.0)	11 (34.9)	0.595	21 (38.7)	–20.7 (–58.6 to 99.9)
Non-invasive infections	29 (127.5)	24 (76.1)	0.058	53 (97.6)	–40.3 (–84.7.0 to 4.1)
Overall infections	39 (171.4)	35 (111.0)	0.059	74 (136.3)	–35.3 (–74 to 2.8)
2–4 years					
Invasive infections	15 (44.0)	21 (44.4)	0.975	36 (44.2)	0.9 (–67 to 69)
Non-invasive infections	12 (35.2)	20 (42.3)	0.613	32 (39.3)	20 (–59.0 to 99.0)
Overall infections	27 (79.1)	41 (86.7)	0.712	68 (83.5)	9.5 (–41.9 to 61.0)
5–14 years					
Invasive infections	4 (3.7)	23 (17.7)	0.001	27 (11.3)	384.7 (159.2 to 610.1)
Non-invasive infections	3 (2.7)	9 (6.9)	0.235	12 (5.0)	152.8 (–51.5 to 357.2)
Overall infections	7 (6.4)	32 (24.6)	0.002	39 (16.3)	285.3 (129.5–441.1)
0–14 years					
Invasive infections	29 (17.4)	55 (26.3)	0.215	84 (22.4)	51.2 (–3.9 to 106.3)
Non-invasive infections	44 (26.4)	53 (25.4)	0.565	97 (25.9)	–3.9 (–44.0 to 36.0)
Overall infections	73 (43.9)	108 (51.7)	0.665	181 (48.2)	17.9 (–14.7 to 50.5)

^a IR Incidence rates per 100,000 population-year

^b *p* values were calculated using Chi-squared or Fisher’s tests, as appropriate

^c The difference was calculated by subtracting the IR in 2002–2005 from the IR in 2006–2009, then dividing by the IR in 2002–2005 and multiplying the answer by 100

[2], a serotype–vaccine coverage of approximately 75 % when PCV7 was introduced [13], and an increase of 35 % in PCV7 uptakes between the early and the late study periods [11]. In contrast with other studies, a protective indirect effect of vaccination was not observed for other population subgroups in our study, likely due to the fact that vaccine uptake was not sufficient to achieve a “herd” effect in the unvaccinated population.

Both the beneficial effect of massive vaccination in young children (direct and indirect effect by herd protection) and the negative effects due to the serotype replacement phenomenon have been largely studied in the USA, where vaccination uptakes have been very high since PCV7 was licensed in 2000 [4, 5, 7, 8]. However, data on the incidence of pneumococcal infections in European countries after PCV7 was licensed are scarce [14]. In addition, little is known about the direct and indirect effects of vaccination applied individually, throughout the private sector, resulting in low/intermediate vaccine uptakes.

Spanish studies on the incidence of IPD after the licensing of PCV7 have obtained disparate results [15–19]. In a large study evaluating temporal trends in the whole Spanish population, Fenoll et al. [13] observed a significant decrease in the incidence of infections due to PCV7 serotypes between 1996–2006, while the incidence of non-PCV7 serotypes increased, with the consequence that there was no clear pattern in the overall incidence of IPD. If we

consider children aged <5 years, non-statistically significant reductions in the incidence of overall IPD ranging from 12 to 18 % have been reported in different Spanish regions [15–17], although one study reported a significant reduction of 40 % in the Basque country [18] and another study reported a significant increase of 58 % in Barcelona [19]. A decline in IPD among young infants was reported during the period 2007–2009 in Madrid, following the introduction in 2006 of a publicly funded PCV7 vaccination program [20]. In contrast, in the 2007–2009 period, IPD incidence rates among children aged <5 years have been reported to have increased in the Barcelona area (from 76.2 to 109.9 cases per 100,000 between 2007–2009) [21].

In our study, the significant increase in infections due to non-PCV7 types largely reflects emerging serotypes not included in the vaccine (mainly types 1 and 19A, which accounted for 43.6 % of overall identified serotypes in the late 2006–2009 period). During the study period, the six most common serotypes (1, 14, 19A, 19F, 6A, and 15B) represented two-thirds (66.4 %) of the overall identified serotypes. Three of these are included in PCV10 and five in PCV13; 15B is not included in either of these PCVs. Our results do not substantially differ from data reported in other studies, which also found these serotypes to be among the most common serotypes recovered from invasive infections in children. Seven serotypes (1, 5, 6A, 6B, 14, 19F, and 23F) are the most common serotypes causing

Table 3 Serotype distribution of 98 cases with any serotype identified throughout the total 2002–2009 period, according to invasive and non-invasive pneumococcal infections

Serotype	Invasive infections (<i>N</i> = 65), <i>n</i> (%)	Non-invasive infections (<i>N</i> = 33), <i>n</i> (%)	<i>p</i> value ^a	Overall (<i>N</i> = 98), <i>n</i> (%)
PCV7 types				
4	0 (0.0)	0 (0.0)	–	0 (0.0)
6B	0 (0.0)	1 (3.0)	0.337	1 (1.0)
9V	1 (1.5)	0 (0.0)	0.999	1 (1.0)
14	15 (23.1)	0 (0.0)	0.003	15 (15.3)
18C	2 (3.1)	0 (0.0)	0.549	2 (2.0)
19F	3 (4.6)	1 (3.0)	0.999	4 (4.1)
23F	2 (3.1)	0 (0.0)	0.549	2 (2.0)
PCV10–non-PCV7 types				
1	22 (33.9)	2 (6.1)	0.003	24 (24.5)
5	0 (0.0)	0 (0.0)	–	0 (0.0)
7F	3 (4.6)	0 (0.0)	0.549	3 (3.1)
PCV13–non-PCV10 types				
3	0 (0.0)	2 (6.1)	0.111	2 (2.0)
6A	0 (0.0)	4 (12.1)	0.011	4 (4.1)
19A	7 (10.8)	7 (21.2)	0.163	14 (14.3)
Non-PCV13 types				
9N	1 (1.5)	0 (0.0)	0.999	1 (1.0)
10A	1 (1.5)	1 (3.0)	0.999	2 (2.0)
11/11A	1 (1.5)	2 (6.1)	0.262	3 (3.1)
12F	2 (3.1)	1 (3.0)	0.999	3 (3.1)
15A	0 (0.0)	3 (9.1)	0.036	3 (3.1)
15B	0 (0.0)	4 (12.1)	0.011	4 (4.1)
15C	2 (3.1)	1 (3.0)	0.999	3 (3.1)
16/16F	0 (0.0)	1 (3.0)	0.337	1 (1.0)
22/22F	1 (1.5)	1 (3.0)	0.999	2 (2.0)
23A	0 (0.0)	1 (3.0)	0.337	1 (1.0)
23B	0 (0.0)	1 (3.0)	0.337	1 (1.0)
34	1 (1.5)	0 (0.0)	0.999	1 (1.0)
35B	1 (1.5)	0 (0.0)	0.999	1 (1.0)

PCV Pneumococcal conjugate vaccine

^a *p* values were calculated using the chi-square or Fisher's tests, as appropriate

invasive infections on both a worldwide and regional scale [22]. Furthermore, similar to our data, serotypes 1 and 19A were also identified in these studies as the most relevant emerging types throughout the PCV7 era [7, 8, 14, 15, 19, 23, 24]. We note that the increase in pneumococcal infections caused by serotype 6A could be due, in part, to the increase in the newly discovered serotype 6C (since the classic Quellung reaction could not distinguish between them) [25].

It is possible that changes in blood culture practices during our study period could have caused the observed

Table 4 Serotype coverage for distinct PCV formulations according to invasive and non-invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates throughout the 2002–2009 study period

Serotype	2002–2005, <i>n</i> (%)	2006–2009, <i>n</i> (%)	<i>p</i> value ^a	2002–2009, <i>n</i> (%)
Invasive infections				
No. of cases	18	47		65
PCV7 types	12 (66.7)	11 (23.4)	0.001	23 (35.4)
PCV10 types	14 (77.8)	34 (72.3)	0.655	48 (73.9)
PCV13 types	16 (88.9)	39 (82.9)	0.554	55 (84.6)
Non-invasive infections				
No. of cases	2	31		33
PCV 7 types	0	2 (6.5)	0.880	2 (6.1)
PCV10 types	1 (50.0)	3 (9.7)	0.231	4 (12.1)
PCV13 types	1 (50.0)	16 (51.6)	0.742	17 (51.5)
Overall pneumococcal infections				
No. of cases	20	78		98
PCV7 types	12 (60.0)	13 (16.7)	<0.001	25 (25.5)
PCV10 types	15 (75.0)	37 (47.4)	0.028	52 (53.1)
PCV13 types	17 (85.0)	55 (70.5)	0.190	72 (73.5)

^a *p* values were calculated using the chi-square or Fisher's tests, as appropriate

changes in the incidence of IPD. Our results must be interpreted taking into account that based on the laboratory reference data in the study area, the total number of blood cultures performed during the study period increased by 17 %, from 43,941 in the 2002–2005 period to 51,464 in the 2006–2009 period. This could explain the unexpected increase in the incidence rates of bacteremic pneumonia and nonfocal bacteremia observed among children aged 5–14 years in our study. However, although the relatively low frequency of blood culture tests performed in the early PCV7 period possibly produced an underestimation of the true incidence of invasive infections, a possible bias comparing the prevalence of serotype distribution between the early and late PCV7 periods is unlikely.

Across the total 2002–2009 study period, the proportion of cases typed was relatively high for invasive isolates (77 %) and low for non-invasive isolates (34 %). With respect to non-invasive infections, there was no established guideline for typing non-invasive isolates in the study area across the study period, and these were serotyped or not according to the request of the attending physician. Therefore, considering that non-invasive infections are commonly not a severe illness, the proportion of non-invasive isolates typed was small, which is a limitation of our study. Other limitations of this study include the relatively low number of cases and the difficulty in generalizing the results.

None of the children in our study who had received PCV7 had a pneumococcal infection (invasive or non-invasive)

Table 5 Distribution of pneumococcal infections caused by PCV7 and non-PCV7 serotypes according to the vaccination status of children and the type of pneumococcal infection

	Vaccinated, n (%)	Unvaccinated, n (%)	<i>p</i> value ^a
Invasive infections			
No. of cases	9 ^b	64 ^c	
PCV7 types	0 (0.0)	20 (31.3)	0.046
Non-PCV types	7 (77.8)	27 (42.2)	0.048
Non-typed	2 (22.2)	17 (26.5)	1.000
Non-invasive infections			
No. of cases	34	52	
PCV7 types	0 (0.0)	2 (3.8)	0.516
Non-PCV types	10 (29.4)	16 (30.8)	0.893
Non-typed	24 (70.6)	34 (65.4)	0.614
Overall infections			
No. of cases	43	116	
PCV7 types	0 (0.0)	22 (19.0)	0.002
Non-PCV types	17 (39.5)	43 (37.0)	0.775
Non-typed	26 (60.5)	51 (44.0)	0.064

PCV7 Heptavalent pneumococcal conjugate vaccine

^a *p* values were calculated using the chi-square or Fisher's tests, as appropriate

^b Three cases were caused by serotype 19A (two nonfocal bacteremia and one empyema), two by serotype 1 (one empyema and one non-focal bacteremia), two by serotype 15C (both bacteremic pneumonia), and two were non-typed (both bacteremia)

^c Fifteen cases caused by serotype 1 (7 of nonfocal bacteremia, 5 of pneumonia, and 3 of empyema); 14 cases caused by type 14 (8 of nonfocal bacteremia, 4 of pneumonia, and 1 of meningitis); three cases by type 7F (nonfocal bacteremia), three by serotype 19F (nonfocal bacteremia), two by type 19A (1 of meningitis and 1 of pneumonia), two by type 23F (1 of meningitis and 1 nonfocal bacteremia), one by type 9 N (pneumonia), one by type 9 V (meningitis), one by type 10A (sepsis), one by type 22F (meningitis), one by types 11A, 12F, 18C, 34, and 35B (all cases of nonfocal bacteremia), and 17 cases were non-typed (10 of bacteremia, 3 of pneumonia, 2 of empyema, 1 of meningitis, and 1 of sepsis)

due to serotypes included in the vaccine. Our data support the high effectiveness of PCV7 against invasive infections [2], but we did not observe a protective effect against non-invasive infections.

