



**EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN NEUMOCÓCICA EN LA
POBLACIÓN DE TARRAGONA 2002-2009: INCIDENCIA,
FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS, DISTRIBUCIÓN DE
SEROTIPOS E IMPACTO DE LA VACUNACIÓN**

**Tesis presentada por Jorge Alexis Guzmán Avalos para optar al
grado de Doctor**

Programa de Doctorado en Medicina Interna

Barcelona 2013

Departamento de Medicina

Universidad Autònoma de Barcelona

Tesis dirigida por el Dr. Jordi Almirall Pujol

Co-Director Àngel Vila Corcoles



**Universitat
Autònoma
de Barcelona**

Jordi Almirall Pujol profesor Asociado del Departamento de Medicina de la Universidad Autònoma de Barcelona, Àngel Vila Corcoles investigador de la Unidad de Recerca Tarragona – Valls.

HACEMOS CONSTAR:

Que la presente Tesis: “Epidemiología de la infección neumocócica en la población de Tarragona 2002-2009: incidencia, factores de riesgo asociados, distribución de serotipos e impacto de la vacunación” presentado por Jorge Alexis Guzmán Avalos para optar el grado de Doctor se ha realizado bajo nuestra dirección, y al considerarla terminada, autorizamos su presentación para ser juzgada por el tribunal correspondiente.

Y para que consten los efectos firmo la presente.

Barcelona, Septiembre 2013.

Dr. Jordi Almirall Pujol

Director de la Tesis

Dr. Àngel Vila Corcoles

Co-Director de Tesis

Quiero dar las gracias a las personas que de una u otra manera han contribuido en la finalización de esta Tesis.

En primer lugar a mis padres Jorge y Elvia, que con su esfuerzo infinito hicieron que fuese posible llegar hasta aquí.

Al Dr. Ángel Vila Corcoles, sin su ayuda esta tesis no hubiese sido posible, gracias por enseñarme la pasión por la investigación y por convertirte en inspiración de superación a pesar de la adversidad.

A mi Director de Tesis al Dr. Jordi Almirall Pujol, por su ayuda incondicional, y permitir que haya sido posible presentar esta tesis.

A todo el equipo de investigación del área sanitaria Tarragona-Valls, a todos los miembros de los laboratorios de los hospitales de referencia de este estudio, Hospital Joan XXIII, Hospital Santa Tecla y los ABS del área territorial de salud.

A la Dra. Cinta de Diego Cabanes, por apoyarme desde el principio a poder realizar este sueño, por las largas charlas, por las correcciones y por tu interminable paciencia durante los años que compartimos consulta.

A Gemma Fusté, porque tu amor y paciencia para conmigo han sido la energía en estos años difíciles, porque "solo damos un paso atrás para tomar impulso".

A mi hermana Eliana porque quizá en nuestra competencia de ser doctores yo haya perdido, pero quizá es difícil de igualar tu obstinación en mejorar cada día, porque la idea al final era poder lograrlo.

A todos mis amigos durante la residencia, a mis amigos de facultad, a mis amigos del pueblo y muy especial a Hernán Quirós por ser mi hermano, amigo y confidente, Eulalia Oriol "lali" por ser amiga incondicional; Ernesto Soto, Mireia Aymami, Francesc Ulldemolins, Toni Santigosa, Soraia Amorós, Joel Vázquez, Christian Vázquez, Ana Salvador, son la esencia de la amistad. A los amigos que el tiempo y la distancia aleja pero que siempre están presentes.

INDICE

1. RESUMEN	1
2. INTRODUCCIÓN	5
2.1 La enfermedad neumocócica en niños	7
2.2 La enfermedad neumocócica en mayores de 65 años	8
3. HIPOTESIS Y OBJETIVOS	
3.1 Hipótesis	11
3.2 Objetivos	12
4. METODOLOGIA	14
5. RESULTADOS	
5.1 Población General	18
5.2 Población infantil	27
5.3 Población mayor de 65 años	36

6. DISCUSIÓN	
6.1 Población general	43
6.2 Población infantil	46
6.3 Población mayor de 65 años	54
7. CONCLUSIONES	60
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	62
9. ANEXOS	71

1.- RESUMEN

INTRODUCCIÓN:

Actualmente las infecciones causadas por *Streptococcus Pneumoniae* son una importante causa de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. En la práctica clínica se dispone de dos tipos de vacunas antineumocócicas: una vacuna 23-valente basada en los polisacáridos capsulares (VNP23) para uso en adultos, y varias formulaciones de vacunas conjugadas con proteínas transportadoras (VNC7, VNC10 y VNC13). El presente trabajo evalúa la epidemiología de la enfermedad neumocócica, incidencia, factores de riesgo, distribución de serotipos e impacto de la vacunación.

METODOLOGÍA

Estudio de cohortes de base poblacional que incluyó todos los casos de enfermedad neumocócica en la población infantil y anciana del área de Tarragona.

Los datos se obtuvieron de los registros de 19 centros de atención primaria (CAPs) y laboratorios de los dos hospitales de referencia en el área de estudio.

Se utilizaron los registros de laboratorio para identificar los casos de infecciones por neumococo no detectadas en los códigos CIE-9. La serotipificación de los neumococos aislados se realizó por la reacción de Quellung o test de dot-blot.

RESULTADOS:

Durante el período total de estudio (2002-2009), se observaron 440 casos de infección neumocócica invasiva en la población general.

Se observó una mayor tasa de incidencia de neumonías bacteriémicas en personas mayores de 65 años (TI 211,6 por 100 000 personas/año); y mayor número de bacteriemias primarias en el grupo de 0 a 14 años (TI 104,5 por 100 000 personas/año).

En los tres grupos de edad durante todo el periodo de estudio, destacaron los serotipos 1 (18%), 14 (10%), 7F (10%), 19 A (8.6%) y 3 (7.1%). Destacó una mayor distribución del serotipo 1 y 14 entre los grupos 0-14 años (33,9% y 23.1% respectivamente). El serotipo 7F y 3 tuvo una distribución casi similar entre los grupos de 15-64 años y >65 . El serotipo 19 A se presentó con mayor frecuencia en niños y en ancianos siendo ligeramente mayor en niños (10.8% frente al 9.4%).

Cuando se compararon todos los casos de ENI debida a serotipos incluidos en la VNP23, VNC7, VNC10 y VNC13 según grupos de edad y período de estudio,

se detectaron más casos por serotipos incluidos en la VNC13 y en la VNP23, con una mayor presentación en el primer período (2002-2005).

Se evaluaron los factores de riesgo de ENI en la población adulta de Tarragona durante todo el período de estudio de los cuales destacaron el tabaquismo (22,3%), diabetes (11,4%) y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (10,2%).

CONCLUSIONES

- Nuestro estudio refleja que una mayor frecuencia de neumonías neumocócicas en la población mayor de 65 años y bacteriemias primarias en la población infantil.
- Durante todo el periodo de estudio se presentaron más número de casos por los serotipos 1, 14, 7F, 19 A y 3; los serotipos 1,14, 19 A se presentaron más en niños y en adultos el 19 A, 3,7F.
- Del total de casos se detectaron más casos por serotipos incluidos en la VNC13 y en la VNP23.

ABSTRACT

INTRODUCTION:

Currently infections caused by *Streptococcus pneumoniae* are an important cause of morbidity and mortality worldwide. In clinical practice there are two types of pneumococcal vaccines: 23-valent capsular polysaccharides vaccine (PPV23) for use in adults, and several conjugate vaccine formulations with carrier proteins (PCV7, PCV10 and PCV13). This paper evaluates the epidemiology of pneumococcal disease, incidence, risk factors, serotype distribution and impact of vaccination.

METHODOLOGY

Population-based cohort study that included all cases of invasive pneumococcal diseases occurred in the Tarragona area population.

The data were obtained from the records of 19 primary care centers (PCCs) and laboratories of the two referral hospitals in the study area.

Laboratory records were used to identify cases of undetected pneumococcal infections in ICD-9. Pneumococci isolated were serotyped by the Quellung reaction or dot-blot test.

RESULTS:

During the entire study period (2002-2009), there were 440 cases of invasive pneumococcal infection within the general population.

They reported a higher incidence of bacteremic pneumonia in people over 65 years (IR 211.6 per 100 000 persons/year) and highest number of bacteremia in the group of 0-14 years (IR 104.5 per 100 000 persons/year).

In all three age groups throughout the study period the most prevalent serotypes are : serotypes 1 (61%), 14 (10%), 7F (10%), 19 A (8.6%) and 3 (7.1%). There was greater distribution of serotype 1 and 14 between groups 0-14 years (33.9% and 23.1% respectively). The serotype 7F and 3 had an almost similar distribution between groups of 15-64 years and > 65. Serotype 19A occurred more frequently in children and the elderly being slightly higher in children (10.8% vs. 9.4%).

When comparing all cases of IPD due to serotypes included in the PPV23, PCV7, PCV10 and PCV 13 by age group and study period, cases were detected by serotypes included in PCV 13 and the PPV 23 were more prevalent in the first period (2002-2005).

We assessed risk factors in IPD in the adult population of Tarragona during the entire period of study which highlighted the smoking with a 22.3%, diabetes with 11.4% and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with 10.2%.

CONCLUSIONS

- Our study shows that a higher frequency of pneumococcal pneumonia in the elderly population aged 65 and bacteremia in children.
- Throughout the study period there were more number of cases by serotypes 1, 14, 7F, 19 A and 3; serotypes 1, 14, 19 A were more frequent in children and in adults 19 A, 3.7 F.
- Among all serotypes identified, the most frequent serotypes were those included in PPV23 and PCV 13.

2.- INTRODUCCIÓN

Streptococcus pneumoniae es un importante microorganismo del tracto respiratorio con una elevada morbilidad y mortalidad, principalmente en niños y ancianos. El principal reservorio es la nasofaringe, y sus posibles efectos, cuando la colonización tiene lugar en el organismo, son la persistencia asintomática durante meses (estado de portador) o la progresión hacia la enfermedad. Durante la enfermedad, la bacteria puede invadir los tejidos mucosos adyacentes causando infección de las mucosas (otitis, sinusitis, bronquitis, neumonía no bacteriémica), o también invadir el torrente sanguíneo u otros sitios estériles produciendo una enfermedad invasiva (principalmente neumonía bacteriémica, septicemia y meningitis) [Ortqvist 2005]. La figura 1 (ver anexo 1) muestra el solapamiento entre la enfermedad neumocócica invasiva (ENI), la neumonía neumocócica y la neumonía adquirida en la comunidad (NAC).

Se estima que aproximadamente el 80% de las ENI son neumonías neumocócicas bacteriémicas, que el 80% de las neumonías neumocócicas cursan sin bacteriemia, y que entre un 30-50% de todas las NAC podrían ser causadas por *S. pneumoniae*. La incidencia de ENI es difícil de estimar. Existen diferencias importantes de incidencia entre países desarrollados, con tasas que incluso se triplican o cuadruplican de unos países a otros. Parece que estas grandes diferencias lo que realmente están reflejando es la intensidad de la búsqueda del microorganismo. En otras palabras, en los países donde la incidencia descrita es baja se realizan pocos hemocultivos a pacientes con NAC, mientras que en aquellos países donde la incidencia es alta se realizan hemocultivos con mucha mayor frecuencia. Una cuidadosa comparación de estas variaciones sugiere que en los países desarrollados la incidencia de ENI está alrededor de 10 casos por 100.000 personas de todas las edades y

aproximadamente 50-60 casos por 100.000 personas en mayores de 65 años [Ortqvist 2005, Fedson 2004].

Aunque es difícil de precisar, puesto que muchos casos no son diagnosticados etiológicamente (por ejemplo por no realizarse hemocultivos, por toma previa de antibióticos o por tratarse de casos que cursan sin bacteriemia), se estima que la incidencia de neumonía neumocócica en la población mayor de 65 años puede situarse alrededor de 300 casos por 100.000 personas/año (de los que aproximadamente 50 casos serían neumonías bacteriémicas). En cuanto a la NAC, la incidencia reportada en nuestro país para personas mayores de 60 años se sitúa entre 5 y 14 casos por 1.000 personas/año [Ochoa 2008].

Además de su estimable incidencia, las infecciones causadas por *S. Pneumoniae* son una importante causa de mortalidad, especialmente entre los niños menores de 2 años en países no desarrollados y en los adultos con condiciones médicas de riesgo y/o edad avanzada [World Health Organization 2008].

La infección por *S. pneumoniae* debe abordarse desde dos frentes: inmunización activa o 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 la actualidad, la inmunización activa puede realizarse en adultos con una vacuna polisacárida y en niños mediante vacunas conjugadas.

