

Olga Ochoa-Gondar<sup>1</sup>  
Frederic Gómez-Bertomeu<sup>2</sup>  
Angel Vila-Córcoles<sup>1</sup>  
Xavier Raga<sup>3</sup>  
Carlos Aguirre<sup>1</sup>  
Jesús Utrera<sup>1</sup>  
Cinta de Diego<sup>1</sup>  
Jorge A. Guzmán<sup>2</sup>  
Enric Figuerola<sup>2</sup>  
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

<sup>1</sup>Servicio de Atención Primaria Camp de Tarragona. Institut Català de la Salut. Tarragona.

<sup>2</sup>Hospital Universitario Joan XXIII. Tarragona.

<sup>3</sup>Hospital 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: oochoa.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 años<sup>1</sup>.

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 eficaz<sup>2</sup>. 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 riesgo<sup>3</sup>.

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 infantil<sup>4</sup>. 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<sup>5,6</sup>. Posteriormente se observó un fenómeno de reemplazo de serotipos, con aparición de algunos serotipos emergentes<sup>7,8</sup>, 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<sup>9,10</sup>. 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<sup>11</sup>.

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 adultos<sup>12-16</sup>. 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<sup>17</sup> y similar tendencia ha sido también reportada en nuestro país<sup>18</sup>.

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 estudio<sup>19</sup>.

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 Quellung<sup>20</sup>.

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 <sup>a</sup>	0 (0)	4 (4,3)	2 (2,1)	0,296

<sup>a</sup> 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.

Grupo de edad	Serotipos (nº casos) <sup>a</sup>
≤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).

<sup>a</sup>El 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 N=47	15-64 años N=94	≥65 años N=96		
	n (%)	n (%)	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)<sup>9,10</sup>.

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<sup>12-16,20,21</sup>.

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<sup>22</sup>. 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)<sup>13,23</sup>. El serotipo 19A se ha reportado también asociado con la presencia de resistencia o sensibilidad reducida a múltiples antibióticos<sup>12,24</sup>. De acuerdo con dos estudios previos realizados por nuestro grupo<sup>14,15</sup>, 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 públicamente<sup>25</sup>, tuvo un impacto directo reduciendo la incidencia de ENI por serotipos vacunales entre los niños y, tal como se ha descrito también previamente<sup>6</sup>, 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)<sup>26</sup>.

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<sup>12-15, 20, 27-34</sup>. 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 serotipos<sup>20</sup>.

En un estudio que incluyó 609 casos de ENI diagnosticados durante 2009 en niños y adultos de Barcelona<sup>29</sup>, 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  $\geq 65$  años) justo antes de su comercialización. Señalamos, no obstante, que estas coberturas serotípicas podrían estar cambiando en la actualidad. De hecho, en personas  $\geq 65$  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<sup>17,18</sup>.

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 neumococo<sup>35</sup>, 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, 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. 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.

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.