A major strength of this study is that it is population-based and was conducted in a well-defined geographical area during an 8-year period that included both the early and late PCV7 eras. Other important strengths are the validation of cases by checking clinical records and the inclusion of both invasive and non-invasive infections. Many studies have reported incidence data on invasive pneumococcal disease in children, but most of these were hospital or laboratory based, and very few assessed non-invasive infections. The incidence rates of distinct

pneumococcal infections in the different population subgroups observed in our study fall within the range of rates reported in other Spanish studies [15–19], which supports the validity of our methods. For non-invasive infections, some of the diagnoses could have low specificity, making it difficult to draw conclusions about incidence data in this category. Nevertheless, we have chosen to include this category in our study (showing separate analyses for invasive and non-invasive categories in all tables) because prior data published in the literature on non-invasive pneumococcal infections is very scarce and our study could provide interesting data on this concern.

In summary, we evaluated changes in the epidemiology of pneumococcal infections among Catalanian children throughout the 2002–2009 period. Although a decrease in incidence rates due to PCV7 strains did occur, we also observed an increase in the incidence rates of pneumococcal infections by non-PCV7 serotypes, resulting in non-significant changes in the global incidence of pneumococcal infections among the total pediatric population. We noted that PCV7 uptake was low/intermediate in our setting (approximately 50 %), which could explain the absence of a significant impact in our population. This is an important observation and supports the argument that if a PCV is to be introduced in a setting, it should be widely administered to the target population in order to achieve large vaccine uptakes that result in “herd” protection in the rest of the population. If we consider the new PCVs, although the potential impact of both PCV10 and PCV13 in preventing pneumococcal infections is considerable, there still remains an important proportion (approximately a one-half and one-third, respectively) of invasive pneumococcal infections not covered by these vaccines.

In the next years, updated epidemiological surveillance studies to document incidences of pneumococcal infections and serotype distribution in distinct geographical settings will be greatly needed. These studies should provide important data to assess the impact of vaccination programs in different settings, to determine the possible value (evolution of serotype–vaccine coverage), and to accurately evaluate the possible effects and epidemiological impact of the new conjugate vaccines.

Acknowledgments We thank the following persons for their contributions to data collection, data analysis, laboratory work, and manuscript preparation: Angels Vilanova and Josepa Tapiol (Hospital Joan XXIII), Xavier Cliville (Hospital Santa Tecla), Dolors Rovira-Veciana, and Timothy Bowring (who assisted in preparing the manuscript). This study was supported in part by grants from the IDIAP Jordi Gol (Barcelona) and the “Fondo de Investigación Sanitaria” of the Spanish Health Ministry (expedients FIS 05/0231, FIS 09/00043, and PI12/00725).

Conflict of interest None.

References

1. Ortqvist A, Hedlund J, Kalin M. *Streptococcus pneumoniae*: epidemiology, risk factors, and clinical features. *Semin Respir Crit Care Med*. 2005;26:563–74.
2. Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR, The Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:187–95.
3. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, Lynfield R, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med*. 2003;348:1737–46.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease—United States, 1998–2003. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2005;54:893–7.
5. Pilišvili T, Lexau C, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Active Bacterial Core Surveillance/Emerging Infections Program Network, et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis*. 2010;201:32–41.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Progress in introduction of pneumococcal conjugate vaccine worldwide, 2000–2008. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2008;57:1148–51.
7. Singleton RJ, Hennessy TW, Bulkow LR, Hammitt LL, Zulz T, Hurlburt DA, et al. Invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes among Alaska native children with high levels of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine coverage. *JAMA*. 2007;297:1784–92.
8. Hicks L, Harrison L, Flannery B, Hadler JL, Schaffner W, Craig AS, et al. Incidence of pneumococcal disease due to non-pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) serotypes in United States during the era of widespread PCV7 vaccination, 1998–2004. *J Infect Dis*. 2007;196:1346–54.
9. Croxtall JD, Keating GM. Pneumococcal polysaccharide protein D-conjugate vaccine (Synflorix; PHiD-CV). *Paediatr Drugs*. 2009;11:349–57.
10. Paradiso PR. Advances in pneumococcal disease prevention: 13-valent pneumococcal conjugate vaccine for infants and children. *Clin Infect Dis*. 2011;52:1241–7.
11. Vila Córcoles A, de Diego Cabanes C, Salsench Serrano E, Saún Casas N. Cover with conjugated heptavalent pneumococcal vaccine in the child population of Tarragona-Valls, Spain (in Spanish). *Aten Primaria*. 2007;39:507.
12. Web de l'estadística oficial de Catalunya. Idescat. Available at: <http://www.idescat.cat>. Accessed 20 Feb 2011.
13. Fenoll A, Granizo JJ, Aguilar L, Giménez MJ, Aragonese-Fenoll L, Hanquet G, et al. Temporal trends of invasive *Streptococcus pneumoniae* serotypes and antimicrobial resistance patterns in Spain from 1979 to 2007. *J Clin Microbiol*. 2009;47:1012–20.
14. Hanquet G, Kissling E, Fenoll A, George R, Lepoutre A, Lernout T, et al. Pneumococcal serotypes in children in 4 European countries. *Emerg Infect Dis*. 2010;16:1428–39.
15. Guevara M, Barricarte A, Gil-Setas A, García-Irure JJ, Beristain X, Torroba L, et al. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease following increased coverage with the heptavalent conjugate vaccine in Navarre, Spain. *Clin Microbiol Infect*. 2009;15:1013–9.
16. Barricarte A, Gil-Setas A, Torroba L, Castilla J, Petit A, Polo I, et al. Invasive pneumococcal disease in children younger than 5 years in Navarra, Spain (2000–2005). Impact of the conjugate vaccine (in Spanish). *Med Clin (Barc)*. 2007;129:41–5.
17. Salleras L, Domínguez A, Ciruela P, Izquierdo C. Grupo de Trabajo del Sistema de Notificación Microbiológica de Cataluña. Impact of 7-valent pneumococcal conjugate vaccination in a population with low to intermediate vaccination levels (in Spanish). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27:275–7.
18. Aristegui J, Bernaola E, Pocheville I, García C, Arranz L, Durán G, et al. Reduction in pediatric invasive pneumococcal disease in the Basque Country and Navarre, Spain, after introduction of the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2007;26:303–10.
19. Muñoz-Almagro C, Jordan I, Gene A, Latorre C, García-García JJ, Pallares R. Emergence of invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes in the era of 7-valent conjugate vaccine. *Clin Infect Dis*. 2008;46:174–82.
20. Picazo J, Ruiz-Contreras J, Casado-Flores J, Giangaspro E, Del Castillo F, Hernández-Sampelayo T, et al. Relationship between serotypes, age, and clinical presentation of invasive pneumococcal disease in Madrid, Spain, after introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine into the vaccination calendar. *Clin Vaccine Immunol*. 2011;18:89–94.
21. de Sevilla MF, García-García JJ, Esteva C, Moraga F, Hernández S, Selva L, et al. Clinical presentation of invasive pneumococcal disease in Spain in the era of heptavalent conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31:124–8.
22. Johnson HL, Deloria-Knoll M, Levine OS, Stoszek SK, Freemanis Hance L, Reithinger R et al. Systematic evaluation of serotypes causing invasive pneumococcal disease among children under five: the pneumococcal global serotype project. *PLoS Med*. 2010; 7. pii:e1000348.
23. Salleras L, Domínguez A, Ciruela P, Izquierdo C, Navas E, Torner N, et al. Changes in serotypes causing invasive pneumococcal disease (2005–2007 vs. 1997–1999) in children under 2 years of age in a population with intermediate coverage of the 7-valent pneumococcal conjugated vaccine. *Clin Microbiol Infect*. 2009;5:97–1001.
24. Imöhl M, Reinert RR, van der Linden M. Temporal variations among invasive pneumococcal disease serotypes in children and adults in Germany (1992–2008). *Int J Microbiol*. 2010;2010: 874189.
25. Park IH, Pritchard DG, Cartee R, Brandao A, Brandileone MC, Nahm MH. Discovery of a new capsular serotype (6C) within serogroup 6 of *Streptococcus pneumoniae*. *J Clin Microbiol*. 2007;45:1225–33.

VII- RESULTADOS

2.3. Invasive pneumococcal disease in Catalanian elderly people, 2002-2009: Serotype coverage for different anti-pneumococcal vaccine formulations at the beginning of the new conjugate vaccine era. Angel Vila-Corcoles, Olga Ochoa-Gondar, Frederic Gómez-Bertomeu, Xavier Raga-Luria, EPIVAC Study Group.

Vaccine 2011 Oct 6;29(43):7430-4.

Resumen:

Introducción: Estudio de vigilancia de base poblacional realizado entre personas de 65 años o más de la región de Tarragona (sur de Cataluña, España) durante 2002-2009.

Métodos: Se incluyeron todos los casos con aislamiento de neumococo a partir de fluidos corporales normalmente estériles. Se calcularon las tasas de incidencia de la enfermedad neumocócica invasiva (ENI) y la prevalencia de las infecciones causadas por los serotipos incluidos en las diferentes vacunas antineumocócicas conjugadas (VNC) y la vacuna neumocócica polisacárida 23-valente (VNP23).

Resultados: En total, se observaron 176 casos de ENI, lo que significa una incidencia de 48 episodios por 100.000 personas/año a lo largo del período de estudio. Los serotipos más importantes fueron el 7F (10,1%), 14 (9,4%), 19A (9,4%), 3 (8,6%), 6A (7,9%) y 1 (7,2%). Los casos de ENI causados por serotipos incluidos en la VNC7 (del 37,2% al 14,6%; $p=0,003$) y los causados por serotipos incluidos en la VNC10 (del 60,5% al 32,3%; $p=0,002$) disminuyeron considerablemente entre los períodos 2002-2005 y 2006-2009 respectivamente. El porcentaje de casos debidos a los serotipos incluidos en la VNC13 (76,7% vs 62,5%; $p=0,099$) y la VNP23 (81,4% vs 68,8%; $p=0,122$) no cambiaron significativamente entre ambos períodos.

Conclusión: Como principal conclusión, en nuestro medio, la VNC13 tiene una cobertura de serotipos casi similar a la VNP23 en la prevención de la ENI entre la población de edad avanzada, lo que sugiere un posible uso futuro de la vacuna conjugada en todos los grupos de edad.