El neumococo está recubierto por una cápsula polisacárida, responsable en gran medida de su virulencia. Diferencias en la composición capsular permiten la diferenciación en distintos serotipos. Sin embargo, la existencia de más de 90 serotipos (diferentes en su composición química, potencial inmunogenicidad e impacto epidemiológico en distintos grupos poblacionales) ha complicado enormemente el desarrollo y evaluación de vacunas antineumocócicas. Por el momento, en la práctica clínica se dispone de dos tipos de vacunas antineumocócicas: una vacuna 23-valente basada en los polisacáridos capsulares (VNP23) para uso en adultos, y varias formulaciones de vacunas polisacáridas conjugadas con proteínas transportadoras (VNC7, VNC10 y VNC13) para su uso en niños [Fedson 2004, Croxtall 2009, CDC. Advisory Committee on Immunization Practices 2010]. Un tercer tipo de vacunas antineumocócicas, basadas en proteínas o factores de virulencia neumocócicos

extra capsulares, están actualmente en diferentes etapas de investigación [Tai 2006].

2.1.- La enfermedad neumocócica en niños

La vacuna antineumocócica heptavalente conjugada (VNC7) se recomienda para niños menores de 2 años [Black 2000]. Desde que se inició su uso en el año 2000, ha mostrado resultados alentadores. En Estados Unidos se observaron buenos resultados en niños [Whitney 2003]; en adultos se reportó un considerable efecto protector indirecto, el cual fue mayor en periodos tempranos [CDC 2005], con una reducción sostenida en los últimos años [Pilishvili 2010]. Por lo que numerosos países han incluido la VNC7 como parte de la vacunación de rutina en niños [CDC 2000-2008].

Desde entonces se observó un remplazo de los serotipos [Singleton 2007, Hicks 2007], la prevención de la enfermedad a cargo de la vacunación disminuyó, y la inclusión de nuevos serotipos en las nuevas VNCs fueron necesarios. De hecho dos nuevas vacunas conjugadas (VNC10 y VNC13) obtuvieron su licencia en 2010 para sustituir a la antigua VNC7 [Croxtall 2009, Paradiso 2011].

Por tal motivo, estudios de vigilancia epidemiológica son necesarios para documentar infecciones neumocócicas y distribución de los serotipos. Estos estudios deben proporcionar datos importantes sobre el impacto de los programas de vacunación en diferentes lugares geográficos con distinta utilización de VNC7 y determinar la utilidad (cobertura/serotipo) de las nuevas VNC10, VNC13 en los próximos años.

2.2.- La enfermedad neumocócica en mayores de 65 años

La verdadera incidencia de la infecciones neumocócicas en general es desconocida, porque la mayoría de las infecciones neumocócicas no invasivas no son diagnosticadas. Sin embargo, se ha estimado que aproximadamente 1,6 millones de personas mueren a causa de infecciones neumocócicas cada año en todo el mundo [World Health Organization 2008]. En los países europeos diferentes estudios muestran que las incidencias de ENI han variado ampliamente en diferentes estudios, oscilando de 0,4 a 20

casos por cada 100.000 habitantes para todas las edades-año. Entre las poblaciones de edad avanzada, las incidencias de ENI variaron de 20 a 76 casos por cada 100.000 personas-año [Pebody 2006, European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) 2010]. Estas diferencias pueden reflejar en gran medida las diferentes tasas de obtención de hemocultivos en pacientes con neumonía, así como diferencias metodológicas, geográficas y epidemiológicas.

Por el momento, la vacunación antineumocócica (junto con la vacunación contra influenza) y dejar de fumar son las únicas medidas de salud pública para reducir la incidencia de enfermedad neumocócica. En la actualidad, están disponibles dos tipos de vacunas contra el neumococo: una vacuna polisacárida neumocócica (VNP23) para adultos y tres tipos de vacunas antineumocócicas conjugadas (VNCs) para su uso en niños. Las posibles indicaciones para el uso de VNC en los adultos se encuentran bajo evaluación por los órganos reguladores de salud pública [Lynch 2009]. Al contrario que con la VNP23 (autorizada en 1983) que había mostrado un impacto limitado sobre la prevención de enfermedad neumocócica [Jackson 2008], la introducción de la VNC7 (autorizada en el año 2000 para su uso en niños) mostró resultados muy alentadores [Obaro 2002]. La VNC7 además de un contundente efecto en los niños, presentaba un considerable efecto protector indirecto tanto en adultos como en ancianos en el periodo inicial después de su autorización [Whitney 2003, Centers for disease control and prevention 1998-2003]. Posteriormente apareció el reemplazo de serotipos y serotipos emergentes [Feikin 2005, Anonymous 2010], por lo que dos nuevas vacunas conjugadas incluyeron nuevos serotipos (VNC10 y VNC13), que fueron autorizadas en 2010 para sustituir la "antigua" VNC7 [Croxtall 2009, CDC. Advisory Committee on Immunization Practices 2010].

La introducción de la VNC7 en muchos países ha reducido drásticamente la incidencia de enfermedades neumocócicas en niños; no obstante, los adultos mayores presentan en la actualidad una mayor carga epidemiológica de enfermedad neumocócica [European centre for disease prevention and control (ECDC) 2010, Anonymous 2010]. Teniendo en cuenta que los niños son el principal reservorio de neumococo y que representan la fuente de neumococos que se transmiten a los adultos (especialmente a adultos mayores), son necesarios datos actualizados sobre la epidemiología de infecciones neumocócicas en población adulta, antes y después de la introducción de

vacunas conjugadas en diferentes entornos geográficos. Estos estudios deben proporcionar datos importantes para evaluar los posibles efectos directos e indirectos de los programas de la vacunación antineumocócica.

En Cataluña el programa de vacunación antineumocócica para adultos de alto riesgo y todas las personas de edad avanzada (65 años o más) se inició en octubre de 1999. Desde entonces la VNP23 se administra a los pacientes que acuden a los Centros de Atención Primaria durante las campañas anuales de vacunación de la gripe o en cualquier otra visita durante todo el año. En el área de estudio, en la población anciana en general, la cobertura de la VNP23 aumentó rápidamente hasta un 44% en 2001 [Vila-Córcoles 2006]. Desde ese momento la cobertura de la VNP23 ha aumentado más lentamente, alcanzando aproximadamente el 60% en 2009 (datos no publicados). Cabe considerar que la vacuna conjugada para los niños VNC7, autorizada en Cataluña desde junio de 2001, no se incluyó en el calendario de vacunación infantil de rutina (excepto para niños que se encontraban en alto riesgo de ENI). Sin embargo, la vacuna VNC7 se ha administrado a través del sector privado en niños menores de 2 años, aumentando gradualmente los índices de vacunación. En la región de estudio, la cobertura de la vacuna VNC7 entre niños aumentó del 13% en 2002 al 47% en 2005 [Vila-Córcoles 2007], pero desde entonces apenas ha aumentado. Estos datos proporcionan una excelente oportunidad para evaluar la evolución de los serotipos que causan ENI, entre una población de edad avanzada con una cobertura relativamente alta de VNP23 y una cobertura moderada para la vacuna VNC7 entre los niños.

3.- HIPOTESIS Y OBJETIVOS

3.1.- HIPOTESIS

- a) Como consecuencia de la introducción de las vacunas antineumocócicas (polisacárida en adultos y conjugada en niños) es posible que la epidemiología de las infecciones neumocócicas de la población general haya variado sustancialmente en la última década.
- b) Considerando específicamente la población infantil, como consecuencia de la introducción de la vacuna conjugada, es posible que la incidencia de enfermedad neumocócica (especialmente por serotipos vacunales) haya disminuido a lo largo de la última década en nuestra región.
- c) Considerando específicamente la población mayor de 65 años, grupo diana para la vacuna polisacárida, es posible que la incidencia de enfermedad neumocócica (especialmente por serotipos vacunales) haya disminuido a lo largo de la última década en nuestra región.
- d) Como consecuencia de la introducción de las vacunas conjugada y polisacárida para niños y ancianos respectivamente, es posible que a lo largo de la última década se haya producido un cierto efecto indirecto sobre la epidemiología de infecciones neumocócicas en la población adulta no vacunada.

3.2.- OBJETIVOS

Objetivos generales:

- Analizar la epidemiología de la enfermedad neumocócica invasiva en la población general del área de Tarragona a lo largo del periodo 2002-2009.

- Determinar la prevalencia de factores de riesgo para la infección neumocócica asociado con la presencia de enfermedad neumocócica invasiva en niños y adultos.

Objetivos específicos:

- Analizar y comparar la tendencia de las tasas de incidencia de enfermedad neumocócica invasiva en la población general del área de Tarragona en los periodos 2002-2005 y 2006-2009.
- Conocer la prevalencia y distribución de los serotipos neumocócicos causantes en ENI en la población general del área de Tarragona en los periodos 2002-2005 y 2006-2009.
- Analizar la evolución de la incidencia de infecciones invasivas causadas por los serotipos incluidos en la diferentes vacunas en la población general a lo largo del periodo de estudio.
- Analizar de forma discriminada para la población infantil de 0 a 14 años (diana de la VCN) y mayores de 65 años (diana de la VNP) los cambios producidos en la epidemiología de enfermedad neumocócica invasiva (incidencia y distribución de serotipos) entre 2002-2005/2006-2009 en el área de estudio.

4.- METODOLOGÍA

Estudio de base poblacional realizado en Tarragona, con una población total de 337,289 habitantes para todas las edades, según datos del censo de 2006 [Web de estadística oficial de Catalunya 2010].

Los datos se obtuvieron de los registros de 19 centros de atención primaria (CAPs) y laboratorios de los dos hospitales de referencia en el área de estudio (Joan XXIII y Santa Tecla) a partir del 1 de enero de 2002 hasta el 31 de diciembre de 2009. El estudio fue aprobado por el Instituto Catalán de la Salud PI-02/1147.

En la población pediátrica, infección neumocócica invasiva se definió como pacientes de 14 años o menos, que vivían en el área de estudio, en los que se aisló neumococo en muestras de sangre, LCR u otros sitios normalmente estériles. Infección neumocócica no invasiva se definió cuando se aisló neumococo en secreciones oculares, exudados óticos, muestras respiratorias o de otro tipo.

Se obtuvieron los diagnósticos para identificar los posibles casos de las bases de datos de los CAPs y de los hospitales, codificados según la Clasificación Internacional de Enfermedades, 9ª Revisión (CIE-9) (códigos: 038.2, 041.2 y 320.1, 481, 510.9, 567.1 y 711.0). Se utilizaron registros de laboratorio para identificar los casos de infecciones por neumococo no detectadas en los códigos CIE-9. Todos los casos fueron validados mediante revisión de historias clínicas y se clasificaron de acuerdo a diferentes síndromes clínicos

(meningitis, sepsis, bacteriemia primaria, conjuntivitis, otitis, neumonía diagnosticada por radiografía u otras infecciones agudas del tracto respiratorio). Los neumococos aislados fueron enviados al laboratorio de referencia del Centro Nacional de Microbiología (Madrid), donde se realizó la serotipificación por la reacción de Quellung o prueba de dot-blot [Fenoll 2009].

La prevalencia de infecciones causadas por los serotipos incluidos en la VNC7, VNC10 y VNC13 se calculó para los períodos 2002-2005 y 2006-2009. Las tasas de incidencia se calcularon utilizando los datos del censo de población de la región de estudio al inicio de cada período (41,606 y 52,203 habitantes 0-14 años, respectivamente) [Web de l'estadística oficial de Catalunya 2010]. El intervalo de confianza (IC) 95%, de las tasas se calculó asumiendo una distribución de Poisson. Para la comparación de proporciones se utilizó el Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher, según correspondía. La significación estadística se estableció en $p < 0,05$ (dos colas).

Con respecto al estudio en personas mayores de 65 años, se realizó un estudio de base poblacional en la región de Tarragona, con una población total, según datos del censo de 2006, de 337.289 para todas las edades [Web de l'estadística oficial de Catalunya 2010].

ENI se definió como paciente de 65 años o más, residente en el área de estudio, en el que se aisló neumococo en muestras de sangre, LCR u otros sitios normalmente estériles. Los diagnósticos para identificar posibles casos de ENI se obtuvieron de las bases de datos de los CAPs y los hospitales según la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-9) (códigos 038.2, 041.2, 320.1, 481, 510,9, 567,1 y 711,0). A su vez, se utilizaron registros de laboratorio para identificar las infecciones por neumococo no detectadas en los códigos CIE-9. Todos los casos fueron validados mediante revisión de historias clínicas. Los neumococos aislados fueron enviados al laboratorio de referencia del Centro Nacional de Microbiología (Madrid), donde se realizó la serotipificación por la reacción de Quellung o ensayo de dot-blot [Fenoll 2009]. Muerte relacionada a ENI se definió como muerte para todas las causas a los 30 días posteriores al diagnóstico.

La prevalencia de infecciones causadas por los serotipos incluidos en VNP23, VNC7, VNC10 y VNC13 se calculó para los períodos 2002-2005 y 2006-2009. Las tasas de incidencia se calcularon utilizando los datos del censo de población de la región de estudio al comienzo de cada período (43,404 y

48,265 habitantes mayores de 65 años, respectivamente) [Web de l'estadística oficial de Catalunya 2010]. Los intervalos de confianza (IC) al 95% de las tasas se calcularon asumiendo la distribución de Poisson. Para comparar proporciones se utilizó Chi-cuadrado o el Test exacto de Fisher, según correspondía. La significancia estadística se estableció en $p < 0,05$ (dos colas).

Censo Diciembre 2001

Grupos de edad	Hombres	Mujeres	Total
0-14	21362	20244	41606
15-64	99658	95778	195436

65 O MAS	19020	24384	43404
TOTAL	140040	140406	280446

Censo Diciembre 2005

Grupos de edad	Hombres	Mujeres	Total
0-14	26845	25352	52203
15-64	122301	114520	236821
65 O MAS	21324	26941	48265
TOTAL	170470	166819	337289

5.- RESULTADOS

5.1.- Población General

Durante el período total de estudio (2002-2009), se observaron 440 casos de infección neumocócica invasiva en la población general (154 casos en el primer período y 286 casos en el segundo período). Se agruparon por síndromes clínicos (neumonía bacteriémica, derrame pleural/empiema, meningitis, sepsis, bacteriemia primaria, otros), destacando un mayor número de casos de neumonías bacteriémicas y bacteriemias primarias (45,5% y 37,5% respectivamente). Se evidenció la disminución de casos de neumonías bacteriémicas cuando se comparó el primer período con el segundo (56,5% frente al 39,5%), caso contrario sucedió con las bacteriemias primarias, que

denotaron un aumento significativo cuando se comparó el primer período con el segundo (22,7% frente al 45,5%). (Tabla 1)

La tabla 2 muestra la tasa de incidencia (por 100 000 personas/año) de los síndromes clínicos según grupos de edad. Destacó una mayor tasa de incidencia de neumonías bacteriémicas en personas mayores de 65 años (TI 211,6) frente a los demás grupos de edad, siendo estadísticamente significativo ($p < 0,001$); con respecto a la bacteriemia primaria destacó una mayor tasa de incidencia en el grupo de 0 a 14 años (TI 104,5), frente a los otros grupos de edad (15-64 años : TI 30,1 y >65años: TI 11,27) , siendo estadísticamente significativo ($p < 0,001$).

Durante todo el período de estudio se aisló algún serotipo en 339 pacientes, aislándose en su gran mayoría en neumonías bacteriémicas (162 casos [47,8%]) y bacteriemias primarias (120 casos [35,4%]). Con respecto a las neumonías bacteriémicas se aisló más serotipos en el primer periodo (64,7%), que en el segundo periodo (40,5%), caso contrario sucedió con las bacteriemias primarias que se aislaron más en el segundo periodo (42.6%) que en el primer periodo (18,6%). (Tabla 3)

Se evaluó la distribución de serotipos en los tres grupos de edad, durante todo el periodo de estudio. Destacaron los serotipos 1 (18%), 14 (10%), 7F (10%), 19 A (8,6%) y 3 (7,1%) (Tabla 4). En cuanto a la distribución por grupos de edades, destacó una mayor distribución del serotipo 1 entre los grupos de 0 a 14 años y de 15 a 64 años, con una mayor presentación en el grupo de 0 a 14 años (33,9% y 21,5% respectivamente). El serotipo 14 tuvo un mayor porcentaje de presentación en el grupo de 0 a 14 años (23,1%). El serotipo 7F tuvo una presentación casi similar entre los grupos de 15 a 64 años y >65 años, con una ligera predilección en el grupo de 15 a 64 años (12,6% frente al 10,1%). El serotipo 19 A se presentó con mayor frecuencia en niños y en ancianos, siendo ligeramente mayor en niños (10,8% frente al 9,4%). El serotipo 3 se presentó de manera similar en los grupos de 15 a 64 años y en los >65 años (8,9% y 8,6% respectivamente) (Tabla 4).

Se compararon todos los casos de ENI debida a serotipos incluidos en la VNP23, VNC7, VNC10 y VNC 13 según grupos de edad y período de estudio. Del total de casos se detectaron más casos por serotipos incluidos en la VNC 13 y en la VNP23, con mayor presentación en el primer período (2002-205) (Tabla 5).

Cuando se comparó el grupo de 0 a 14 años con respecto a la presentación de ENI por serotipos incluidos, se detectaron más casos por serotipos incluidos en la VNC13 y VNP23 en ambos períodos, sin mostrar significancia estadística. Con respecto a los casos debidos a los serotipos incluidos en la VNC7 se evidenció una disminución significativa entre el primer y el segundo período (66,7 frente al 23,4 del total de infecciones por período y grupo de edad) (Tabla 5).

Cuando se evaluó el grupo de edad de 15 a 64 años, no hubo variaciones significativas de ENI por serotipos incluidos entre el primer y segundo período, no habiendo significancia estadística.

En el grupo de 65 años o más, se demostró una disminución de ENI causada por serotipos incluidos en la VNC7 entre el primer y segundo período (37,2 frente al 14,6 del total de infecciones por período y grupo de edad), destacando además la alta presentación de serotipos causantes de ENI incluidos en la VNC13 en ambos períodos (76,7 y 62.5 respectivamente) al igual que para los serotipos incluidos en la VNP23 (81,4 y 68.8 entre el primer y segundo período respectivamente) (Tabla5).

Se evaluaron los factores de riesgo de ENI en la población adulta de Tarragona durante todo el período de estudio, destacando el tabaquismo (22,3%), la diabetes (11,4%) y la enfermedad obstructiva crónica (EPOC) (10.2%) (Tabla 6).

Tabla 1. Distribución de síndromes clínicos de un total de 440 pacientes con enfermedad neumocócica invasiva, en la región de Tarragona, 2002-2009.

Síndrome clínico	Periodo			Total 2002-2009 n (%)
	2002-2005 n (%)	2006-2009 n (%)	Valor-P	
Total de pacientes (n=440)				
Nº de casos	154	286		440
- Neumonía bacteriémica	87 (56.5)	113 (39.5)	0.001	200 (45.5)
- Derrame pleural/empiema	8 (5.2)	15 (5.2)	0.982	23 (5.2)
- Meningitis	16 (10.4)	13 (4.5)	0.018	29 (6.6)
- Sepsis	4 (2.6)	8 (2.8)	1.000	12 (2.7)
- Bacteriemia primaria	35 (22.7)	130 (45.5)	0.001	165 (37.5)
Otros síndromes *	4 (2.6) ^a	7 (2.4) ^b	1.000	11 (2.5) ^c

*^a 1 artritis, 3 peritonitis; ^b 3 peritonitis, 2 artritis, 1 pielonefritis, 1 absceso; ^c Todos los casos

Tabla 2. Incidencia de enfermedad neumocócica invasiva por subgrupos de edad y tipo de cuadro clínico en la población general de área de Tarragona 2002-2009.

Síndrome clínico	Grupo de Edad			P valor*	Total
	0-14 años n(TI)	15-64 años n(TI)	>65 años n(TI)		
Total de pacientes (n=440)					
Nº de casos	85	179	176		440
- Neumonía bacteriémica	19 (40,5)	84 (38,9)	97 (211,6)	0.000	200
- Derrame pleural/empiema	8 (17,1)	9 (4,2)	6 (13,1)	0.123	23
- Meningitis	6 (12,8)	9 (4,2)	14 (30,5)	0.529	29
- Sepsis	2 (4,2)	5 (2,3)	5 (10,9)	0.927	12
- Bacteriemia primaria	49 (104,5)	65 (30,1)	51 (11,27)	0.000	165
- Otros síndromes **	1 (2,13)	7 (3,2)	3 (6,5)	0.699	11

* Valor P fueron calculados usando Chi-cuadrado o Test exacto de Fisher

** Un caso de infección de orina en el grupo de 0-14 años, tres casos de infección de orina/pielonefritis, dos casos de peritonitis, un caso de artritis y uno de absceso de tejido muscular en personas de 15-64 años. Dos casos de peritonitis y uno de artritis en personas de 65 años o más.

Tabla 3. Distribución de síndromes clínicos de un total de 339 pacientes con algún serotipo identificado de enfermedad neumocócica invasiva, en la región de Tarragona, 2002-2009.

Síndrome clínico	Periodo			Total 2002-2009 n (%)
	2002-2005 n (%)	2006-2009 n (%)	Valor-P	
Casos con algún serotipo identificado (n=339)				
Nº de casos	102	237		339
- Neumonía bacteriémica	66 (64.7)	96 (40.5)	0.001	162 (47.8)
- Derrame pleural/empiema	5 (4.9)	14 (5.9)	0.712	19 (5.6)
- Meningitis	9 (8.8)	13 (5.5)	0.252	22 (6.5)
- Sepsis	2 (2.0)	7 (3.0)	0.729	9 (2.7)
- Bacteriemia primaria	19 (18.6)	101 (42.6)	0.001	120 (35.4)
Otros síndromes **	1 (1.0) ^a	6 (2.5) ^b	0.679	7 (2.1) ^c

^a 1 peritonitis; ^b 2 peritonitis, 2 artritis, 1 pielonefritis, 1 absceso muscular; ^c todos los casos

Tabla 4. Distribución de serotipos por tres grupos de edad durante el periodo 2002-2009.

Serotipo	0-14 años N=65 n (%)	15-64 años N=135 n (%)	> 65 años N=139 n (%)	Total N=339 n (%)
1	22 (33.9)	29 (21.5)	10 (7.2)	61 (18.0)

2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
3	0 (0.0)	12 (8.9)	12 (8.6)	24 (7.1)
4	0 (0.0)	6 (4.4)	3 (2.2)	9 (2.7)
5	0 (0.0)	8 (5.9)	3 (2.2)	11 (3.2)
6B	0 (0.0)	4 (3.0)	5 (3.6)	9 (2.7)
7F	3 (4.6)	17 (12.6)	14 (10.1)	34 (10.0)
8	0 (0.0)	9 (6.7)	5 (3.6)	14 (4.1)
9N	1 (1.5)	1 (0.7)	4 (2.9)	6 (1.8)
9V	1 (1.5)	5 (3.7)	5 (3.6)	11 (3.2)
10A	1 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.7)	3 (0.9)
11A o 11	1 (1.5)	0 (0.0)	2 (1.4)	3 (0.9)
12F	2 (3.1)	4 (3.0)	3 (2.2)	9 (2.7)
14	15 (23.1)	6 (4.4)	13 (9.4)	34 (10.0)
15B	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.6)
17F o 17	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)
18C	2 (3.1)	3 (2.2)	0 (0.0)	5 (1.5)
19A	7 (10.8)	9 (6.7)	13 (9.4)	29 (8.6)
19F	3 (4.6)	1 (0.7)	4 (2.9)	8 (2.4)
20	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
22F o 22	1 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.7)	3 (0.9)
23F	2 (3.1)	2 (1.5)	0 (0.0)	4 (1.2)
33F o 33	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.6)
6A	0 (0.0)	6 (4.4)	11 (7.9)	17 (5.0)
10B	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)
13	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)
15A	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)
15C	2 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)
16/16F	0 (0.0)	2 (1.5)	4 (2.9)	6 (1.8)
21	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
23A	0 (0.0)	1 (0.7)	4 (2.9)	5 (1.5)
23B	0 (0.0)	2 (1.5)	3 (2.2)	5 (1.5)
24/24F	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.4)	2 (0.6)
25	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
29	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
31	0 (0.0)	1 (0.7)	4 (2.9)	5 (1.5)
34	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
35A	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
35B	1 (1.5)	1 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.6)
35F	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)
37	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)
38	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (3.6)	5 (1.5)
TOTAL	65 (100)	135 (100)	139 (100)	339 (100)

Tabla 5. Comparación de los casos de ENI debida a serotipos incluidos en la VNP23, VNC7, VNC10 y VNC 13 según grupos de edad en los dos periodos de estudio 2002-2005/2006-2009.