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Vaccine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/vaccine

Invasive pneumococcal disease in Catalanian elderly people, 2002–2009: Serotype coverage for different anti-pneumococcal vaccine formulations at the beginning of the new conjugate vaccines era

Angel Vila-Corcoles^{a,*}, Olga Ochoa-Gondar^a, Frederic Gomez-Bertomeu^b, Xavier Raga-Luria^c, EPIVAC Study Group^a

^a Primary Care Service of Tarragona-Valls, Institut Catalá de la Salut, Tarragona, Spain

^b Department of Laboratory and Microbiology, Joan XXIII Hospital, Tarragona, Spain

^c Department of Laboratory and Microbiology, Santa Tecla Hospital, Tarragona, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Available online 29 July 2011

Keywords:

Elderly
Incidence
Pneumococcal invasive disease
Pneumococcal vaccines
Serotype coverage

ABSTRACT

Population-based surveillance study conducted among persons 65 years or older from the region of Tarragona (Southern Catalonia, Spain) during 2002–2009. All cases with isolation of pneumococcus from normally sterile bodily fluids were included. Incidence rates of invasive pneumococcal disease (IPD) and prevalence of infections caused by serotypes included in different pneumococcal conjugate vaccines (PCVs) and the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV-23) were calculated. Overall, 176 IPD cases were observed, which means an incidence of 48 episodes per 100,000 person-year throughout the study period. The most dominant serotypes were 7F (10.1%), 14 (9.4%), 19A (9.4%), 3 (8.6%), 6A (7.9%) and 1 (7.2%). IPD cases due to PCV-7 types (from 37.2% to 14.6%; $p = 0.003$) and PCV-10 types (from 60.5% to 32.3%; $p = 0.002$) considerably decreased between 2002–2005 and 2006–2009 periods. Percentage of cases due to PCV-13 types (76.7% vs 62.5%; $p = 0.099$) and PPV-23 types (81.4% vs 68.8%; $p = 0.122$) did not significantly change between both periods. As main conclusion, in our setting, the PCV-13 has almost similar serotype coverage to the PPV-23 in preventing IPD among the elderly population, which suggests a possible future use of the conjugate vaccine in all age groups.

© 2011 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Infection caused by *Streptococcus pneumoniae* remains a major health problem worldwide. Susceptibility to pneumococcal infections varies with age, being highest among infants and older adults [1]. The 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV23) was licensed in 1983 and is recommended for high-risk adults and elderly people [2]. The heptavalent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) was licensed in 2000 for use in infants [3].

In contrast to the PPV23 that had shown only limited impact on pneumococcal disease burden, the introduction of the PCV7 provided very encouraging results. In the USA, apart from an overwhelming effect in children, a considerable protective indirect effect by herd immunity was reported in parents and grandparents during the early period after PCV7 licensure [4]. In the last decade, an increasing number of countries included PCV-7 as a routine vaccine for children, counting on a future reduction of

IPD in adults [5]. However, since serotype replacement has been observed [6], updating geographical epidemiological surveillance studies are greatly needed. These studies should provide very important data in the current era of the design and licensure of new formulations of pneumococcal conjugate vaccines. In fact, two new conjugate vaccines including progressively more serotypes (PCV-10 and PCV-13) have been licensed in 2010 to substitute the “old” PCV-7 for use in children [7,8]. Furthermore, the epidemiological changes that have occurred in the last decade have also probably altered the vaccine-preventable disease burden in older adults and correspondingly have altered the magnitude of the potential benefit of PPV-23 as compared with the new PCVs [9].

This study analyzes incidence and distribution of different serotypes causing IPD among the elderly population in the region of Tarragona (Southern Catalonia, Spain) throughout 2002–2009. In addition, it evaluates current serotype coverage for distinct anti-pneumococcal vaccine formulations.

2. Methods

Population-based surveillance study conducted among people 65 years or older in the region of Tarragona (a mixed

* Corresponding author at: Angel Vila-Corcoles Institut Catalá de la Salut, Prat de la Riba 39, Tarragona 43001, Spain.

E-mail address: avila.tarte.ics@gencat.cat (A. Vila-Corcoles).

residential-industrial area in the Mediterranean coast of Southern Catalonia, Spain) with an overall population, according to 2006 census data, of 337,289 all age inhabitants [10]. In Catalonia, a publicly funded anti-pneumococcal vaccination program for high-risk adults and all people 65 years or older began in October 1999. Among elderly people, PPV-23 uptakes increased quickly up to 44% in 2001 [11]. Since then PPV-23 uptakes have increased more slowly, reaching approximately 60% in 2009 (unpublished data). PCV7 was licensed in Catalonia in June 2001, but it was not included in the routine pediatric vaccination schedule. However, PCV7 has been administered throughout the private sector among children aged <2 years, with a gradual increase of vaccination uptakes (from 13% in 2002 to 47% in 2005) [12].

Cases were identified from an active surveillance made in the 19 Primary Care Centres (PCCs) and Laboratory Departments of the two reference hospitals in the study area (Joan XXIII and Santa Tecla) from January 1, 2002 to December 31, 2009. The study was approved by the Institutional Review Boards of the Catalan Health Institute (PI-02/1147).

IPD case was defined as a patient 65 years or older, living in the study area, from which pneumococcus was isolated from blood samples, CSF samples, or other normally sterile sites. The PCC's and Hospital's discharge diagnoses databases, coded according to the International Classification of Diseases, 9th Revision, Clinical modification (ICD-9), were initially used to identify possible IPD cases (codes 038.2, 041.2, 320.1, 481, 510.9, 567.1 and 711.0). Laboratory records were also used to identify cases of pneumococcal infections not detected in ICD-9 discharge codes. All the cases were validated by checking clinical records. Pneumococcal isolates were sent to the reference laboratory of the National Center of Microbiology (Madrid), where serotyping was performed by the Quellung reaction or dot-blot assay [13]. IPD-related mortality was defined as a 30-day all-cause death.

Prevalence of infections caused by serotypes included in PPV23, PCV7, PCV10 and PCV13 were estimated for the 2002-2005 and 2006-2009 periods. Incidence rates were calculated using the population census data of the study region at the beginning of each period (43,404 and 48,265 inhabitants 65 years or older, respectively) [10]. The 95% confidence intervals (CIs) of the rates were calculated by assuming a Poisson distribution. To compare proportions we used the chi-squared or the exact Fisher's test as appropriate. Statistical significance was set at $p < 0.05$ (two-tailed).

3. Results

During the total 2002-2009 study period, 176 IPD cases were observed, which means an overall incidence of 48 episodes per 100,000 person-year (95% CI: 30.1-72.5). Fig. 1 shows incidence rates by sex and age subgroups. Twenty-two IPD-related deaths were observed, which means a case fatality rate of 12.7% (95% CI: 8.0-18.3). Mortality did not differ significantly by sex (10.9% in male and 15.2% in female; $p = 0.410$), but it was significantly greater in people over 85 years than in people 65-84 years (24.5% vs 7.8%, $p = 0.003$).

Sixty-one cases occurred in 2002-2005 and 115 cases occurred in 2006-2009, which means incidence rates (per 100,000 person-year) of 35.1 (95% CI: 19.7-58.0) in 2002-2005 and 59.6 (95% CI: 39.9-85.8) in 2006-2009. Thus, a 69% increasing (95% CI: 29-110%) was observed between both periods. Table 1 shows the distribution of case patients according to their clinical presentation.

A serotype was identified in 139 cases (79%). Table 2 shows the serotype distribution of the 139 IPD cases with some serotypes identified across the overall study period and according to 2002-2005 and 2006-2009 isolates. Overall, the most dominant

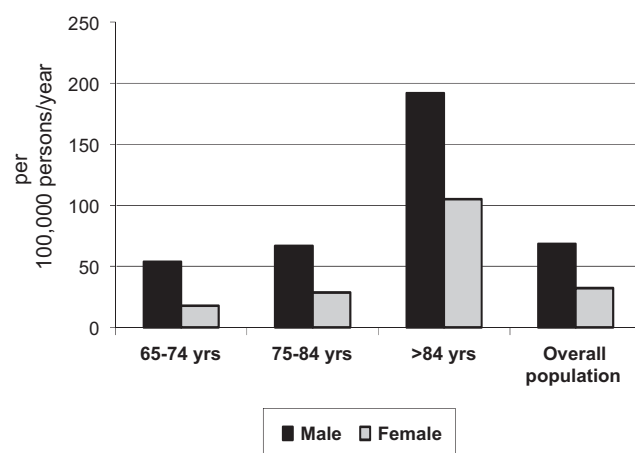


Fig. 1. Incidence rates (per 100,000 persons/year) of invasive pneumococcal disease among elderly people according to sex and age strata.

serotypes were type 7F in 14 cases (10.1%), type 14 in 13 cases (9.4%), type 19A in 13 cases (9.4%), type 3 in 12 cases (8.6%), type 6A in 11 cases (7.9%) and type 1 in 10 cases (7.2%). Serotype 19A increased across study period (from 2.3% in 2002-2005 to 12.5% in 2006-2009; $p = 0.047$), whereas serotype 4 decreased (from 7% in 2002-2005 to 0% in 2006-2009; $p = 0.028$). Serotypes 1 and 14 considerably decreased across the study period, although the difference did not reach statistical significance.

Specific incidence rates (per 100,000 person-year) for PCV7 serotypes fell from 9.2 in 2002-2005 to 7.3 in 2006-2009, which means a decrease of -21% (95% CI: -87% to 44%; $p = 0.511$). Rates for PCV10 were 15.0 and 16.1, respectively, which means a 7% increase (95% CI: -48% to 62%; $p = 0.793$). Rates for PCV13 serotypes were 19.0 and 31.1, respectively, which represents a 63% increase (95% CI: 9-118%; $p = 0.022$). Rates for PPV23 serotypes reached 20.2 and 34.2, respectively, with an increase of 69% (95% CI: 16-123%; $p = 0.011$). For PPV23 but nonPCV7 types, incidence rates varied from 11.0 to 26.9 in 2006-2009, which means an increasing of 146% (95% CI: 64-228%; $p = 0.001$). Rates for nonPPV23 serotypes were 4.6 in 2002-2006 and 15.5 in 2006-2009, which represents an increase of 237% (95% CI: 94-379%; $p = 0.001$).

Percentage of cases due to PCV-7 serotypes fell from 37.2% in 2002-2005 to 14.6% in 2006-2009 ($p = 0.003$). Cases due to serotypes included in PCV-10 decreased from 60.5% to 32.3% ($p = 0.002$). Cases due to PCV-13 serotypes did not significantly vary between both periods (from 76.7% to 62.5%; $p = 0.099$). Percentage of cases due to PPV-23 serotypes slightly decreased across the study period, although the difference neither reached statistical significance (from 81.4% in 2002-2005 to 68.8% in 2006-2009; $p = 0.122$). Cases caused by PPV-23 but nonPCV-7 types were 44.2% in 2002-2005 and 54.2% in 2006-2009 ($p = 0.279$). Of the 159 IPD cases with available data for vaccination status, 69 (43.4%) had received PPV23 (of them, IPD was caused by vaccine-types in 38, by nonvaccine-types in 17 and by nonidentified-types in 14).

4. Discussion

We undertook a population-based study to evaluate epidemiological changes on incidence and serotype distribution in the general population over 65 years (main target population for PPV23) during the past decade in a well defined geographical area in Southern Catalonia, Spain.

Our data shows significant change in incidence and serotype distribution causing IPD across the study period. The decreasing incidence of IPD due to PCV7 serotypes (-21%) did not reach statistical significance, but probably reflects an indirect effect of infant

Table 1
Distribution of 176 elderly patients with invasive pneumococcal disease (IPD), according to their clinical presentation for both early (2002–2005) and contemporary (2006–2009) periods.

Clinical syndrome	Time period		p-value ^a	Overall 2002–2009
	2002–2005 n (%)	2006–2009 n (%)		
All IPD cases	61	115		176
Bacteraemic pneumonia	43 (70.5)	54 (47.0)	0.003	97 (55.1)
Pleural effusion/Empyema	3 (4.9)	3 (2.6)	0.419	6 (3.4)
Meningitis	8 (13.1)	6 (5.2)	0.081	14 (8.0)
Sepsis	1 (1.6)	4 (3.5)	0.660	5 (2.8)
Primary bacteraemia	5 (8.2)	46 (40.0)	0.001	51 (29.0)
Peritonitis	1 (1.6)	1 (0.8)	0.646	2 (1.1)
Arthritis	0 (0)	1 (0.8)	0.468	1 (0.5)
Cases with a serotype identified	43	96		139
Bacteraemic pneumonia	35 (81.4)	45 (46.9)	0.001	80 (57.6)
Pleural effusion/Empyema	3 (7.0)	3 (3.1)	0.373	6 (4.3)
Meningitis	3 (7.0)	6 (6.3)	1.000	9 (6.5)
Sepsis	0 (0.0)	4 (4.2)	0.311	4 (2.9)
Primary bacteraemia	2 (4.7)	36 (37.5)	0.001	38 (27.3)
Peritonitis	0 (0.0)	1 (1.1)	0.501	1 (0.7)
Arthritis	0 (0.0)	1 (1.1)	0.501	1 (0.7)

^a p values were calculated with chi-square test or Fisher test as appropriate.

vaccination by herd immunity reducing the transmission of PCV-7 strains in the population [4]. In contrast, significant increasing of IPD due to PPV23-nonPCV7 types (146%) and nonPPV23 types (237%) were observed, resulting in an overall increase of 69% (95% CI: 29–110%) for all IPD.