Periodo de estudio Grupo de edad / Tipo de serotipo	2002-2005	2006-2009	valor p	Total 2002-2009
0-14 años (n=65)				
Número de casos	18	47		65
Tipo VCN-7	12 (66.7)	11 (23.4)	0.001	23 (35.4)
Tipo VCN-10	14 (77.8)	34 (72.3)	0.760	48 (73.8)
Tipo VCN-13	16 (88.9)	39 (83.0)	0.713	55 (84.6)
Tipo VNP-23	18 (100.0)	43 (91.5)	0.569	61 (93.8)
15-64 años (n=135)				
Número de casos	41	94		135
Tipo VCN-7	11 (26.8)	16 (17.0)	0.190	27 (20.0)
Tipo VCN-10	28 (68.3)	53 (56.4)	0.194	81 (60.0)
Tipo VCN-13	34 (82.9)	74 (78.7)	0.574	108 (80.0)
Tipo VNP-23	39 (95.1)	81 (86.2)	0.149	120 (88.9)
65 años o más (n=139)				
Número de casos	43	96		139
Tipo VCN-7	16 (37.2)	14 (14.6)	0.003	30 (21.6)
Tipo VCN-10	26 (60.5)	31 (32.3)	0.002	57 (41.0)
Tipo VCN-13	33 (76.7)	60 (62.5)	0.099	93 (66.9)
Tipo VNP-23	35 (81.4)	66 (68.8)	0.122	101 (72.7)
Todos los grupos de edad (n=339)				
Número de casos	102	237		339
Tipo VCN-7	39 (38.2)	41 (17.3)	0.001	80 (23.6)
Tipo VCN-10	68 (66.7)	118 (49.8)	0.004	186 (54.9)
Tipo VCN-13	83 (81.4)	173 (73.0)	0.100	256 (75.5)
Tipo VNP-23	92 (90.2)	190 (80.2)	0.236	282 (83.2)

Tabla 6. Prevalencia de factores de riesgo de ENI en la población adulta de Tarragona durante el periodo 2002-2009.

Factores de Riesgo	Población adulta	%
EPOC	45	10,2
Asma	7	1,6
Cardiopatía	23	5,2
Diabetes	50	11,4
Hepatopatía	17	3,9
Nefropatía	13	3
Cáncer órgano solido	15	3,4
Cáncer hematológico	15	3,4
Tabaquismo	98	22,3
Enolismo	35	8
Inmunodeficiencia	17	3,9
Otros factores	34	7,7

5.2.- Población Infantil

Durante el período total de estudio (2002-2009), se observaron 181 casos de infección neumocócica (84 casos invasivos y 97 no invasivos). Esto significa que la incidencia (por 100.000 personas año) fue de 22,4 (IC 95%: 11,2 a 40,1) para las infecciones invasivas, 25,9 (IC 95%: 15,5 a 40,3) para las infecciones

no invasivas y 48,2 (IC 95%: 32,5-68,9) para el total de infecciones neumocócicas (ver tabla 7).

La edad media de los casos fue de 3,2 años (DE: 3,1), de los cuales 110 (60,8%) eran varones. No se registraron muertes por infección neumocócica. En general las infecciones por neumococo fueron más frecuentes en invierno y otoño (63 y 56 casos, respectivamente) que en primavera y verano (43 y 16 casos, respectivamente). Las infecciones invasivas también fueron mucho más comunes en invierno (33 casos) que en verano (8 casos), mientras que la incidencia fue bastante similar en otoño y primavera (24 y 19 casos, respectivamente).

Se aisló neumococo en 70 muestras de sangre, 45 exudados oculares, 42 exudados óticos, 8 derrames pleurales, 6 muestras de LCR, 7 muestras de vías respiratorias bajas, 2 exudados de heridas y en 1 muestra de orina. La Tabla 7 muestra las tasas de incidencia de los diferentes síndromes clínicos invasivos y no invasivos de acuerdo a edad durante el período de estudio.

La tasa de incidencia (por 100.000 personas/año) del total de infecciones neumocócicas en niños de 0 a 4 años fue 104,6 (IC 95%: 65,6 a 158,9) y 16,3 (IC 95%: 6,5 a 33,5) en niños de 5 a 14 años. Para las infecciones invasivas, las incidencias fueron 42,0 (IC 95%: 16,8 a 86,5) y 11,3 (IC 95%: 2,3 a 32,9), respectivamente. Para las no invasivas, fue 62,6 (IC 95%: 35,1 a 103,3) y 5,0 (IC 95%: 1,0 a 14,6), respectivamente.

En lo que respecta a los diferentes síndromes clínicos, las tasas de incidencia de neumonía bacteriémica (10,3 vs 2,1, $p < 0,001$), empiema (3,7 vs 1,3, $p = 0,119$), meningitis (2,9 vs 0,8, $p = 0,129$), sepsis (1,5 vs 0, $p = 0,130$), bacteriemia sin foco (23,6 vs 7,1, $p < 0,001$), infecciones del tracto respiratorio inferior (3,7 vs 0,8, $p = 0,052$), otitis media (25,8 vs 2,9, $p < 0,001$), conjuntivitis (30,9 vs 1,3; $p < 0,001$) y otras presentaciones no invasivas (2,2 vs 0, $p = 0,047$) fueron considerablemente más altas en niños de 0 a 4 años que en niños de 5 a 14 años.

Entre el subgrupo de niños de 0 a 4 años, la incidencia de meningitis disminuyó significativamente entre los períodos 2002-2005 y 2006-2009 (de 7,1 a 0 casos, $p = 0,030$), mientras que la incidencia de otras infecciones invasivas no variaron significativamente entre ambos períodos.

La incidencia global de infecciones invasivas y no invasivas, no varió significativamente entre 2002-2005 y 2006-2009 teniendo en cuenta la población total del estudio (0-14 años), mientras que los cambios significativos se objetivaron en la evaluación de los subgrupos de edad (tabla 8). Entre los niños menores de 2 años, la tasa general de incidencia de infecciones neumocócicas disminuyó un 35% (IC 95%: -74 a 3, $p = 0,059$). Las tasas de infecciones invasivas no presentaron disminución estadísticamente significativa -21% (IC 95%: -59 a 100, $p = 0,595$), mientras que la tasa de infecciones no invasivas disminuyó un -40% cercano a la significancia estadística (95% IC: -85 a 4, $p = 0,058$). Entre el subgrupo de niños de 2 a 4 años, las tasas de incidencia de infecciones neumocócicas no varió sustancialmente entre 2002-2005 y 2006-2009. Entre los niños de 5 a 14 años, las tasas de infecciones invasivas crecieron de 3,7 a 17,7, lo que significa un incremento significativo del 385% (IC 95%: 159 a 610, $p = 0,001$), como resultado, la incidencia de infecciones neumocócicas en general creció de 6,4 a 24,6, representando un aumento significativo del 285% (IC 95%: 130 a 441; $p = 0,002$).

La tabla 9 muestra la distribución de serotipos invasivos y no invasivos de 98 casos identificados a lo largo del período total de estudio 2002-2009. En general, los serotipos más dominantes fueron el serotipo 1 en 24 casos (24,5%), el serotipo 14 en 15 casos (15,3%) y el serotipo 19A en 14 casos (14,3%). Los serotipos 1 y 14 fueron significativamente más frecuentes en infecciones invasivas que no invasivas, mientras que los serotipos 6A, 15A y 15B fueron más comunes en los casos no invasivos. El porcentaje de casos causados por el serotipo 14 disminuyó significativamente de 2002-2005 a 2006-2009 (del 35% al 10,3%, $p = 0,006$). Aunque las diferencias no alcanzaron significancia estadística, un incremento de infecciones causadas por los serotipos 1 (de 10,0% a 28,2%, $p = 0,144$), 19A (de 10,0% a 15,4%, $p = 0,728$), 6A (de 0 % a 5,1%, $p = 0,579$) y 15B (de 0% a 5,1%, $p = 0,579$) se observó comparando los periodos 2002-2005 y 2006-2009.

Teniendo en cuenta la población total del estudio (0-14 años), la tasa de incidencia específica (por 100.000 personas/año) de infecciones causadas por los serotipos de la VNC7 se redujo de 7,2 en 2002-2005 a 6,2 en 2006-2009, lo cual significa un -14% no siendo estadísticamente significativo (-88 a 61; $p = 0,713$). En contraste, la tasa específica de infecciones causadas por los serotipos no VNC7 pasó de 4,8 en 2002-2005 a 31,1 en 2006-2009, conllevando un aumento significativo del 548% (372 a 723, $p < 0,001$). En la

tabla 10 se comparan las tasas específicas de incidencia de las infecciones causadas por los distintos subgrupos de serotipos entre 2002-2005 y 2006-2009.

Teniendo en cuenta todos los serotipos identificados invasivos y no invasivos durante el periodo 2002-2009, el 25,5% de los casos se debieron a los serotipos incluidos en la VNC7, el 53,1% en la VNC10 y el 73,5% en la VNC13. Al comparar los períodos 2002-2005 y 2006-2009, hubo una disminución significativa en los porcentajes de casos causados por los serotipos incluidos en la VNC7 (60,0% frente al 16,7%, $p < 0,001$) y en la VNC10 (75,0% vs 47,4%, $p = 0,028$), mientras que el porcentaje de casos debidos a los tipos de VNC13 disminuyó ligeramente (85,0% vs 70,5%, $p = 0,190$) entre ambos períodos. La tabla 11 muestra la cobertura de serotipos de las formulaciones de vacunas de acuerdo a diferentes cepas invasivas y no invasivas en todo el período de estudio.

Considerando sólo los niños menores de dos años, se identificó un serotipo en 17 (80,9%) de los 21 casos invasivos (serotipo 14 en cinco casos, 19A en tres casos, serotipos 7F, 9V, 10A, 12F, 15C, 18C, 19F, 23F y 34 en uno de los casos) y en 17 (27,9%) de los 61 casos no invasivos (serotipo 19A en cuatro casos; 15B en tres casos; 15A en dos casos, serotipos 1, 3, 6A, 6B, 15C, 10A, 16F y 23B en un caso). Por lo tanto, la cobertura de la vacuna entre niños menores de dos años para la VNC7 fue del 29,4%, 35,3% para la VNC10 y del 61,8% para la VNC13. La cobertura vacuna-serotipo fue considerablemente mayor frente a infecciones invasivas que no invasivas para la VNC7 (52,9% frente a 5,8%, $p = 0,002$), así como para la VNC10 (58,8% frente a 11,8%, $p = 0,004$) y la VNC13 (76,5% frente a 47,1%, $p = 0,077$).

Teniendo en cuenta los casos de otitis media, se identificó un serotipo en 20 (47,6%) de los 42 casos (serotipo 19A en cinco casos; 15B en tres casos; 15A en dos casos, 3 en dos casos, serotipos 1, 6A, 6B, 11A, 12F, 19F, 22F y 23A en un caso). En general, el 10% eran de serotipos VNC7, el 15% VNC10 y el 55% de serotipos VNC13.

Tabla 7. Incidencia de infecciones neumocócicas en la población infantil, de acuerdo a diferentes presentaciones clínicas. Tarragona – España durante 2002-2009.

	2002-2005 n (TI) ^a	2006-2009 n (TI) ^a	valor p ^b	Total 2002-2009
--	----------------------------------	----------------------------------	----------------------	-----------------

				n (TI)
NIÑOS 0-4 años				
Infecciones invasivas				
- Neumonía bacteriémica	4 (7.0)	10 (12.7)	0.311	14 (10.3)
- Derrame Pleural/Empiema	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)
- Bacteriemia no focal	13 (22.9)	19 (24.1)	0.883	32 (23.6)
- Todas las infecciones invasivas	25 (44.0)	32 (40.6)	0.762	57 (42.0)
Infecciones no invasivas				
- Infecciones del tracto respiratorio bajo	0 (0)	5 (6.3)	0.066	5 (3.7)
- Otitis	15 (26.4)	20 (25.4)	0.909	35 (25.8)
- Conjuntivitis	24 (42.4)	18 (22.8)	0.045	42 (30.9)
- Otras ^c	2 (3.5)	1 (1.3)	0.379	3 (2.2)
- Todas las infecciones no invasivas	41 (72.1)	44 (55.8)	0.236	85 (62.6)
NIÑOS 5-14 años				
Infecciones invasivas				
- Neumonía bacteriémica	0 (0)	5 (3.8)	0.047	5 (2.1)
- Derrame Pleural/Empiema	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)
- Bacteriemia no focal	3 (2.7)	14 (10.8)	0.020	17 (7.1)
- Todas las infecciones invasivas	4 (3.7)	23 (17.7)	0.001	27 (11.3)
Infecciones no invasivas				
- Infecciones del tracto respiratorio bajo	1 (0.9)	1 (0.8)	0.705	2 (0.8)
- Otitis	1 (0.9)	6 (4.6)	0.095	7 (2.9)
- Conjuntivitis	1(0.9)	2 (1.5)	0.564	3 (1.3)
- Otros	0 (0)	0 (0)	-	0 (0)
- Todas las infecciones no invasivas	3 (2.7)	9 (6.9)	0.215	12 (5.0)
TOTAL NIÑOS 0-14 años				
Infecciones Invasivas				
- Neumonía bacteriémica	4 (2.4)	15 (7.2)	0.041	19 (5.1)
- Derrame pleural/Empiema	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)
- Bacteriemia no focal	16 (9.6)	33 (15.8)	0.099	49 (13.1)
- Todas las infecciones invasivas	29 (17.4)	55 (26.3)	0.215	84 (22.4)
Infecciones no invasivas				
- Infecciones del tracto respiratorio bajo	1 (0.6)	6 (2.9)	0.109	7 (1.9)
- Otitis	16 (9.6)	26 (12.5)	0.414	42 (11.2)
- Conjuntivitis	25 (15.0)	20 (9.6)	0.130	45 (12.0)
- Otros ^c	2 (1.2)	1 (0.5)	0.436	3 (0.8)
- Todas las infecciones no invasivas	44 (26.4)	53 (25.4)	0.565	97 (25.9)

^aTI: Tasa de incidencia por 100.000 personas año.

^bp valor calculado usando Chi-cuadrado o test de Fisher, según corresponda.

^cIncluye dos casos de infección de herida y uno de infección de tracto urinario.

Tabla 8. Tendencias de infecciones neumocócicas invasivas y no invasivas entre los periodos 2002-2005 y 2006-2009 entre diferentes grupos de edad en Tarragona, España.

	2002-2005 n (TI) ^a	2006-2009 n (TI) ^a	valor p ^b	2002-2009 n (TI) ^a	Diferencia porcentual ^c % (95% IC)
0-1 año					
Infecciones invasivas	10 (44.0)	11 (34.9)	0.595	21 (38.7)	-20.7 (-58.6 a 99.9)
Infecciones no invasivas	29 (127.5)	24 (76.1)	0.058	53 (97.6)	-40.3 (-84.7.0 a 4.1)
Total de infecciones	39 (171.4)	35 (111.0)	0.059	74 (136.3)	-35.3 (-74 a 2.8)
2-4 años					
Infecciones invasivas	15 (44.0)	21 (44.4)	0.975	36 (44.2)	0.9 (-67 a 69)
Infecciones no invasivas	12 (35.2)	20 (42.3)	0.613	32 (39.3)	20 (-59.0 a 99.0)
Total de infecciones	27 (79.1)	41 (86.7)	0.712	68 (83.5)	9.5 (-41.9 a 61.0)
Total 0-4 años					
Infecciones invasivas	25 (44.0)	32 (40.6)	0.652	57 (42.0)	-7.6 (-59.3 a 43.9)
Infecciones no invasivas	40 (72.1)	45 (55.8)	0.287	85 (62.6)	-22.6 (-60.3 a 18.9)
Total de infecciones	66 (116.1)	76 (96.4)	0.266	142 (104.6)	-16.9 (-61.6 a 16.4)
5-14 años					
Infecciones invasivas	4 (3.7)	23 (17.7)	0.001	27 (11.3)	384.7 (159.2 a 610.1)
Infecciones no invasivas	3 (2.7)	9 (6.9)	0.235	12 (5.0)	152.8 (-51.5 a 357.2)
Total de infecciones	7 (6.4)	32 (24.6)	0.002	39 (16.3)	285.3 (129.5 a 441.1)
0-14 años					
Infecciones invasivas	29 (17.4)	55 (26.3)	0.215	84 (22.4)	51.2 (-3.9 a 106.3)
Infecciones no invasivas	44 (26.4)	53 (25.4)	0.565	97 (25.9)	-3.9 (-44.0 a 36.0)
Total de infecciones	73 (43.9)	108 (51.7)	0.665	181 (48.2)	17.9 (-14.7 a 50.5)

^aIR: Tasa de incidencia por 100.000 personas año.

^bp Valores fueron calculados usando Chi-cuadrado o Test de Fisher, según corresponda.

^cLa diferencia se calculó usando la TI en 2006-2009 menos TI en 2002-2005 y dividida por TI en 2002-2005 y multiplicada por cien.

Tabla 9. Distribución de serotipos según 98 casos con algún serotipo identificado durante el periodo 2002-2009, tanto en infecciones neumocócicas invasivas como no invasivas.

	Infecciones invasivas (N=65) n (%)	Infecciones no invasivas (N=33) n (%)	valor p^a	Total (N= 98) n (%)
Serotipos VNC7				
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)
Serotipos VNC10-noVNC7				
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)
Serotipos VNC13-noVNC10				
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)
Serotipos no VNC13				
8	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)
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)
13	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)
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)
17/17F	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)
21	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)
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)
24/24F	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)
25	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)
29	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)
31	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)
34	1 (1.5)	0 (0.0)	0.999	1 (1.0)
35A	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)
35B	1 (1.5)	0 (0.0)	0.999	1 (1.0)
35F	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)
37	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)
38	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)

NOTA: VNC, Vacuna antineumocócica conjugada

^ap valor fue calculado usando Chi-cuadrado o Test de Fisher, según corresponda.

Tabla 10. Comparación de tasas específicas de incidencia de infección neumocócica según distintos subgrupos de serotipos en los periodos 2002-2005 y 2006-2009.

Tipo de Serotipos	2002-2005 n (TI)	2006-2009 n (TI)	valor p ^a	2002-2009 n (TI)	Diferencia de porcentajes^b % (95% IC)
Tipo VCN7	12 (7.2)	13 (6.2)	0.713	25 (6.7)	-14 (-88 a 61)
Tipo VCN 10- noVCN7	3 (1.8)	24 (11.5)	<0.001	27 (7.2)	537 (253 a 822)
Tipo VCN 13- noVCN10	2 (1.2)	18 (8.6)	0.002	20 (5.3)	617 (251 a 984)
Tipos no VCN	3 (1.8)	23 (11.0)	<0.001	26 (6.9)	511 (231 a 791)
Todos los serotipos identificados	20 (12.0)	78 (37.4)	<0.001	98 (26.1)	210 (127 a 294)

NOTA: VCN: Vacuna antineumocócica conjugada; TI: Tasa de incidencia por 100.000 personas año.

^ap valores fueron calculados usando Chi-cuadrado o Test de Fisher, según corresponda.

^bLa diferencia fue calculada de la TI en 2006-2009 menos TI en 2002-2005, dividida por TI en 2002-2005 y multiplicada por cien.

Tabla 11. Cobertura de diferentes formulaciones de vacunas antineumocócicas conjugadas (VCN) en infecciones neumocócicas invasivas y no invasivas durante el periodo de estudio 2002-2009.

Serotipos	2002-2005 n (%)	2006-2009 n (%)	valor p^a	2002-2009 n (%)
Infecciones invasivas				
Nº de casos	18	47		65
Tipo VCN 7	12 (66.7)	11 (23.4)	0.001	23 (35.4)
Tipo VCN 10	14 (77.8)	34 (72.3)	0.655	48 (73.9)
Tipo VCN 13	16 (88.9)	39 (82.9)	0.554	55 (84.6)
Infecciones no invasivas				
Nº de casos	2	31		33
Tipo VCN 7	0	2 (6.5)	0.880	2 (6.1)
Tipo VCN 10	1 (50.0)	3 (9.7)	0.231	4 (12.1)
Tipo VCN 13	1 (50.0)	16 (51.6)	0.742	17 (51.5)
Total de infecciones neumocócicas				
Nº de casos	20	78		98
Tipo VCN 7	12 (60.0)	13 (16.7)	<0.001	25 (25.5)
Tipo VCN 10	15 (75.0)	37 (47.4)	0.028	52 (53.1)
Tipo VCN 13	17 (85.0)	55 (70.5)	0.190	72 (73.5)

^ap valor fue calculado usando Chi-cuadrado o Test de Fisher, según corresponda.

5.3.- Población mayor de 65 años

Durante el período total de estudio 2002-2009, se observaron 176 casos de ENI, significando una tasa global de incidencia (por 100.000 personas/año) de 48,0 (IC 95%: 30,1-72,5). La edad media de los pacientes caso fue de 76,5 años (DE: 9,2), siendo 110 (62,5%) varones. En total, sesenta y nueve casos (39,2%) se produjeron en invierno, 45 (25,6%) en primavera, 20 (11,4%) en verano y 42 (23,8%) en otoño.

Por sexo, la tasa de incidencia fue de casi el doble en hombres que en mujeres (68,2 vs 32,2, $p < 0,001$). De acuerdo a la edad, la tasa de incidencia fue mucho mayor en personas de edad muy avanzada (34,8 en personas de 65 a 74 años, 44,5 en personas de 75 a 84 años y 133,2 en personas de 85 años o más, $p < 0,001$). La tabla 12 muestra la tasa de incidencia global en el período 2002-2009, según sexo y edad.

Se observaron 22 muertes en los primeros 30 días después del diagnóstico de ENI, representando una mortalidad del 12,7% a 30 días (IC 95%: 8,0-18,3). La mortalidad por sexo no fue estadísticamente significativa (10,9% en hombres y 15,2% en mujeres, $p = 0,410$), pero fue significativamente mayor en personas mayores de 85 años que en personas de 65 a 84 años (24,5% frente al 7,8%, $p = 0,003$).

La tasa de incidencia para todas las ENI fue de 35,1 por 100.000 (IC 95%: 19,7-58,0) en el período 2002-2005 y de 59,6 por 100.000 (IC 95%: 39,9 a 85,8) en el período 2006-2009, lo que significa un incremento del 69% (95% IC: 29% a 110%). Las tasas aumentaron significativamente en todos los grupos de edad, a excepción de las personas mayores de 85 años, que tuvieron un pequeño incremento no siendo significativo en ambos periodos (tabla 13).

De los 176 pacientes estudiados, 97 (55,1%) tenían neumonía confirmada radiográficamente, 51 (29,0%) tuvieron bacteriemia no focal o primaria (principalmente con síntomas respiratorios, pero con neumonía no demostrada por radiografía), 14 (8,0%) tuvieron meningitis, 5 (2,8%) sepsis, 6 (3,4%) presentaron derrame pleural / empiema, 2 (1,1%) tuvieron peritonitis y uno (0,5%) tuvo artritis. La tabla 14 compara la incidencia de los diferentes síndromes clínicos de acuerdo a los periodos de estudio.

Un serotipo se identificó en 139 (79%) de los 176 casos de ENI (ver notas al pie tabla 14). Teniendo en cuenta el periodo total del estudio (2002-2009), la tasa de incidencia (por 100.000 personas-año) fue de 8,2 para ENI debida a los

tipos VNC7, 27,5 para ENI debida a los tipos VNP23, 10,4 por ENI debida a los tipos no VNP23 y 10.1 para ENI debida a serotipos no incluidos. En la Tabla 15 se compara la tasa de incidencia de ENI debida a los serotipos incluidos en las diferentes formulaciones de vacunas contra el neumococo en función de los periodos de estudio. Durante 2002-2005, los porcentajes de casos causados por serotipos incluidos en la VNC7, la VNC10, la VNC13 y la VNP23 fueron del 37,2%, 60,5%, 76,7% y 81,4%, respectivamente. Estos porcentajes fueron del 14,6%, 32,3%, 62,5% y 68,8%, respectivamente, durante el período 2006-2009.

La tasa de incidencia de los serotipos VNC7 presentó una disminución del 21% entre 2002-2005 y 2006-2009 (9,2 a 7,3, $p = 0,511$), así mismo la tasa de ENI debida a los serotipos no VNC7 presentó un aumento del 172% (15,6 a 42,4, $p < 0,001$) durante el mismo período. Para los tipo VNP23, pero no VNC7, la tasa de incidencia aumento un 146% (de 10,9 a 26,9, $p < 0,001$) mientras que la tasa de incidencia para los serotipos no VNP23 aumentó en un 237% (4,6 a 15,5, $p = 0,001$).