Six serotypes (7F, 14, 19A, 3, 6A and 1) represented 52% of overall identified serotypes. This result does not substantially differ with data reported in other Spanish and European studies, which also found these serotypes within the most common serotypes recovered from invasive infections in adults [13,14]. Similar to our data, serotype 19A appears as the most relevant emerging type. The increasing of serotype 6A could be due, in part, to the increase in the newly discovered serotype 6C (since the classic Quellung reaction could not distinguish between them) [15], and both serotypes were not discriminated in our population until advanced 2009. According to exploratory incidence data among people 65 years or older in our setting during 2010 (unpublished data), an amount of 4 cases were caused by serotype 6C and 3 cases were caused by serotype 6A. Thus, serotype 6C would be responsible for approximately 57% (4/7) of cases attributed to serotype 6A in the present study. Consequently, the estimated serotype coverage for all analyzed anti-pneumococcal vaccine formulations (none of them contains serotype 6C) must be slightly shortened.

Prevalence of nonfocal bacteremia significantly increased between 2002–2005 and 2006–2009 periods, which possibly reflects a greater frequency of blood cultures performed in the late period. A limitation of this study includes the relatively low number of cases and the difficulty to generalize results. Nevertheless, our findings show that an increase of IPD incidence among elderly population in recent years is not unique and merits further investigations. To our knowledge, three studies conducted in very different geographical areas (France, Spain and USA) have reported an increasing incidence of IPD among older adults in recent years [16–18].

Our data also shows that the current value of PPV-23 in preventing IPD among elderly people has decreased (from approximately 90% serotype coverage when the vaccine was licensed to 68.8% in 2006–2009). Serotype coverage for the PCV13 (62.5%) was almost similar to the serotype coverage for the PPV23, which points to a possible use of this vaccine in elderly people. The possible use of a PCV in adults has been previously suggested [9,19]. Conjugate vaccines promise to enhance the immune response in high-risk and

elderly people compared to polysaccharide vaccines, due to their T-cell-dependent mode of action. Until now, the low serotype coverage has been an important shortcoming to use the “old” PCV7 in adults [19], but the new PCV13 (which has broad serotype coverage for both children and elderly individuals) could be a good future alternative for use in all age groups. This new generation conjugate vaccine that includes emerging serotypes, while maintaining protection against the 7-valent pneumococcal serotypes, has recently been approved (2010) [8]. Theoretically, with the addition of these serotypes, the majority of potential pneumococcal serotypes causing invasive disease in most parts of the world could be covered [20]. However, geographical epidemiological surveillance studies on serotype distribution in different settings are needed before considering its possible value for vaccinating older adults.

A major strength of this study is that it was population-based and was conducted in a well defined geographical area during a long 8-year period that included early and late post-PCV7 periods. Another important strength was the validation of IPD events by checking clinical records in all IPD cases. We do not have reliable data on number of blood cultures performed among elderly people across study period, and this could be a limitation in the present study because changes in blood culture practices could cause changes in the incidence of IPD. However, although a minor frequency of blood culture practice has possibly produced an underestimation of the true incidence of IPD in the early post-PCV7 period, a possible bias comparing prevalence of serotype distribution of IPD cases between early and late post-PCV7 periods is unlikely.

In summary, in the present study evaluating changes in the epidemiology of IPD among Catalonian elderly people throughout the 2002–2009 period, although a decrease in IPD rates due to PCV7 strains occurred, an increase of the overall IPD rate was also observed. Vaccine serotype coverage's observed at the end of study period were almost similar for PPV23 and PCV13. Although the potential impact of both PCV13 and PPV23 in preventing pneumococcal infections is considerable, it still remains an important proportion (approximately a third) of invasive infections not covered by these vaccines. In coming years, new PCVs including progressively more serotypes (most likely emerging types due to epidemiological changes) will be needed. New technology anti-pneumococcal vaccines, with potential serotype-independent protection, will be greatly needed.

Table 2

Serotype distribution of the 139 IPD cases with any serotypes identified across overall study period 2002–2009, and according to early (2002–2005) and contemporary (2006–2009) isolates.

Serotype	Period		p value ^a	Overall N = 139 n (%)
	2002–2005 N = 43 n (%)	2006–2009 N = 96 n (%)		
PCV7 types^b				
4	3 (7.0)	0 (0.0)	0.028	3 (2.2)
6B	2 (4.7)	3 (3.1)	0.645	5 (3.6)
9V	3 (7.0)	2 (2.1)	0.172	5 (3.6)
14	7 (16.3)	6 (6.3)	0.110	13 (9.4)
18 C	0 (0.0)	0 (0.0)	–	0 (0.0)
19F	1 (2.3)	3 (3.1)	1.000	4 (2.9)
23F	0 (0.0)	0 (0.0)	–	0 (0.0)
PCV10-nonPCV7 types^c				
1	6 (14.0)	4 (4.2)	0.069	10 (7.2)
5	1 (2.3)	2 (2.1)	1.000	3 (2.2)
7F	3 (7.0)	11 (11.5)	0.549	14 (10.1)
PCV13-nonPCV10 types^d				
3	3 (7.0)	9 (9.4)	0.754	12 (8.6)
6A	3 (7.0)	8 (8.3)	1.000	11 (7.9)
19A	1 (2.3)	12 (12.5)	0.047	13 (9.4)
PPV23-nonPCV13 types^e				
2	0 (0.0)	0 (0.0)	–	0 (0.0)
8	3 (7.0)	2 (2.1)	0.172	5 (3.6)
9N	0 (0.0)	4 (4.2)	0.311	4 (2.9)
10A	0 (0.0)	1 (1.0)	1.000	1 (0.7)
11A	0 (0.0)	2 (2.1)	0.311	2 (1.4)
12F	1 (2.3)	2 (2.1)	1.000	3 (2.2)
15B	1 (2.3)	0 (0.0)	0.309	1 (0.7)
17F	0 (0.0)	1 (1.0)	1.000	1 (0.7)
20	0 (0.0)	0 (0.0)	–	0 (0.0)
22F	0 (0.0)	1 (1.0)	1.000	1 (0.7)
33F	0 (0.0)	1 (1.0)	1.000	1 (0.7)
Non PPV23 and nonPCV13 types^f				
10B	0 (0.0)	1 (1.0)	1.000	1 (0.7)
13	1 (2.3)	0 (0.0)	0.309	1 (0.7)
15A	0 (0.0)	1 (1.0)	1.000	1 (0.7)
15C	0 (0.0)	0 (0.0)	–	0 (0.0)
16F	1 (2.3)	3 (3.1)	1.000	4 (2.9)
21	0 (0.0)	0 (0.0)	–	0 (0.0)
23A	2 (4.7)	2 (2.1)	0.587	4 (2.9)
23B	0 (0.0)	3 (3.1)	0.552	3 (2.2)
24F	0 (0.0)	2 (2.1)	1.000	2 (1.4)
25	0 (0.0)	0 (0.0)	–	0 (0.0)
29	0 (0.0)	0 (0.0)	–	0 (0.0)
31	1 (2.3)	3 (3.1)	1.000	4 (2.9)
34	0 (0.0)	0 (0.0)	–	0 (0.0)
35A	0 (0.0)	0 (0.0)	–	0 (0.0)
35B	0 (0.0)	0 (0.0)	–	0 (0.0)
35F	0 (0.0)	1 (1.0)	1.000	1 (0.7)
37	0 (0.0)	1 (1.0)	1.000	1 (0.7)
38	0 (0.0)	5 (5.2)	0.324	5 (3.6)

Note: PPV: Pneumococcal polysaccharide vaccine; PCV pneumococcal conjugate vaccine; CI: confidence interval.

^a p values were calculated with chi-square test or Fisher test as appropriate.

^b Incidence rates (per 100.000 person/year) of PCV7 serotypes were 9.2 in 2002–2005 and 7.3 in 2006–2009, which means an decreasing of 21% (95% CI: –87 to 44; $p = 0.511$).

^c Incidence rates (per 100.000 person/year) of PCV10-nonPCV7 serotypes were 5.8 in 2002–2005 and 8.8 in 2006–2009, which means an increasing of 53% (95% CI: –45 to 150; $p = 0.283$).

^d Incidence rates (per 100.000 person/year) of PCV13-nonPCV10 serotypes were 4.0 in 2002–2005 and 15.0 in 2006–2009, which means an increasing of 273% (95% CI: 115–430; $p = 0.001$).

^e Incidence rates (per 100.000 person/year) of PPV23-non PCV13 serotypes were 2.9 in 2002–2005 and 7.3 in 2006–2009, which means an increasing of 151.8% (95% CI: –10 to 313; $p = 0.182$).

^f Incidence rates (per 100.000 person/year) of non PPV23 and non PCV13 serotypes were 2.9 in 2002–2005 and 11.4 in 2006–2009, which means an increasing of 296% (95% CI: 105–487; $p < 0.001$).

Acknowledgements

We thank the following persons for their contributions to data collection, analysis, laboratory work or manuscript preparation: Myriam Rodríguez, Cinta de Diego, Elisabet Salsench (Primary Care Service of Tarragona), Angels Vilanova and Josepa Tapiol (Hospital Joan XXIII), Xavier Cliville (Hospital Santa Tecla), Angel Vila-Rovira

(research assistance on mortality data), Dolors Rovira-Veciana and Timothy Bowring (assistance on the preparation of the manuscript). *Contributors:* A. Vila-Corcoles and O. Ochoa-Gondar designed the study, assessed outcomes, and wrote and edited the paper; F. Gomez-Bertomeu, X. and Raga-Luria obtained the data; O. Ochoa-Gondar did statistical analysis; A. Vila-Corcoles coordinated the study. *Conflict of interest statement:* The corresponding author had

full access to all the data in the study and had final responsibility for the decision to submit for publication. All the authors declare that they have not conflict of interest. **Funding:** Funding for the study was provided, in par, by grants from IDIAP Jordi Gol and the “Fondo de Investigación Sanitaria” of the Instituto de Salud Carlos III, (FIS 02/1147, and FIS 05/0231 and 09/0043). This study sponsor had no role in the design or implementation of the study, analysis of data, or reporting of the results.