Considerando los serotipos no VNC7 pero VNP23, las tasas específicas de incidencia (por cada 100.000 personas/año) de los siguientes serotipos aumentaron sustancialmente entre los periodos 2002-2005 y 2006-2009: serotipo 3 (de 1,7 a 4,7; $p = 0,121$), serotipo 7F (de 1,7 a 5,7, $p = 0,052$) y serotipo 19A (de 0,6 a 6,2, $p = 0,004$). Teniendo en cuenta los serotipos no VNC7 y no VNP23, aunque las diferencias no alcanzaron significación estadística debido al pequeño número de casos, las tasas de incidencia de los siguientes serotipos aumentaron entre el primer y segundo periodo: serotipo 6A (1,7 a 4,1, $p = 0,182$), serotipo 16F (0,6 a 1,6, $p = 0,627$), serotipo 23B (de 0 a 1,6; $p = 0,252$), serotipo 24F (de 0 a 1,1; $p = 0,501$), serotipo 31 (0,6 a 1,6, $p = 0,627$) y serotipo 38 (0 a 2,6, $p = 0,064$).

Sexo Grupos de edad	Hombres n* TI[†] (95% IC[‡])	Mujeres n* TI[†] (95% IC[‡])	p[§]	Total n* TI[†] (95% IC[‡])
65-74 años	52 53,7 (21,5-110,6)	19 17,8 (2,2-64,0)	<0,001	71 34,8 (15,9-66,2)
75-84 años	35 66,6 (18,1-170,5)	21 28,6 (5,9-83,5)	0,001	56 44,5 (17,8-91,6)
≥ 85 años	23 191,8 (39,5-560,0)	26 104,9 (21,6-306,2)	0,322	49 133,2 (48,9-290,4)
Total de la	110 68,2 (37,2-114,5)	66 32,2 (13,9-63,3)	<0,001	176 48,0 (30,1-72,5)

población				
-----------	--	--	--	--

Tabla 12. Tasas de incidencia de enfermedad neumocócica invasiva en la población de edad avanzada, según grupos de edad y sexo, en la región de Tarragona, España, durante el período total de estudio 2002-2009.

* n de casos observados durante el periodo de estudio.

† TI tasa de incidencia por 100,000 personas/año.

‡ IC Intervalo de confianza.

§ p valor fue calculado por el test de Chi cuadrado.

Tabla 13. Comparación de tasas de incidencia de enfermedad neumocócica invasiva según grupos de edad, durante los periodos 2002-2005 y 2006-2009.

Periodo de tiempo Grupo de edad	2002-2005 n* (TI)[†]	2006-2009 n* (TI)[†]	p[‡]	Total n* (TI)[†]	Diferencia % (95% IC[§])
65-74 años	23 (23,1)	48 (46,0)	0,006	71 (34,8)	99,3 (28,3 a 170,4)
75-84 años	17 (29,8)	39 (56,5)	0,025	56 (44,5)	89,6 (11,9 a 167,3)
≥ 85 años	21 (123,6)	28 (141,5)	0,640	49 (133,2)	14,4 (-47,0 a 75,9)
Total de la población	61 (35,1)	115 (59,6)	0,007	176 (48,0)	69,5 (28,9 a 110,2)

* n número de casos observados durante el periodo de estudio.

[†]TI significa tasa de incidencia por 100,000 personas/año.

[‡]p valor fue calculado por el test de Chi cuadrado.

[§] IC intervalo de confianza.

Tabla 14. Síndromes clínicos de 176 pacientes mayores con enfermedad neumocócica invasiva en la región de Tarragona durante 2002-2009*.

Periodo de tiempo Síndromes clínicos	2002-2005		2006-2009		p [¶]	2002-2009	
	n [†]	TI [‡] (95% IC [§])	n [†]	TI [‡] (95% IC [§])		n [†]	TI [‡] (95% IC [§])
Neumonía bacteriémica	43	24,8 (12,4-44,3)	54	28,0 (15,3-47,0)	0,551	97	26,5 (13,7-46,3)
Derrame pleural/Empiema	3	1,7 (0,0-9,6)	3	1,6 (0,0-8,7)	0,999	6	1,6 (0,0-9,1)
Meningitis	8	4,6 (0,6-16,6)	6	3,1 (0,4-11,2)	0,641	14	3,8 (0,5-13,8)
Sepsis	1	0,6 (0,0-3,2)	4	2,1 (0,1-11,5)	0,379	5	1,4 (0,0-7,6)
Bacteremia primaria	5	2,9 (0,1-16,0)	46	23,8 (12,3-41,7)	0,001	51	13,9 (5,1-30,3)
Otros síndromes	1	0,6 (0,0-3,2)	2	1,0 (0,0-5,8)	0,999	3	0,8 (0,0-4,6)

* *S. pneumoniae* fue identificado en hemocultivos en 152 casos (86,4%), LCR en 14 casos (8,0%), líquido pleural en 6 casos (3,5%), líquido peritoneal en 2 casos (1,1%), tejido pulmonar en un caso (0,5%) y líquido articular en un caso (0,5%).

[†] n número de casos observados durante el periodo de estudio.

[‡] TI tasa de incidencia por 100,000 personas/año.

[§] IC intervalo de confianza.

[¶] p valor fue calculado por Chi cuadrado o test de Fisher según corresponda.

Tabla 15. Tasa de incidencia de enfermedad neumocócica invasiva de acuerdo a los serotipos incluidos en la vacuna antineumocócica polisacárida (VNP) y conjugada (VNC) durante el periodo de estudio 2002-2009.

Periodo de estudio Vacunas	2002-2005 n* (TI)[†]	2006-2009 n* (TI)[†]	p[‡]	Total n* (TI)[†]	Diferencia % (IC[§] 95%)
VCN7	16 (9,2)	14 (7,3)	0,511	30 (8,2)	-21,3 (-86,6 a 44,0)
VCN10	26 (15,0)	31 (16,1)	0,793	57 (15,5)	7,3 (-47,7 a 62,2)
VCN13	33 (19,0)	60 (31,1)	0,022	93 (25,4)	63,5 (8,8 a 118,2)
VNP23	35 (20,2)	66 (34,2)	0,011	101 (27,5)	69,3 (15,8 a 122,8)
No VNP23	8 (4,6)	30 (15,5)	0,001	38 (10,4)	237,2 (95,2 a 379,2)

* n número de casos observados durante el periodo de estudio.

[†]TI tasa de incidencia por 100,000 personas/año.

[‡]p valor fue calculado por el test de Chi-cuadrado o test de Fisher según corresponda.

[§]IC intervalo de confianza.

6.- DISCUSIÓN

6.1.- Población general

De los 440 casos de ENI en la población general se evidenció una mayor frecuencia de neumonías bacteriémicas y bacteriemias primarias. Del total de pacientes con ENI destacó un mayor número de neumonías bacteriémicas en personas mayores de 65 años, lo cual ya se preveía en el presente estudio, tratándose del grupo de riesgo y al que va dirigida la vacunación (VNP23).

Cuando se analizaron las neumonías bacteriémicas por periodos (2002-2005/2006-2009) se denotó una disminución entre el primer y el segundo periodo (56,5% frente al 39,6%), debido probablemente al efecto protector indirecto de la VNC7 (efecto rebaño) y al efecto de la vacunación con VNP23 en personas mayores de 65 años.

Donde se demostró un cambio significativo fue en las bacteriemias primarias con un aumento considerable en el segundo periodo con respecto al primero (22,7% frente al 45,5%), pudiéndose deber a una mayor sospecha clínica de esta patología con el consiguiente aumento del uso de pruebas complementarias tales como hemocultivos, antígenos en orina, etc. Esto ya fue demostrado en estudios previos y quizá esto pueda ser una de las causas por lo cual existe una amplia diferencia en porcentajes entre los estudios publicados hasta la actualidad.

Los grupos de mayor riesgo siguen siendo los extremos de la vida (de 0 a 14 años y los >65 años) siendo, a su vez, los grupos a los cuales va dirigida la vacunación. En el grupo de 0 a 14 años se presentaron más casos de bacteriemias primarias. Caso contrario sucedió con los mayores de 65 años, siendo el síndrome clínico más frecuente en este grupo la neumonía bacteriémica; teniendo en cuenta que este grupo de edad es un grupo más vulnerable por la alta tasa de comorbilidad, tal como se presenta en la tabla 6.

Del total de casos de ENI se aislaron los serotipos responsables de infección en 339 casos, siendo más frecuentemente aislados en neumonías bacteriémicas y bacteriemias primarias. Del total de serotipos aislados los más frecuentes fueron 1, 14, 7F, 19 A y 3. Con respecto a la distribución de serotipos según grupos de edad, se detectó mayor número de casos por el serotipo 1 en los grupos de 0 a 14 años y en >65 años, el 7F en el grupo

intermedio de edad y en mayores de 65 años, el 19A en niños y en ancianos, el 3 en los grupos de 15 a 64 años y en >65 años; todos ellos incluidos en las vacunas VNP23, VNC 7, VNC10 y VNC13.

Teniendo en cuenta que no todas las vacunas utilizadas en los niños tienen la misma cobertura de serotipos, y que se fueron incorporando nuevos serotipos a las que prosiguieron a la VNC7, se obtuvo una mayor cobertura en la VNC10 y la VNC 13. No obstante, en nuestro estudio no se vio reflejado en cuanto a disminución de casos de bacteriemias; pasando lo contrario, mayor número de casos. Este hecho podría corresponder a una mayor búsqueda de casos o que la adición de nuevos serotipos no es suficiente para cubrir los serotipos emergentes.

En nuestro estudio se demostró que la cobertura de la nueva VNC13, en teoría, sería suficiente para cubrir los serotipos responsables de al menos las bacteriemias primarias en niños con una cobertura similar en adultos.

Se realizó un análisis teniendo en cuenta los serotipos de las diferentes formulaciones de vacunas conjugadas (VNC7, VNC10 y VNC13) (considerando que las últimas no estaban comercializadas durante el periodo de estudio). Dicho análisis respaldaría el hecho que la VNC13 tiene la cobertura suficiente para los serotipos más frecuentes responsables de enfermedad neumocócica en la población (niños y adultos, que serían los grupos poblacionales diana), al igual que la VNP23. En nuestro estudio se demostró la posible utilización de la VNC13 en la población en general, especialmente en adultos, con la posibilidad de usar una única vacuna en la población en general, con la limitación que tendría de los serotipos emergentes.

Nuestro estudio no evaluó la eficacia del uso de vacunas polisacáridas vs conjugadas, y tal como se comentó al inicio del estudio, quizá sea una oportunidad de reforzar la búsqueda e investigación de otro tipo de vacunas que no sean serotipo dependientes.

En este estudio se evaluaron además los factores de riesgo más frecuentes en pacientes que presentaron infecciones asociadas a neumococo, siendo los más prevalentes el tabaquismo, la diabetes mellitus y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

6.2.- Población infantil

Se realizó un estudio de vigilancia de base poblacional para evaluar los cambios epidemiológicos sobre la distribución de la incidencia y los serotipos de las infecciones neumocócicas en la población pediátrica en Tarragona; con una cobertura intermedia de la VNC7, en el período 2002-2009 (que básicamente cubre toda la era de la vacuna VNC7).

En este estudio, los principales cambios epidemiológicos ocurrieron en el subgrupo de niños menores de 2 años (población diana para la vacunación), entre los cuales las tasas de incidencia de infecciones neumocócicas en general disminuyeron en gran medida desde 171 hasta 111 por cada 100.000 habitantes entre los años 2002-2005 y 2006-2009, lo que representó una reducción casi estadísticamente significativa de 35% ($p = 0,059$). Este resultado coincide con el impacto teórico esperado de la vacunación del 25% teniendo en cuenta una eficacia teórica de la vacuna de un 89%, una cobertura de serotipos vacunales de aproximadamente 75% cuando se introdujo la VNC7 y un aumento del 35% en coberturas vacunales con VNC7 entre los dos períodos de estudio [Fenoll 2009, Vila Córcoles 2007]

En contraste con otros estudios, en el presente estudio no se ha observado un efecto protector indirecto de la vacunación para otros subgrupos de población. De hecho, las tasas de incidencia de infecciones neumocócicas no varían

sustancialmente entre los niños de 2 a 4 años, incluso se aprecia un incremento entre los niños de 5 a 14 años.

Aunque la diferencia no alcanzó significación estadística debido al número relativamente pequeño de casos, la incidencia de infecciones debidas a los tipos de la VNC7 disminuyó considerablemente desde 26,4 hasta 12,7 por 100.000 entre los niños menores de 2 años, lo que significa una reducción del 52% ($p = 0,338$). En contraposición, las tasas de la VNC7 no variaron sustancialmente entre los niños de 2 a 14 años durante el mismo período (del 4,2 al 5,1 por 100.000, $p = 0,710$), que apoya el hecho de que un efecto indirecto de protección de la vacunación no se produjo. Esto es probablemente debido al hecho de que cobertura de la vacuna no era suficiente para lograr un efecto “rebaño” en la población no vacunada.