References

- [1] Ortvist A, Hedlund J, Kalin M. *Streptococcus pneumoniae*: epidemiology, risk factors, and clinical features. *Semin Respir Crit Care Med* 2005;26:563–74.
- [2] Fedson DS, Musher DM. Pneumococcal polysaccharide vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, editors. *Vaccines*. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2003. p. 529–88.
- [3] Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19(3):187–95.
- [4] Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, Lynfield R, et al. Active Bacterial Core Surveillance of the Emerging Infections Program Network. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med* 2003;348(18):1737–46.
- [5] Centers for Disease Control Prevention. Progress in introduction of pneumococcal conjugate vaccine worldwide, 2000–2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008;57:1148–51.
- [6] Lexau CA, Lynfield R, Danila R, Pilishvili T, Facklam R, Farley MM, et al. Active Bacterial Core Surveillance Team. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA* 2005;294(16):2043–51.
- [7] Croxtall JD, Keating GM. Pneumococcal polysaccharide protein D-conjugate vaccine (Synflorix; PHiD-CV). *Paediatr Drugs* 2009;11(5):349–57.
- [8] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Prevention of pneumococcal disease among infants and children—use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *MMWR Recommendations* 2010; Reports 59(RR11), 1–18.
- [9] Jackson LA, Janoff EN. Pneumococcal vaccination of elderly adults: new paradigms for protection. *Clin Infect Dis* 2008;47:1328–38.
- [10] Web de l'estadística oficial de Catalunya. Idescat. Available at: <http://www.idescat.cat>. Accessed 20 September 2010.
- [11] Vila-Córcoles A, Ochoa-Gondar O, Ester F, Sarrá N, Ansa X, Saún N, et al. Evolution of vaccination rates after the implementation of a free systematic pneumococcal vaccination in Catalanian older adults: 4-years follow-up. *BMC Public Health* 2006;6:231.
- [12] Vila Córcoles A, de Diego Cabanes C, Salsench Serrano E, Saún Casas N. Cover with conjugated heptavalent pneumococcal vaccine in the child population of Tarragona-Valls. *Aten Primaria* 2007;39(9):507. Spain [in spanish].
- [13] Fenoll A, Granizo JJ, Aguilar L, Giménez MJ, Aragoneses-Fenoll L, Hanquet G, et al. Temporal trends of invasive *Streptococcus pneumoniae* serotypes and antimicrobial resistance patterns in Spain from 1979 to 2007. *J Clin Microbiol* 2009;47(4):1012–20.
- [14] Imöhl M, Reinert RR, van der Linden M. Adult invasive pneumococcal disease between 2003 and 2006 in North-Rhine Westphalia, Germany: serotype distribution before recommendation for general pneumococcal conjugate vaccination for children <2 years of age. *Clin Microbiol Infect* 2009;15(11):1008–12.
- [15] Park IH, Pritchard DG, Cartee R, Brandao A, Brandileone MC, Nahm MH. Discovery of a new capsular serotype (6C) within serogroup 6 of *Streptococcus pneumoniae*. *J Clin Microbiol* 2007;45:1225–33.
- [16] Lepoutre A, Varin E, Georges S, Gutmann L, Lévy-Bruhl D. Impact of infant pneumococcal vaccination on invasive pneumococcal diseases in France, 2001–2006. *Euro Surveill* 2005;13:18962. Available at: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=18962>.. Accessed 15 January, 2011.
- [17] 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. *Clin Infect Dis* 2009;48(1):7–64.
- [18] Tsigrelis C, Tleyjeh IM, Lahr BD, Nyre LM, Virk A, Baddour LM. Trends in invasive pneumococcal disease among older adults in Olmsted County, Minnesota. *J Infect* 2009;59(3):188–93.
- [19] Fry AM, Zell ER, Schuchat A, Butler JC, Whitney CG. Comparing potential benefits of new pneumococcal vaccines with the current polysaccharide vaccine in the elderly. *Vaccine* 2002;21:303–11.
- [20] Zangeneh TT, Baracco G, Al-Tawfiq JA. Impact of conjugate pneumococcal vaccines on the changing epidemiology of pneumococcal infections. *Expert Rev Vaccines* 2011;10(3):345–53.

VII- RESULTADOS

VIII- DISCUSIÓN

1. Discusión publicaciones generadas

La presente tesis analizó la incidencia y distribución de serotipos causantes de ENI en tres comarcas de Tarragona durante 2006-2009, período que abarca los últimos años en los que la vacuna infantil VNC7 estuvo comercializada e incluye el cuatrienio inmediatamente anterior a la introducción de las nuevas VNC10 y VNC13 (introducidas en enero y junio de 2010 respectivamente).

1.1. Incidencia y distribución de serotipos causantes de ENI en la población general y cobertura serotípica para cada una de las distintas formulaciones vacunales (Revista Española Quimioterapia 2015)

En nuestro estudio siete serotipos (1, 3, 6A, 7F, 12F, 14, y 19A) representaron casi dos tercios (63.3%) del total de serotipos identificados en pacientes de cualquier edad. A destacar que seis de ellos (1, 3, 6A, 7F, 12F y 19A) no se encontraban incluidos en la formulación de la VNC7 (única vacuna conjugada comercializada entre 2001 y 2009), que cuatro de ellos (3, 6A, 12F y 19A) tampoco estaban incluidos en la VNC10, que la VNC13 contiene seis de los siete serotipos mencionados excepto el 12F, al igual que la VNP23 que sólo contiene seis de ellos no incluyendo en este caso el serotipo 6A.

Tres serotipos (1, 7F y 19A) aparecen como los más prevalentes, sumando casi el 40% del total de serotipos identificados en nuestra población. Entre los niños el serotipo más frecuente fue con diferencia el 1 (44,7%) mientras que en las personas \geq 65 años el serotipo más prevalente fue el 19A (12,5%), seguido de cerca por el 7F (11,5%). Estos tres serotipos, ninguno de ellos incluido en la inicial VNC7, han sido también informados en otros estudios como serotipos emergentes tras la introducción de la VNC7 (Tarragó 2011, González Martínez 2013, Ochoa Gondar 2011, Ardanuy 2012, Fenoll 2009 y Imöhl 2009).

El incremento en la incidencia de serotipos no incluidos en la VNC7 durante la pasada década es generalmente atribuido al uso de la vacuna, aunque debe reconocerse que podría ser un fenómeno multifactorial (Harboe 2010). Durante estos años en general se ha observado un descenso en la incidencia de sepsis y meningitis neumocócica pero distintos estudios han comunicado un aumento de casos de neumonía y empiema (principalmente por los serotipos 1 y 19A) (González Martínez 2013, Obando

VIII- DISCUSIÓN

2008). El serotipo 19A se ha comunicado también asociado con la presencia de resistencia o sensibilidad reducida a múltiples antibióticos (Tarragó 2011, Muñoz Almagro 2009). Además y de acuerdo con los datos de uno de los estudios presentados en esta tesis (Vila Córcoles 2013) y con otro realizado por nuestro grupo (Ochoa Gondar 2011), este serotipo causó sólo el 3.9% de todos los casos de ENI en nuestra área durante 2002-2005 (11% en los niños y 2% en adultos).

Resaltamos la baja proporción de casos de ENI causados por serotipos incluidos en la VNC7, tanto entre los niños como en los adultos, lo cual sugiere que la introducción de la VNC7 en nuestro ámbito como vacunación infantil rutinaria, pese a alcanzarse coberturas intermedias al no estar financiada públicamente (Borras 2007), tuvo un impacto indirecto reduciendo la incidencia de ENI por serotipos vacunales entre los niños y, tal como se ha descrito también previamente (CDC 2005), un efecto indirecto (vía inmunidad de grupo) reduciendo la circulación de los serotipos vacunales también entre los adultos.

En relación al serotipo 6A (incluido en la VNC13 pero no en la VNP23), que representó el 5.5% del total de serotipos identificados en nuestro estudio (8,3% en población ≥ 65 años), debemos señalar que algunos de los casos atribuidos a ese serotipo podrían en realidad ser debidos al recientemente descubierto serotipo 6C (indistinguible por entonces del 6A mediante la clásica reacción de Quellung) (Park 2007).

Cabe resaltar también la considerable proporción de casos totales de ENI causados por serotipos no incluidos en ninguna vacuna, proporción que ascendió a una cuarta parte de los casos en el grupo de persona ≥ 65 años (principal subgrupo diana de la vacunación en adultos). Entre estos serotipos no vacunales, destacamos la relativa alta frecuencia de los serotipos 16F, 23B y 38 (con cinco casos cada uno en nuestro estudio). Estos serotipos juntamente con el 6C y/o otros que pudieran emerger, deberían ser especialmente monitorizados y considerados en el desarrollo de posibles futuras vacunas.

Los estudios españoles sobre la incidencia de enfermedad neumocócica tras la introducción de la vacunación antineumocócica en nuestro país han resultados dispares (Tarragó 2011, González Martínez 2013, Ochoa Gondar 2011, Fenoll 2009, Montaner 2004, Guevara 2009, Ardanuy 2009, Aristegui 2007, Barricarte 2007, Salleras 2009, Picazo 2011 y Muñoz Almagro 2011). En un estudio del Laboratorio de

Referencia de Neumococos del Instituto de Salud Carlos III evaluando la tendencia de la ENI a lo largo del tiempo en nuestro país, Fenoll et al comunicaron una disminución en la incidencia de ENI por serotipos de la VNC7 entre 1996-2006, mientras que la incidencia de serotipos no incluidos en la VNC7 aumentó, por lo que no hubo un patrón claro en la incidencia global de ENI considerando todos los serotipos (Fenoll 2009).

En sintonía con los resultados de esta tesis, un estudio que incluyó 609 casos de ENI diagnosticados durante 2009 en niños y adultos de Barcelona (Ardanuy 2009), comunicó que sólo el 12,3% de los casos fueron causados por serotipos incluidos en la VNC7, mientras que la cobertura serotípica ascendió a un 51% para la VNC10, un 71.7% para la VNC13 y un 82.6% para la VNP23 (datos esencialmente similares a los observados en la presente tesis). En el estudio barcelonés, el serotipo 1 fue también el más frecuente (22,5%), seguido de los serotipos 7F (12,5%) y 19A (11,2%), lo cual concuerda también con lo obtenido en la presente tesis.

Si consideramos las vacunas conjugadas de segunda generación, la potencial cobertura serotípica de la VNC10 está muy limitada por la no inclusión de algunos serotipos (especialmente el 19A, aunque en menor medida el 3 y el 6A) que son una importante causa de ENI en todos los rangos de edad. Entre los adultos de nuestro estudio, destacamos que la VNC13 justo antes de su comercialización y pese a contener diez serotipos menos que la VNP23, tuvo una cobertura de serotipos muy cercana a la de la VNP23. Así en la población de 15-64 años la VNC13 presentó una cobertura del 78,7% vs 86,2% para la VNP23, mientras que para la población ≥ 65 años la cobertura fue del 62,5% para la VNC13 siendo del 68,8% para la VNP23. Señalamos, no obstante, que estas coberturas serotípicas podrían estar cambiando en la actualidad. De hecho, en personas ≥ 65 años, se ha reportado un incremento en el diferencial de cobertura serotípica entre la VNC13 y la VNP23 en los primeros años tras la comercialización de la VNC13 (Grabenstein 2014, Guevara 2014).

VIII- DISCUSIÓN

1.2. Incidencia y distribución de serotipos causantes de ENI en la población infantil y cobertura serotípica para cada una de las distintas formulaciones vacunales (Infection 2013).

En el subgrupo de edad ≤ 14 años, los principales cambios epidemiológicos ocurrieron en el grupo de niños menores de dos años (población diana para la vacunación), entre los cuales los ratios de incidencia global de infecciones neumocócicas (invasivas y no invasivas) mostraron un mayor descenso, de 171 a 111 por 100.000 habitantes/año, entre 2002-2005 y 2006-2009. Este descenso representa una reducción casi estadísticamente significativa del 35% ($p=0,059$). Este resultado encaja con el impacto directo teórico esperado de la vacunación de aproximadamente un 25% si consideramos una eficacia teórica de la vacuna del 89% (Black 2000), con una cobertura vacunal de serotipos de aproximadamente el 75% cuando la VNC7 fue introducida (Fenoll 2009), y un incremento del 35% en la administración de la VNC7 entre principios y finales de los períodos de estudio (Vila Corcoles 2007). A diferencia de otros estudios, un efecto protector indirecto de la vacunación no fue observado para otros subgrupos de población en nuestro estudio, probablemente debido al hecho que la administración de la vacuna no fue suficiente para alcanzar un efecto de grupo en la población no vacunada.

Tanto el efecto beneficioso de la vacunación masiva en niños pequeños (protección de grupo por efecto directo e indirecto) como los efectos negativos debido al fenómeno de reemplazo de serotipos han sido estudiados en gran medida en USA, donde los índices de vacunación han sido muy altos desde que se autorizó en el 2000 (CDC 2005, Pilishvili 2010, Singleton 2007, Hicks 2007). Sin embargo, datos sobre la incidencia de infecciones neumocócicas en países europeos después de la autorización de la VNC7 son más bien escasos (Hanquet 2010). Además, poco se sabe acerca de los efectos directos e indirectos de la vacunación aplicados de forma individual, a lo largo del sector privado, resultando en índices de vacunación bajos/intermedios.

Estudios españoles sobre la incidencia de ENI realizados después de la aprobación de la VNC7 obtuvieron resultados dispares (Guevara 2009, Barricarte 2007, Salleras 2009, Aristegui 2007, Muñoz Almagro 2008). Como se comentó previamente en un

gran estudio que evaluaba las tendencias temporales de la población española, Fenoll et al (Fenoll 2009) observó un descenso significativo en la incidencia de infecciones debidas a serotipos de la VNC7 entre 1996-2006, mientras que la incidencia de serotipos no incluidos en la VNC7 ascendieron, con lo que no hubo un patrón claro en la incidencia global de ENI. Si consideramos los niños de edad < 5 años, reducciones no estadísticamente significativas en la incidencia global de ENI que van desde el 12% al 18% han sido informadas en diferentes regiones españolas (Guevara 2009, Barricarte 2007, Salleras 2009), a pesar de que un estudio comunicó una reducción significativa del 40% en el País Vasco (Aristegui 2007), mientras que otro estudio informó un incremento significativo del 58% en Barcelona (Muñoz Almagro 2008). Una disminución en las ENI entre los niños más pequeños fue comunicada durante el período 2007-2009 en Madrid, tras la introducción en 2006 de un programa de vacunación con financiación pública (Picazo 2011). En contraste, en el período 2007-2009, los ratios de incidencia de ENI entre los niños de edad < 5 años se informó que habían aumentado en el área de Barcelona (del 76,2 al 109,9 de casos por 100.000 entre 2007-2009) (De Sevilla 2012).

En nuestro estudio, el aumento significativo de ENI debidas a serotipos no-VNC7 refleja en gran medida la emergencia de serotipos no incluidos en la vacuna (principalmente el serotipo 1 y el 19A, los cuales representaron un 55,3% del global de serotipos identificados en el último período 2006-2009. Durante el período de estudio los cinco serotipos más comunes (1, 14, 19A, 19F y el 7F) representaron el 75% del global de serotipos identificados. Cuatro de ellos están incluidos en la VNC10 y los cinco en la VNC13. Nuestros resultados no difieren sustancialmente de los datos comunicados en otros estudios, los cuales también encuentran estos serotipos entre los serotipos más frecuentes aislados de infecciones invasivas en niños. Siete serotipos (1, 5, 6A, 6B, 14, 19F Y 23F) son los serotipos más comunes que causan infecciones invasivas tanto a nivel mundial como a escala regional (Johnson 2010). Además, y en concordancia con nuestros datos, el serotipo 1 y el 19A fueron también identificados en estos estudios como los serotipos emergentes más relevantes a lo largo de la era de la VNC7 (Singleton 2007, Hicks 2007, Hanquet 2010, Guevara 2009, Muñoz Almagro 2008, Salleras 2009 y Imöhl 2010). Observamos que el incremento de las infecciones neumococicas causadas por el serotipo 6A podrían ser causadas, en parte, al incremento del recientemente descubierto serotipo 6C como ya se mencionó anteriormente.

VIII- DISCUSIÓN

Es posible que los cambios en los procedimientos de recogida de hemocultivos durante nuestro período de estudio pudieran haber causado los cambios observados en la incidencia de ENI. Nuestros resultados deberían ser interpretados teniendo en cuenta que tomando los datos de referencia de los laboratorios del área de estudio, el número total de hemocultivos realizados se incrementó un 17%, de 43.941 en el período 2002-2005 a 51.464 en el período 2006-2009. Esto podría explicar el inesperado aumento en el ratio de incidencia de la neumonía bacteriémica y la bacteriemia primaria en los niños de 5-14 años de nuestro estudio. Sin embargo, aunque la relativa baja frecuencia de hemocultivos realizados a principios del período de la VNC7 posiblemente produjo una subestimación de la incidencia real de infecciones invasivas, una posible sesgo comparando la prevalencia de la distribución de serotipos a principios y finales del período de la VNC7 es improbable.

En ninguno de los niños de nuestro estudio los cuales habían recibido la VNC7 tuvieron una infección neumocócica debida a serotipos incluidos en dicha vacuna. Nuestros datos sugieren por tanto una eficacia alta de la VNC7 contra las infecciones invasivas (Black 2000).

1.3. Incidencia y distribución de serotipos causantes de ENI en la población mayor de 65 años y cobertura serotípica para cada una de las distintas formulaciones vacunales (Vaccine 2011).

En el subgrupo de personas ≥ 65 años de edad, el descenso de la incidencia de ENI debido a serotipos incluidos en la vacuna VNC7 (-21%) no alcanzó significación estadística, pero probablemente refleja un efecto indirecto de la vacunación infantil por la inmunidad de grupo reduciendo la transmisión de cepas VNC7 en la población (Whitney 2003). En contraste, se observó un incremento significativo de las ENI debidas a serotipos incluidos en la VNP23 pero no en la VNC7 (146%) y serotipos no incluidos en la VNP23 (237%), resultando un incremento global del 69% (IC 95%: 29-110%) para todas las ENI.

Seis serotipos (7F, 14, 19A, 3, 6A y 1) representaron el 52% de los serotipos identificados globalmente. Estos resultados no difieren sustancialmente con los datos comunicados en otros estudios españoles y europeos, los cuales también encontraron estos serotipos entre los serotipos más comúnmente aislados de infecciones invasivas en adultos (Fenoll 2009, Imöhl 2009). Similar a nuestros datos, el serotipo 19A aparece como el serotipo emergente más relevante. El incremento del serotipo 6A podría deberse, en parte, al incremento del recientemente descubierto serotipo 6C (Park 2007), ya que ambos serotipos no fueron discriminados en nuestra población hasta bien avanzado el 2009. De acuerdo con los datos de incidencia entre las personas ≥ 65 años durante el 2010 en nuestra área de estudio (datos no publicados), un total de 4 casos fueron causados por el serotipo 6C y 3 casos por el serotipo 6A. Por lo tanto, en este subgrupo de edad el serotipo 6C sería responsable aproximadamente del 57% (4/7) de los casos atribuidos al serotipo 6A. En consecuencia, la cobertura estimada de serotipos para todas las formulaciones de vacunas anti-neumocócicas (ninguna de ellas contiene el serotipo 6C) podría ser ligeramente menor.

La prevalencia de la bacteriemia primaria también aumentó significativamente entre los períodos 2002-2005 y 2006-2009, lo cual probablemente refleja una mayor frecuencia de hemocultivos realizados en el último período. No tenemos datos fiables del número de hemocultivos realizados en las personas de edad avanzada a lo largo del período

VIII- DISCUSIÓN

de estudio, y esto podría ser una limitación, ya que cambios en las prácticas de realización de hemocultivos podrían causar cambios en la incidencia de ENI. Sin embargo, a pesar de que una menor frecuencia en las prácticas de realización de hemocultivos produjo posiblemente una subestimación en la incidencia real de ENI a principios del período post-VNC7, un posible sesgo comparando la prevalencia de la distribución de serotipos causantes de ENI a principios y finales de los períodos post-VNC7 es improbable tal y como se comentó en el subgrupo de edad ≤ 14 años. Una limitación de este estudio incluye el número relativamente bajo de casos y la dificultad de generalizar los resultados. A pesar de eso, nuestras conclusiones muestran que un incremento en la incidencia de ENI entre la población de edad avanzada en los últimos años no es único y merece más investigaciones. En nuestro conocimiento, tres estudios realizados en muy diferentes áreas geográficas (Francia, España y USA) han reportado en años recientes un incremento en la incidencia de ENI en gente de edad avanzada (Lepoutre 2011, Ardanuy 2009 y Tsigrelis 2009).

Nuestros datos también muestran que el valor actual de la VNP23 en la prevención de ENI en personas de edad avanzada ha disminuido (con una cobertura serotípica aproximadamente del 90% al inicio de la vacunación hasta el 68,8% en el período 2006-2009). La cobertura de serotipos para la VNC13 (62,5%) fue casi similar a la cobertura de la VNP23, lo que apunta a un posible uso de esta vacuna en personas de edad avanzada. El posible uso de VNC en adultos ya fue sugerido previamente (Jackson 2008, Fry 2002). Las vacunas conjugadas prometen potenciar la respuesta inmune en personas de alto riesgo y de edad avanzada comparado con las vacunas polisacáridas, debido a su modo de acción dependiente de las células T. Hasta ahora, la baja cobertura serotípica ha sido un inconveniente importante para el uso de la “vieja” VNC7 en adultos, pero la nueva VNC13 (la cual ha ampliado la cobertura de serotipos tanto en niños como en individuos de edad avanzada) podría ser una buena alternativa de futuro para su uso en todos los grupos de edad. Esta nueva generación de vacunas conjugadas las cuales incluyen serotipos emergentes, mientras mantengan la protección contra los serotipos de la VNC7, han sido recientemente aprobadas (2010) (CDC 2010). Teóricamente, con la adición de estos serotipos, la mayoría de los serotipos de neumococos potencialmente causantes de enfermedad invasiva en muchas partes del mundo podrían estar cubiertos (Zangeneh 2011). En consecuencia, estudios geográficos de vigilancia epidemiológica de la distribución de serotipos en diferentes emplazamientos son necesarios antes de considerar su posible valor para vacunar a las personas de mayor edad.

VIII- DISCUSIÓN

1.4. Impacto epidemiológico (directo y/o indirecto) de la VNP23 en la población adulta y la VNC7 en la población infantil (Revista Española Quimioterapia 2015, Infection 2013 y Vaccine 2011).

Como se ha comentado en los apartados anteriores, la vacunación infantil con la pionera VNC7 proporcionó inicialmente unos resultados excelentes, observándose importantes reducciones en la incidencia de infecciones causadas por serotipos vacunales por impacto directo, entre los niños vacunados, y por un efecto indirecto por inmunidad de grupo, entre la población no vacunada infantil y adulta (Whitney 2003; CDC 2005).

En nuestro estudio se constatan ambos impactos epidemiológicos, tanto en niños como en adultos, con una disminución de las ENI por serotipos incluidos en la VNC7 pese a haberse alcanzado solamente coberturas intermedias de vacunación infantil al no estar financiada públicamente (Borras 2007). En el subgrupo de edad ≤ 14 años el impacto directo se observó en los niños menores de 2 años (población diana de la vacunación), mientras que un efecto protector indirecto debido a la reducción de la circulación de serotipos vacunales, no se observó para otros subgrupos de edad, lo que sugiere que la cobertura vacunal no fue suficiente para alcanzar un efecto de grupo entre la población infantil no vacunada. Además en nuestro estudio hubo un aumento significativo de ENI debidas a serotipos no-VNC7 reflejando en gran medida la emergencia de serotipos no incluidos en la vacuna por fenómeno de reemplazo (principalmente el serotipo 1 y el 19A).

En el subgrupo de personas ≥ 65 años de edad también se constató este impacto indirecto, con un descenso de la incidencia de ENI debido a serotipos incluidos en la VNC7 (Whitney 2003), aunque por el contrario se observó un incremento de las ENI debidas a serotipos incluidos en la VNP23 pero no en la VNC7 y serotipos no incluidos en la VNP23, resultando en un incremento global para todas las ENI.