Por otro lado, si tenemos en cuenta los tipos no VNC7, en gran medida las tasas de incidencia aumentaron para los niños menores de 2 años (de 13,2 a 66,6 por 100.000, $p = 0,003$) y niños de 2 a 14 años (de 3,5 a 24,8 por 100.000; $p < 0,001$), que apunta a un posible fenómeno de reemplazo de serotipos.

El beneficio de la vacunación masiva en niños pequeños (efecto directo e indirecto por la protección de rebaño), así como los efectos negativos debidos al fenómeno de remplazo de serotipos ha sido ampliamente estudiado en los EE.UU., donde los índices de vacunación han sido muy altos desde que fue autorizada la VNC7 en el año 2000 [CDC 2005, Pilishvili 2010, Singleton 2007, Hicks 2007]. Sin embargo, los datos sobre la incidencia en los países europeos después de la autorización de la VNC7 son escasos [Hanquet 2010]. Además, se sabe poco sobre los efectos directos e indirectos de la vacunación, aplicada de forma individual en el sector privado, dando como resultado coberturas intermedias/bajas de las vacunas (sobre todo entre los niños con bajo nivel socio-económico).

Estudios españoles sobre la incidencia de infecciones invasivas por neumococo después de la autorización de la vacuna VNC7 han reportado resultados dispares [Aristegui 2007, Barricarte 2007, Muñoz-Almagro 2008, Guevara 2009, Salleras 2009]. En un gran estudio que evaluó las tendencias temporales de ENI en la población general española, se observó una disminución significativa en la incidencia de ENI debidos a los serotipos de la VNC7 entre 1996-2006, mientras que la incidencia de los serotipos no VNC7 aumentó, con la consecuencia de que no hubo un patrón claro en la incidencia

global de ENI [Fenoll 2009]. Si consideramos los niños menores de 5 años, se ha reportado reducciones no estadísticamente significativas del 12% al 18% en la incidencia global de ENI en diferentes regiones de España [Barricarte 2007, Guevara 2009, Salleras 2009]. Sin embargo, un estudio reportó una reducción significativa del 40% en el País Vasco [Aristegui 2007] y otro estudio informó un aumento significativo del 58% en Barcelona [Muñoz-Almagro 2008]. Se ha sugerido que las discrepancias en los resultados reportados por diferentes estudios pueden explicarse por diferencias en las poblaciones de estudio, así como diferencias en las fuentes de datos (diagnóstico clínico en algunos casos o datos reportados por los laboratorios de microbiología en los demás casos) , pero también podría reflejar diferencias geográficas y epidemiológicas.

En el presente estudio, el aumento significativo de las infecciones debido a los serotipos no-VCN7 refleja en gran medida los serotipos emergentes no incluidos en la vacuna (principalmente los serotipos 1 y 19A, que representaron el 43,6% del total de serotipos identificados en los últimos años 2006-2009). En este estudio, los seis serotipos más comunes (1, 14, 19A, 19F, 6A y 15B) representan las dos terceras partes (66,4%) del total de serotipos identificados en todo el período de estudio. Tres de ellos están incluidos en la VNC10, cinco en la VNC13 y el 15B que no está incluido en ninguna VNC. Este resultado no difiere sustancialmente de los datos reportados en otros estudios, en los que estos serotipos se reportan como los más comunes de infecciones invasivas en niños. Los siete serotipos (1, 5, 6A, 6B, 14, 19F y 23F) son los más frecuentes causantes de infecciones invasivas a nivel mundial y regional [Johnson 2010]. Por otra parte, similar a nuestros datos, los serotipos 1 y 19A también se identifican como los más relevantes en toda la era VNC7 [Hicks 2007, Singleton 2007, Muñoz-Almagro 2008, Guevara 2009, Salleras 2009, Hanquet 2010, Imöhl 2010]. Observamos que el aumento del serotipo 6A podría ser debido, en parte, al aumento en el serotipo recientemente identificado 6C (puesto que la clásica reacción de Quellung no podía distinguir entre estos dos serotipos) [Park 2007].

En Europa, las ENI causadas por los serotipos de la VNC7 han disminuido después de la introducción de la VNC7 en diferentes países. El fenómeno epidemiológico de remplazo de serotipos es probablemente la causa del incremento de los casos de ENI causados por los serotipos no VNC7, pero las tendencias naturales en la distribución de serotipos a largo plazo también puede haber influido. De hecho, la incidencia del serotipo 1 se ha incrementado

en todas las edades y países, independientemente del uso de la vacuna VNC7, pero la incidencia de los serotipos 19A y 7F aumentó más entre los niños <5 años en aquellos países donde la cobertura de la vacuna VNC7 fue mayor [Hanquet 2010].

En la última década, después de la introducción de la VNC7, la epidemiología de las infecciones neumocócicas en la infancia ha cambiado. Teniendo en cuenta las infecciones invasivas, la mayoría de los estudios han reportado disminuciones importantes en los casos debidos a serotipos VNC7 y un aumento variable en los casos debidos a serotipos no VNC7. Los cambios en la incidencia de infecciones neumocócicas no invasivas son más inciertos (sobre todo teniendo en cuenta las dificultades en el diagnóstico) [Ivady 2010]. En este estudio, si tenemos en cuenta los síndromes clínicos invasivos, la incidencia de meningitis disminuyó significativamente durante el periodo de estudio entre los niños menores de 5 años, mientras que la incidencia de neumonía bacteriémica y no bacteriémica aumentó significativamente entre 2002-2005 y 2006-2009 entre los niños de 5 a 14 años, lo que posiblemente refleja una mayor frecuencia de hemocultivos realizados en el último período de estudio.

Notamos que los cambios en el uso de hemocultivos pudieron causar los cambios en la incidencia de infecciones invasivas por neumococo. Para interpretar nuestros resultados hay que señalar, que de acuerdo a los datos de referencia de los laboratorios en el área de estudio, el número total de hemocultivos realizados durante el período de estudio aumentó un 17%, pasando de 43.941 en 2002-2005 a 51.464 en 2006-2009. Esto podría explicar el aumento inesperado de las tasas de incidencia de neumonía bacteriémica y de bacteriemia sin foco entre los niños de 5 a 14 años. Observamos que, si bien es cierto que una frecuencia menor en la solicitud de hemocultivos posiblemente ha producido una subestimación de la verdadera incidencia de infecciones invasivas en el periodo inicial de la VNC7, un posible sesgo al comparar la prevalencia de distribución de serotipos entre los dos periodos de estudio de la VNC7 es poco probable. Otra limitación de este estudio incluye el número relativamente bajo de casos y la dificultad de generalizar los resultados. Sin embargo, nuestros datos muestran un aumento de infecciones neumocócicas en la población pediátrica de Cataluña en los últimos años y merece una investigación en el futuro [Muñoz-Almagro 2008].

Las fortalezas de este estudio son su base poblacional y que se llevó a cabo en un área geográfica bien delimitada durante un largo periodo (8 años) que incluía principio y final de la era VNC7. Otra fortaleza importante fue la validación de los casos mediante revisión de historias clínicas y la inclusión de infecciones invasivas y no invasivas. De hecho, muchos estudios han informado sobre la incidencia de enfermedad neumocócica invasiva en niños, pero la mayoría eran estudios hospitalarios con datos de laboratorio, evaluando muy pocos estudios las infecciones no invasivas. Las tasas de incidencia de infecciones neumocócicas de distintos subgrupos poblacionales observadas en este estudio están dentro del rango de las tasas reportadas por otros estudios españoles [Aristegui 2007, Barricarte 2007, Muñoz-Almagro 2008, Guevara 2009, Salleras 2009], que apoya la validez de nuestros métodos.

Con respecto a las infecciones no invasivas, reconocemos que algunos diagnósticos pueden tener una baja especificidad y hace que sea difícil sacar conclusiones de forma exacta sobre los datos de incidencia de esta categoría. Sin embargo, hemos preferido incluir esta categoría en nuestro estudio (en las tablas se muestra un análisis por separado sobre infecciones invasivas y no invasivas) porque los datos previos publicados en la literatura acerca de las infecciones neumocócicas no invasivas son escasos y nuestro estudio (a pesar de las limitaciones) puede aportar datos interesantes sobre esta cuestión.

Nuestros datos muestran que el valor de la vacuna VNC7 (cobertura de serotipos) en la prevención de infecciones neumocócicas descendió considerablemente durante la última década (del 60% en 2002-2005 al 17% en 2006-2009, $p < 0,001$). Teniendo en cuenta que la VNC13 presenta una disminución de los tipos VNC7 y un número mayor de los no-VNC7, su valor potencial en la prevención de todas las infecciones por neumococo sólo varió del 85% en 2002-2005 al 71% en 2006-2009 (siendo la cobertura de serotipos del 89% y 83% en las infecciones invasivas, respectivamente). En nuestra área de estudio, el valor potencial de VNC10 es considerablemente más baja, sólo cubre el 47,4% del total de infecciones neumocócicas durante el periodo 2006-2009. Tuvimos baja cobertura de serotipos en ambas vacunas (especialmente para la VNC10) tanto para las no-invasivos como para las invasivas.

Una disminución en la colonización orofaríngea por los serotipos de la VNC7, y un aumento de los serotipos no VNC7 se demostró en niños vacunados con la VNC7 [Singleton 2007, Hicks 2007]. Sin embargo, los cambios epidemiológicos

observados en las infecciones por neumococo entre la población pediátrica no se pueden atribuir únicamente a la VNC7, ya que otros factores pueden jugar un papel importante (por ejemplo, cambios en el uso de hemocultivos, cambios en el tiempo en la prevalencia de los serotipos, expansión de clones específicos, cambios en el uso de antimicrobianos que podrían haber influido en la multiresistencia de cepas, etc.) [Harboe 2010, Baquero 2002]. Todos los factores son importantes cuando se interpretan los programas de vacunación y se analizan los cambios relacionados con la distribución de serotipos, y ponen de manifiesto la necesidad de comparar e interpretar según regiones y en el contexto de cada programa de vacunación [Zangeneh 2011].

En resumen, el presente estudio evalúa los cambios en la epidemiología de las infecciones neumocócicas en los niños de Cataluña durante el período 2002-2009; a pesar de una disminución en las tasas de incidencia de los serotipos VNC7 también se observó un aumento en las tasas de incidencia por serotipos no-VNC7, lo que resulta en cambios no significativos en la incidencia global de infecciones neumocócicas en la población total de niños menores de 15 años.

Entre los niños menores de 2 años (población diana para la vacunación), de acuerdo a la cobertura vacunal (aproximadamente el cincuenta por ciento de la media del periodo de estudio) y de las coberturas observadas de los serotipos, la efectividad esperada de la vacuna (acción directa) sería del 23%, no muy lejos del 35 % observado en nuestro estudio. Hay que señalar que en nuestro medio la cobertura de la VNC7 presentó un nivel bajo/intermedio durante el periodo de estudio, lo que podría explicar un efecto indirecto de protección tipo “rebaño” que no se observó en el resto de la población. Esta es una preocupación importante que apoya el hecho de que si una VNC se introduce en un entorno, debería ser administrada de forma general en la población diana a fin de lograr mayor cobertura vacunal, dando lugar a una protección “rebaño” en el resto de la población.

Si tenemos en cuenta las nuevas VNCs, se observó que la cobertura vacunal de serotipos contra las infecciones invasivas y no invasivas fueron sustancialmente mayores para la VNC13 que para la VNC10. Aunque el impacto potencial de ambas (VNC10 y VNC13) en la prevención de infecciones neumocócicas es considerable, sigue siendo una proporción importante (aproximadamente la mitad y un tercio, respectivamente) de las infecciones invasivas por neumococo que no están cubiertas por estas

vacunas. En los próximos años, nuevas VNCs incluyendo progresivamente nuevos serotipos (la mayoría emergentes debido a los cambios epidemiológicos) probablemente serán necesarias [Dagan 2009]. Sin embargo, debido al fenómeno de reemplazo de serotipos no puede ser superado completamente por el aumento del número de serotipos, será muy necesaria una nueva tecnología en vacunas antineumocócicas, con un potencial de protección independiente de serotipos [Tai 2010].

6.3.- Población mayor de 65 años

Este estudio de base poblacional evaluó también la incidencia de ENI en la población mayor de 65 años en el periodo 2002 a 2009 en Tarragona - Cataluña, España. Nuestros datos muestran cambios significativos en la incidencia y la distribución de los serotipos que causan enfermedad neumocócica invasiva en la población de edad avanzada en el período de estudio.