2. Perspectivas de futuro

Si tenemos en cuenta la experiencia acumulada con el uso de la VNC7 durante la primera década de este siglo, es probable que en los próximos años nuevas vacunas conjugadas incluyendo progresivamente más serotipos (muy probablemente serotipos emergentes debido a cambios epidemiológicos) sean necesarias. De hecho en un estudio reciente de vigilancia epidemiológica de ENI realizado en Cataluña por la Agència de Salut Pública durante el trienio 2012-2014 (datos no publicados), concluye que en la población en general los serotipos incluidos en la VNC7 supusieron el 14,2% de los casos, los incluidos en la VNC10 el 29,1% y los incluidos en la VNC13 el 48,2% de los casos, resultados que corroboran la necesidad de la comercialización de nuevas vacunas. Tanto es así que una nueva vacuna conjugada 15-valente ha sido ya formulada y está actualmente en fase de pre-comercialización (McFetridge 2015). Sin embargo el fenómeno de reemplazo de serotipos no puede ser totalmente superado con el incremento del número de serotipos vacunales, por lo que nuevas vacunas de nueva tecnología, tal como las vacunas basadas en proteínas neumocócicas que eviten la adhesión del neumococo a las células del epitelio pulmonar, son muy necesarias. Estas vacunas basadas en proteínas neumocócicas ofrecen la ventaja potencial de una protección total (independiente del serotipo) y algunas de ellas están en diferentes fases de investigación por lo que es previsible que alguna pueda estar disponible para la práctica clínica en los próximos 5-10 años (Gamez 2012).

IX- FORTALEZAS Y LIMITACIONES

IX- FORTALEZAS Y LIMITACIONES

Como fortalezas de la presente tesis señalamos su diseño de base poblacional, llevado a cabo en un área geográfica bien definida durante un período de tiempo considerable y que, para los subgrupos de mayor riesgo en los cuales estaba indicada la vacunación, incluyó principios y finales de los períodos post-VNC7. Otra fortaleza del estudio es que todos los casos incluidos fueron validados mediante revisión de los datos microbiológicos y de la historia clínica. Como principal limitación, el estudio estuvo realizado en un área geográfica relativamente pequeña, lo cual limita la generación de resultados. Es posible también que algunos casos de ENI fuesen perdidos inicialmente si no fueron codificados al alta en el CMBD, pero este posible problema fue minimizado considerando que, además de los códigos CIE-9 de las altas hospitalarias/urgencias, se revisaron adicionalmente los registros específicos de microbiología de los laboratorios de referencia del área de estudio

X- CONCLUSIONES

1. Objetivo general:

1. Incidencia y distribución de serotipos causantes de ENI en la población general y cobertura serotípica para cada una de las distintas formulaciones vacunales.

- Si consideramos toda la población estudiada (personas de cualquier edad en la región de Tarragona durante el período 2006-2009), tres serotipos neumocócicos 1, 7F y 19A representan casi el 40% del total de serotipos identificados.
- En el cuatrienio inmediatamente anterior a la comercialización de las nuevas vacunas conjugadas VNC-10 y VNC-13, siete serotipos neumocócicos (1, 3, 6A, 7F, 12F, 14 y 19A) representaron casi dos tercios (63,3%) del total de serotipos identificados en pacientes de cualquier edad.
- Respecto a la composición de las distintas formulaciones vacunales actualmente comercializadas, se observó que seis de estos serotipos (1, 3, 6A, 7F, 12F y 19A) no se encontraban incluidos en la formulación de la VNC7 (única vacuna conjugada comercializada entre 2001-2009), cuatro de ellos (3, 6A, 12F y 19A) tampoco están incluidos en la VNC10, la VNC13 contiene seis de los siete serotipos mencionados (excepto el 12F), y que la VNP23 contiene también seis de ellos (puesto que no incluye el serotipo 6A).

X- CONCLUSIONES

2. Objetivos específicos:

1. Incidencia y distribución de serotipos causantes de ENI en la población infantil y cobertura serotípica para cada una de las distintas formulaciones vacunales.

- Entre la población infantil el serotipo más frecuente fue el 1, seguido del 14 y el 19A.
- Si consideramos las actuales formulaciones de vacunas conjugadas para uso infantil, el serotipo 1 se incluye tanto en la VNC10 y en la VNC13, pero el serotipo 19A sólo estaría incluido en la VNC13, lo cual puede tener importantes repercusiones clínicas en la toma de decisión sobre el uso de una u otra vacuna. El serotipo 14 sería el único serotipo incluido en las tres vacunas conjugadas.

2. Incidencia y distribución de serotipos causantes de ENI en la población mayor de 65 años y cobertura serotípica para cada una de las distintas formulaciones vacunales.

- En la población mayor de 65 años el serotipo más frecuente fue el 19A, seguido del 7F.
- Resaltar que ambos serotipos están incluidos tanto en la clásica VNP23 (usada habitualmente en los adultos) como en la nueva VNC13 (aprobada para uso también en adultos a partir de 2012).

3. Impacto epidemiológico (directo y/o indirecto) de la VNP23 en la población adulta y la VNC7 en la población infantil.

- En la región de Tarragona durante la pasada década, se ha observado un incremento en la frecuencia de serotipos no incluidos en la VNC7 (única vacuna conjugada comercializada en esa época). Ese incremento de infecciones causadas por serotipos no VNC7, podría atribuirse al uso de la vacuna (fenómeno de reemplazo de serotipos), aunque probablemente se trate de un fenómeno multifactorial.
- Destacar la baja proporción de casos de ENI causados por serotipos VNC7, tanto entre los niños como en los adultos, lo cual sugiere que la introducción de

X- CONCLUSIONES

- la pionera y “vieja” VNC7, (que alcanzó coberturas intermedias al no estar financiada públicamente), tuvo un impacto directo reduciendo la incidencia de ENI por serotipos VNC7 entre los niños y, un efecto indirecto reduciendo la circulación de serotipos vacunales entre los adultos también.
- Si consideramos las vacunas conjugadas de segunda generación, la potencial cobertura serotípica de la VNC10 está muy limitada por la no inclusión especialmente del serotipo 19A, y en menor en menor medida del 3 y el 6A, los cuales son una importante causa de ENI en todos los rangos de edad. Entre los adultos, destacamos que la VNC13 (aún teniendo diez serotipos menos) tuvo una cobertura muy cercana a la VNP23 (78,7% vs 86,2% en población de 15-64 años y del 62,5% vs 68,8% en la población ≥ 65 años) justo antes de su comercialización. No obstante estas coberturas podrían estar cambiando en la actualidad hecho que ya se ha descrito en diferentes estudios, comunicando un incremento en el diferencial de cobertura serotípica entre la VNC13 y la VNP23.
 - Para finalizar, resaltar la considerable proporción de casos totales de ENI causados por serotipos no incluidos en ninguna vacuna, proporción que ascendió a una cuarta parte de los casos en el grupo de personas ≥ 65 años, principal subgrupo diana de la vacunación en adultos. Entre estos serotipos no vacunales destacamos la relativa alta frecuencia de los serotipos 16F, 23B y 38 (con cinco casos cada uno) que junto con el serotipo 6C y/u otros que pudiesen emerger, deberían ser especialmente monitorizados y tenidos en consideración para el desarrollo de posibles futuras vacunas.

XI- BIBLIOGRAFIA

Anderson R, Feldman C. Key virulence factors of *Streptococcus pneumoniae* and non-typeable *Haemophilus influenzae*: roles in host defence and immunisation. *South Afr J Epidemiol Infect* 2011;26(1):6-12

Ardanuy C, Marimón JM, Calatayud L, Giménez M, Alonso M, Grau I et al. Epidemiology of invasive pneumococcal disease in older people in Spain (2007-2009): implications for future vaccination strategies. *PLoS One* 2012; 7: e43619

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. *Clin Infect Dis* 2009; 48:57-64.

Aristegui J, Bernaola E, Pocheville I, García C, Arranz L, Durán G, et al. Reduction in pediatric invasive pneumococcal disease in the Basque Country and Navarre, Spain, after introduction of the heptavalent conjugate vaccine. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; 26:303-10.

Barricarte A, Gil Setas A, Torroba L, Castilla J, Petit A, Polo I, et al. Enfermedad neumocócica invsiva en la población menor de 5 años de edad en Navarra (2000-2005): impacto de la vacuna conjugada. *Med Clin (Barc)* 2007; 129:41-5

Black S, Shinefield H, Fireman B et al. The Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 187-95.

Borras E, Domínguez A, Batalla J, Torner N, Cardeñosa N, Nebot M et al. Vaccination coverage in indigenous and immigrant children under 3 years of age in Catalonia (Spain). *Vaccine* 2007;25:3240-3.

Brueggemann AB, Griffiths DT, Meats E, Peto T, Crook DW, Spratt BG. Clonal relationships between invasive and carriage *Streptococcus pneumoniae* and serotype- and clone-specific differences in invasive disease potential. *J Infect Dis.* 2003 May 1;187(9):1424-32

Casas Maldonado F, Alfageme Michavila I, Barchilón Cohen VS, Peis Redondo JI, Vargas Ortega DA. Pneumococcal vaccine recommendations in chronic respiratory diseases. *Semergen.* 2014 Sep;40(6):313-25

Calix JJ, Porambo RJ, Brady AM, Larson TR, Yother J, Abeygunwardana C, Nahm MH. Biochemical, genetic, and serological characterization of two capsule subtypes among *Streptococcus pneumoniae* Serotype 20 strains: discovery of a new pneumococcal serotype. *J Biol Chem.* 2012 Aug 10;287(33):27885-94

Centers for Disease Control and Prevention. Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease, United States, 1998-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005; 54: 893-7.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Prevention of pneumococcal disease among infants and children—use of 13valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *MMWR Recommendations* 2010; Reports 59(RR11), 1–18.

XI- BIBLIOGRAFÍA

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent vaccine for adults with immunocompromising conditions. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2012; 61(40): 816-9.

Croxtall JD, Keating GM. Pneumococcal polysaccharide protein D-conjugate vaccine (Synflorix; PHiD-CV). Paediatr Drugs. 2009;11(5): 349-57.

De Sevilla MF, García García JJ, Esteva C, Moraga F, Hernández S, Selva L, et al. Clinical presentation of invasive pneumococcal disease in Spain in the era of heptavalent conjugate vaccine. Pediatr Infect Dis J. 2012;31:124-8.

Ekdahl K, Ahlinder I, Hansson HB, Melander E, Mölsted S, Söderström M, Persson K. Duration of nasopharyngeal carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: experiences from the South Swedish Pneumococcal Intervention Project. Clin Infect Dis. 1997 Nov;25(5):1113-7

Eskola J, Black S, Shinefield H. Vacunas antineumocócicas conjugadas. En: Plotkin SA, Orenstein WB, Picazo JJ, editores. Vacunas. 1.a ed. Madrid: Editorial Médica; 2004. p. 605-43.

European Medicines Agency (EMA). Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (13-valent, adsorbed). Variation on marketing authorization. EMEA/H/C/1104/II/0071. 9 de julio de 2013. En <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h590.htm>

Fedson DS, Musher DM. Pneumococcal polysaccharide vaccine. En: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. Vaccines. 4th ed. Philadelphia: Saunders, 2003: 529-88.

Fenoll A, Granizo JJ, Aguilar L, Giménez MJ, Aragonese-Fenoll L, Hanquet G et al. Temporal trends of invasive *Streptococcus pneumoniae* serotypes and antimicrobial resistance patterns in Spain from 1979 to 2007. J Clin Microbiol 2009; 47(4): 1012-20.

Fry AM, Zell ER, Schuchat A, Butler JC, Whitney CG. Comparing potential benefits of new pneumococcal vaccines with the current polysaccharide vaccine in the elderly. Vaccine 2002;21:303-11.

Gamez G, Hammerschmidt S. Combat pneumococcal infections: adhesions as candidates for protein-based vaccine development. Curr Drug Targets 2012; 13:323-37

Gillespie SH, Balakrishnan I. Pathogenesis of pneumococcal infection. J Med Microbiol. 2000 Dec;49(12):1057-67. Review

González-Martínez F, Saavedra Lozano J, Navarro Gómez ML, Santos Sebastián MM, Rodríguez Fernández R, González Sánchez M et al. Increase in the incidence of invasive pneumococcal disease caused by serotype 19A prior to the implementation of the expanded pneumococcal vaccines. An Pediatr (Barc) 2013; 79: 288-92

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

Guevara M, Ezpeleta C, Gil-Setas A, Torroba L, Beristain X, Aguinaco A. Reduced incidence of invasive pneumococcal disease after introduction of the 13-valent conjugate vaccine in Navarre, Spain, 2001-2013. Vaccine 2014; 32: 2553-62

XI- BIBLIOGRAFÍA

Guevara M, Barricarte A, Gil Setas A, García Irure JJ, Beristain X, Torroba L, et al. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease following increased coverage with the heptavalent conjugate vaccine in Navarre, Spain. *Clin Microbiol Infect* 2009;15:1013-9

Harboe ZB, Benfield TL, Valentiner Branth P, Hjuler T, Lambertsen L, Kaltoft M, et al. Temporal trends in invasive pneumococcal disease and pneumococcal serotypes over 7 decades. *Clin Infect Dis* 2010;50:329-37.

Hauquet G, Kissling E, Fenoll A, George R, Lepoutre A, Lernout T, et al. Pneumococcal serotypes in children in 4 European countries. *Emerg Infect Dis*. 2010;16:1428-39.

Hausdorff WP, Bryant J, Kloek C, Paradiso PR, Siber GR. The contribution of specific pneumococcal serogroups to different disease manifestations: implications for conjugate vaccine formulation and use, part II. *Clin Infect Dis*. 2000 Jan;30(1):122-40

Hausdorff WP, Siber G, Paradiso PR. Geographical differences in invasive pneumococcal disease and serotype frequency in young children. *Lancet* 2001; 357:950-2

Hausdorff WP, Feikin DR, Klugman KP. Epidemiological differences among pneumococcal serotypes. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 83-93.

Hicks L, Harrison L, Flannery B, Hadler JL, Schaffner W, Craig AS, et al. Incidence of pneumococcal disease due to non-pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) serotypes in United States during the era of widespread PCV7 vaccination, 1998-2004. *J Infect Dis*. 2007;196:1346-54.

Imöhl M, Reinert RR, van der Linden M. Adult invasive pneumococcal disease between 2003 and 2006 in North-Rhine Westphalia, Germany: serotype distribution before recommendation for general pneumococcal conjugate vaccination for children <2 years of age. *Clin Microbiol Infect* 2009.15;1008-12.

Imöhl M, Reinert RR, van der Linden M. Temporal variations among invasive pneumococcal disease serotypes in children and adults in Germany (1992-2008). *Int J Microbiol*. 2010;2010:874189

IDESCAT. Web de la estadística oficial de Cataluña. Disponible en: <http://www.idescat.cat> Consultado 20 enero de 2014.

Isaacman DJ, McIntosh ED, Reinert RR. Burden of invasive pneumococcal disease and serotype distribution among *Streptococcus pneumoniae* isolates in young children in Europe: impact of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and considerations for future conjugate vaccines. *Int J Infect Dis*. 2010 Mar;14(3):e197-209

Jackson LA, Janoff EN. Pneumococcal vaccination of elderly adults: new paradigms for protection. *Clin Infect Dis* 2008;47:1328-38

Johnson HL, Deloria Knoll M, Levine OS, Stoszek SK, Freimanis Hance L, Reithinger R et al. Systematic evaluation of serotypes causing invasive pneumococcal disease among children under five: the pneumococcal global serotype project. *PLoS Med*. 2010; 7. pii:e1000348.

XI- BIBLIOGRAFÍA

Kadioglu A, Weiser JN, Paton JC & Andrew PW The role of *Streptococcus pneumoniae* virulence factors in host respiratory colonization and disease. *Nat. Rev. Microbiol.* 2008; 6: 288–301

Lambrecht BN, Kool M, Willart MAM, Hammad H. Mechanism of action of clinically approved adjuvants. *Curr Op Immunology* 2009; 21: 23-29.

Lepoutre A, Varin E, Georges S, Gutmann L, Lévy-Bruhl D. Impact of infant pneumococcal vaccination on invasive pneumococcal diseases in France, 2001-2006. *Euro Surveill* 2005; 13: 18962. Available at: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleID=18962>. Accessed 15 January, 2011.

Lexau CA, Lynfield R, Danila R, Pilishvili T, Facklam R, Farley MM, et al. Active Bacterial Core Surveillance Team. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA* 2005; 294 (16): 2043-51

Liñares J, Ardanuy C, Pallares R, Fenoll A. Changes in antimicrobial resistance, serotypes and genotypes in *Streptococcus pneumoniae* over a 30-year period. *Clin Microbiol Infect.* 2010 May;16(5):402-10

Lynch JP, Zhanel GG. *Streptococcus pneumoniae*: epidemiology and risk factors, evolution of antimicrobial resistance, and impact of vaccines. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2010;16: 217-225.

McFetridge R, Meulen AS, Folkerth SD, Hoekstra JA, Dallas M, Hoover PA, Marchese RD, Zacholski DM, Watson WJ, Stek JE, Hartzel JS, Musey LK. Safety, tolerability, and immunogenicity of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy adults. *Vaccine.* 2015 Jun 4;33(24):2793-9

Moberley S, Holden J, Tatham DP, et al. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 1:CD000422

Montaner M, Canton E, Diosdado N, Moreno R, Ramos P, Igual R, et al. Cobertura de la vacuna antineumocócica 23-valente en los mayores de 64 años en el área de Castellón y Valencia. *Rev Esp Quimioter* 2004;17:155-60.

Muñoz-Almagro C, Jordan I, Gene A, Latorre C, Garcia-Garcia JJ, Pallares R. Emergence of invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes in the era of 7-valent conjugate vaccine. *Clin Infect Dis.* 2008; 46(2):174–82.

Muñoz Almagro C, Esteva C, de Sevilla MF, Selva L, Gene A, Pallares R. Emergence of invasive pneumococcal disease caused by multidrug-resistant serotype 19A among children in Barcelona. *J Infect* 2009;59:75-82.

Muñoz Almagro C, Ciruela P, Esteve C, Marco F, Navarro M, Bartolome R et al. Serotypes and clones causing invasive pneumococcal disease before the use of new conjugate vaccines in Catalonia, Spain. *J Infect* 2011; 63:151-62.

Obando I, Muñoz Almagro C, Arroyo LA, Tarrago D, Sánchez Tatay D, Moreno Pérez D et al. Pediatric parapneumonic empyema, Spain. *Emerg Infect Dis* 2008; 14:1397-7.

XI- BIBLIOGRAFÍA

- Ochoa-Gondar O, Vila-Corcoles A. Incidence of invasive pneumococcal disease among elderly people in Southern Catalonia, Spain, 2002-2009: an increase in serotypes not contained in the heptavalent conjugate vaccine. *J Infect* 2011; 63(6):434-40.
- OMS Pneumococcal vaccines. WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec.* 2003, 14:110-19
- OMS Estimates of disease burden and cost-effectiveness. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2008
(http://www.who.int/immunization_monitoring/burden/estimates_burden/en/index.html, Consultado en octubre de 2008)
- OMS. Estimated Hib and pneumococcal deaths for children under 5 years of age, 2008
(http://www.who.int/immunization_monitoring/burden/Pneumo_hib_estimates/en/index.html, Consultado en noviembre de 2015)
- Ortqvist A, Hedlund J, Kalin M. *Streptococcus pneumoniae*: epidemiology, risk factors, and clinical features. *Semin Respir Crit Care Med* 2005;26:563-74
- Park IH, Pritchard DG, Cartee R, Brandao A, Brandileone MC, Nahm MH. Discovery of a new capsular serotype (6C) within serogroup 6 of *Streptococcus pneumoniae*. *J Clin Microbiol* 2007;45:1225-33.
- Picazo J, Ruiz Contreras J, Casado Flores J, Giangaspro E, Del Castillo F, Hernández Sampelayo T, et al. Relationship between serotypes, age, and clinical presentation of invasive pneumococcal disease in Madrid, Spain, after introduction of the 7-heptavalent pneumococcal conjugate vaccine into the vaccination calendar. *Clin Vaccine Immunol* 2011; 18: 89-94.
- Picazo JJ, González-Romo F, García Rojas A, Pérez-Trallero E, Gil Gregorio P, de la Cámara R, et al. Consenso sobre la vacunación anti-neumocócica en el adulto con patología de base. *Rev Esp Quimioter.* 2013;26:232---52.
- Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, Hadler J, Harrison LH. Active Bacterial Core Surveillance/Emerging Infections Program NetWork, et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis.* 2010;201:32-41
- Salleras L, Domínguez A, Ciruela P, Izquierdo C, Borrás E; Grupo de Trabajo del Sistema de Notificación Microbiológica de Cataluña. Impacto de la vacuna neumocócica conjugada heptavalente en un población con valores bajos-intermedios de vacunación. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009; 27:275-7.
- Salleras L, Domínguez A, Ciruela P, Izquierdo C, Navas E, Torner N, et al. Changes in serotypes causing invasive pneumococcal disease (2005-2007 vs. 1997-1999) in children under 2 years of age in a population with intermediate coverage of the 7-valent pneumococcal conjugated vaccine. *Clin Microbiol Infect.* 2009;5;997-1001
- Singleton RJ, Hennessy TW, Bulkow LR, Hammitt LL, Zulz T, Hurlburt DA et al. Invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes among Alaska native children with high levels of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine coverage. *JAMA* 2007; 297:1784-92.

XI- BIBLIOGRAFÍA

Tarragó D, Aguilar L, Garcia R, Giménez MJ, Granizo JJ, Fenoll A. Evolution of clonal and susceptibility profiles of serotype 19A *Streptococcus pneumoniae* among invasive isolates from children in Spain, 1990 to 2008. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 2297-302

Tisegrilis C, Tleyjeh IM, Lahr BD, Nyre LM, Virk A, Baddour LM. Trends in invasive pneumococcal disease among older adults in Olmsted County, Minnesota. *J Infect* 2009;59(3):188-93.

Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O, Guzman A, Gómez-Bertomeu Frederic, Figuerola-Massana E, Raga-Luria X, et al. Incidence of pneumococcal infections among children under 15 years in southern Catalonia throughout the heptavalent conjugate vaccine era, 2002-2009. *Infection*. 2013;41: 439-46.

Vila Córcoles A, Ochoa Gondar O, Ester F, Sarrá N, Ansa X, Saún N, et al. Evolution of vaccination rates after implementation of a free systematic pneumococcal vaccination in Catalonia older adults: 4-years follow-up. *BMC Public Health* 2006;6:231

Vila Córcoles A, de Diego Cabanes C, Salsench Serrano E, Saún Casas N. Cover with conjugated heptavalent pneumococcal vaccine in the child population of Tarragona-Valls, Spain (in Spanish). *Aten Primaria*. 2007;39:507.

Vila Córcoles A, Salsench Serrano E, Ochoa Gondar O, Aguirre Chavarría C, Utrera Aponte J y Guzmán Ávalos Jorge. Incidencia y letalidad de infecciones neumocócicas invasivas en la región de Tarragona, 2006-2009. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33(3):186-189

Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, Lynfield R, Reingold A et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med* 2003; 348: 1737-46.

Zangeneh TT, Baracco G, Al-Tawfiq JA. Impact of conjugate pneumococcal vaccines on the changing epidemiology of pneumococcal infections. *Expert Rev Vaccines* 2011;10(3):345-53.