Los serotipos causantes de infecciones invasivas incluidos en la VNC7 disminuyeron ligeramente durante el período de estudio, lo que probablemente refleja un efecto indirecto de la vacunación infantil en la inmunidad de grupo,

disminuyendo la transmisión de cepas VNC7 en la población [Musher 2006]. Sin embargo, las tasas de ENI debido a serotipos no VNC7 aumentó considerablemente durante el mismo período. Este incremento incluyó un aumento de las tasas de ENI debido a serotipos VNP23 pero no VNC7 (especialmente los tipos 7F y 19A) y algunos serotipos no VNP23 (especialmente 6A y 38).

Se observó una disminución importante en la incidencia de ENI en niños y adultos estadounidenses durante el período inicial después de la aprobación de la vacuna VNC7 (Whitney 2003, CDC 2005, Kellner 2009, Hicks 2007). Sin embargo, no se han reportado reducciones adicionales en las tasas globales de incidencia de ENI en el último período post-VNC7 [Pilishvili 2010]. Además, se han publicado algunos resultados dispares, con aumento de las tasas de incidencia entre los adultos mayores de EE.UU. en los últimos años [Tsigrelis 2009].

Los datos sobre la incidencia de ENI entre las personas de edad avanzada después de la autorización de la VNC7 en los países europeos son más escasos y, contradictorios (Vestrheim 2010, Rodenburg 2010, Lepoutre 2005, Guevara 2009, Ardanuy 2009). Sin embargo, hay que señalar que los datos sobre el impacto de la vacunación antineumocócica en Europa (donde los datos de vigilancia y los índices de vacunación generalmente no son óptimas) es difícil de comparar con los datos de América del Norte (donde la vacunación ya ha estado en vigor durante más de una década con una alta cobertura, la vigilancia neumocócica ha sido intensa y los hemocultivos se realizan de forma rutinaria). Por lo tanto, es necesario tener precaución al comparar el impacto de la vacunación antineumocócica entre las regiones con una situación epidemiológica diferente.

En España, en un estudio que evaluó las tendencias temporales de ENI en toda la población, se observó una disminución significativa en la incidencia de ENI por serotipos de la VNC7 entre 1996-2006, mientras que la incidencia de serotipos no VNC7 aumentó, con la consecuencia de que no había un patrón claro en la incidencia global de ENI [Fenoll 2009].

Un estudio de base poblacional realizado en Navarra, comparó la evolución de la incidencia de ENI y el patrón de serotipos aislados entre los periodos 2001-2002 (previo al periodo VNC7) y 2006-2007, reportando una incidencia de ENI en personas mayores de 65 años de edad de 32,4 y 33,7 por 100.000

personas-año, respectivamente [Guevara 2009]. Para los tipos VNC7, las incidencias fueron 11,8 y 3,7 por 100.000 personas-año en los dos períodos, mientras que para los tipos no VNC7 las incidencias fueron 20,6 y 30,1 por 100.000 personas-año, respectivamente.

En un estudio hospitalario centrado en pacientes adultos en la zona sur de Barcelona, la tasa de incidencia de todos los ENI en los adultos se mantuvo estable en el período pre-VNC7 (1999-2001) y periodo inicial de VNC7 (2002-2004), mientras que la tasa aumentó considerablemente en el período tardío VNC7 (2005-2007). Entre las personas mayores de 65 años, la incidencia de ENI fueron 40,7 por 100.000 en 2002-2004 y 56,6 por 100.000 en 2005 a 2007, que es muy similar a la del 35,1 y 59,6 por 100.000 personas-año observada en nuestro estudio para la post-VNC7 temprana y los períodos contemporáneos, respectivamente. [Ardanuy 2009]

En el presente estudio, a pesar que varios serotipos mostraron una tendencia creciente a través de período de estudio (básicamente los tipos 3, 6A, 7F, 19A y 38), sólo el aumento de 19A alcanzó significación estadística. Este resultado concuerda con los datos reportados en otros estudios, que también encontraron el serotipo 19A como el serotipo emergente principal en los últimos años [Ardanuy 2009, Guevara 2009, Moore 2009, Muñoz-Almagro 2009].

En este estudio, todos los pacientes con una posible neumonía, pero sin confirmación radiológica, se clasifican en el subgrupo de no focal o bacteriemia primaria, lo que podría explicar, en parte, la alta proporción de bacteriemia no focal observada en este estudio. Por otra parte, no se puede excluir una sobreestimación de la bacteriemia no-focal en el período contemporánea debido a un mayor uso de hemocultivos (sesgo de vigilancia). No tenemos datos fiables sobre el número de hemocultivos realizados durante el período de estudio, y esto podría ser una limitación en el presente estudio. No obstante, en el supuesto de que las prácticas clínicas son muy similares, en el Sistema Nacional de Salud de España, los hemocultivos aumentaron alrededor de un 25% a lo largo período de estudio en nuestro medio, tal como se ha reportado en otros lugares de España [Guevara 2009, Muñoz-Almagro 2009].

Nuestros datos también muestran que el valor actual de VNP23 en la prevención de enfermedad neumocócica invasiva en la población anciana ha disminuido (con una cobertura de serotipos de aproximadamente 90% cuando la vacuna fue autorizada a 68,8% en 2006-2009) [Jackson 2008]. En la

actualidad, en nuestro medio la cobertura de los serotipos de la vacuna VNC13 contra la ENI en la población anciana (62,5%), es casi similar a la cobertura de serotipos de la VNP23, lo que sugiere un posible uso de esta vacuna en sujetos de edad avanzada [Jackson 2008].

La introducción de la VNC7 en los niños puede haber contribuido, en parte, a los cambios epidemiológicos en la ENI entre nuestra población de edad avanzada. Una disminución en la colonización orofaríngea por serotipos VNC7, y un aumento de los serotipos no VNC7 entre los niños ha sido asociada con la vacunación con la VNC7 [Hammit 2006, Singleton 2007, Zangeneh 2011]. Sin embargo, los cambios epidemiológicos observados en ENI entre los adultos no deben atribuirse únicamente al uso en los niños de la VNC7, ya que otros factores pueden jugar un papel importante (la vacunación, cambios en la práctica de hemocultivos, las fluctuaciones de la prevalencia de los serotipo a lo largo del tiempo, los brotes de infección, la expansión de varios clones específicos, los cambios en el uso de antimicrobianos que pudieran haber influido en la selección y propagación de clones resistentes a múltiples fármacos, etc) [Hausdorff 2005, Sánchez 2009, Henriques 2001, Beall 2006, Baquero 2002, Harboe 2010]. Todos son de importancia cuando se interpretan los efectos de los programas de vacunación y los cambios relacionados en la distribución de los serotipos, y resaltan la necesidad de utilizar datos reales de regiones comparables para interpretar los cambios en el contexto de los programas de vacunación.

Una de las principales fortalezas de este estudio es su base poblacional y que se llevó a cabo en un área geográfica bien definida durante un largo período de 8 años que incluyó a periodos tempranos y finales post-VNC7. Otra ventaja importante es la validación de los casos mediante la revisión de las historias clínicas en todos los casos de ENI. No tenemos datos fiables sobre el número de hemocultivos realizados entre las personas mayores en todo el período de estudio, y esto podría ser una limitación en el presente estudio, debido a que cambios en las prácticas de hemocultivos pueden causar cambios en la incidencia de ENI. Otra limitación de este estudio incluye el número relativamente bajo de casos y la dificultad de generalizar los resultados. Sin embargo, nuestros resultados muestran un aumento de la incidencia de ENI en la población anciana en los últimos años y se merecen más investigaciones. A nuestro entender, tres estudios previos realizados en muy diferentes áreas geográficas (Francia, España y EE.UU.) han informado de aumento de las

tasas de infecciones neumocócicas entre las personas mayores en los últimos años [Lepoutre 2005, Ardanuy 2009, Tsigrelis 2009]. Nuestros resultados sobre la incidencia (48 por 100.000) y la mortalidad (13%) del ENI entre las personas mayores no difieren sustancialmente con los datos reportados en otros estudios españoles realizados durante la década de 2000 [Guevara 2009, Ardanuy 2009], lo que apoya la validez de nuestros métodos.

En conclusión, de acuerdo con nuestros datos, Tarragona puede ser clasificada como un área mesoendémica de infecciones neumocócicas entre las personas de edad avanzada. En el presente estudio de vigilancia epidemiológica durante todo el período 2002-2009, a pesar de un ligero descenso en las tasas de ENI debido a cepas VNC7 que se produjo después de la introducción de la vacunación para los niños, se observó un aumento considerable en las tasas de incidencia de serotipos no VNC7 (especialmente 19A). Nuestros datos también muestran que, en nuestro medio, el valor actual (medida por la cobertura de serotipos) para la nueva VNC13 es muy similar a VNP23 en la prevención de ENI en las personas mayores, dando soporte a un posible uso futuro de esta nueva vacuna conjugada en todos los grupos de edades.

En los próximos años, son necesarios estudios poblacionales sobre la incidencia y la epidemiología de las infecciones neumocócicas en diferentes lugares y poblaciones de estudio (sobre todo en los grupos de alto riesgo, como las personas de edad avanzada) para aclarar la verdadera carga de la enfermedad y reconocer los cambios en los patrones de enfermedad, para evaluar las intervenciones preventivas (por ejemplo, las nuevas vacunas conjugadas) y asignar la asistencia sanitaria y los recursos de investigación, lo cual debe ser evaluado en base a los datos de vigilancia y de incidencia actuales.

7.- CONCLUSIONES

- A lo largo del periodo 2002-2009 en la región sanitaria de Tarragona se presentaron 440 casos de ENI, con una mayor tasa de incidencia de neumonías bacteriémicas en personas mayores de 65 años (TI 211,6 por 100 000 personas/año), y una mayor tasa de incidencia de bacteriemias primarias en la población infantil (TI 104,5 por 100 000 personas/año).
- Durante todo el periodo de estudio en la población de Tarragona se presentaron mayor número de casos de neumonías neumocócicas (50%) y de bacteriemias primarias (37,5%).
- Los principales serotipos responsables de ENI fueron los serotipos 1, 14, 7F, 19 A y 3 que en conjunto representan casi la mitad de todos los casos. Entre los niños los serotipos 1, 14, 7F, 19 A y 3 fueron los más prevalentes mientras que en los adultos fueron los serotipos 19A, 3 y 7F.
- Los factores de riesgo que se presentaron con mayor frecuencia, entre la población adulta, fueron tabaquismo (22,3%), diabetes (11,4%) y EPOC (10,2%).
- Al comparar el periodo 2002-2005 con el 2006-2009 observamos un aumento significativo en la incidencia global de ENI en la población general (de 35% de casos en el primer periodo a 65 % casos en el último periodo). En la población pediátrica varió de 17,4 por 100 000 personas/año en el primer periodo a un 26,3 por 100 000 personas/año en el segundo periodo (no siendo estadísticamente significativo; $p=0,215$) mientras que en la

población mayor de 65 años varió de un 35,1 por 100 000 personas/año en el primer periodo a un 59,6 por 100 000 personas/año siendo estadísticamente significativo ($p=0,007$).

- A lo largo del periodo de estudio en la población general se observó un incremento en los serotipos 1, 19A, 6A, 15B, 3, 7F, 14; en los niños los serotipos que aumentaron fueron el 1, 19A, 6A, 15B, mientras que en los adultos >65 años los serotipos que más se incrementaron fueron 1, 19A, 3, 6A, 14, 7F.
- Considerando la población general, la cobertura de la VNC13 fue de un 75,5% y de la VNP23 fue de un 83,2%. En los niños VNC13 tuvo una cobertura del 84,6%. En la población >65 años fue de un 66,9% para la VNC13 y de un 72,7% para la VNP23.

8. - REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Anonymous. Changing epidemiology of pneumococcal serotypes after introduction of conjugate vaccine: July 2010 report. *Wkly. Epidemiol. Rec* 2010; 85(43): 434–6.
- Ardanuy C, Tubau F, Pallares R, Calatayud L, Domínguez MA, Rolo D, Grau I, Martín R, Liñares J. 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): 57-64.
- Aristegui J, Bernaola E, Pocheville I, García C, Arranz L, Duraín G, et al. Reduction in pediatric invasive pneumococcal disease in the Basque Country and Navarre, Spain, after introduction of the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 2007; 26: 303-310.
- Baquero F, Baquero-Artigao G, Cantón R, García-Rey C. Antibiotic consumption and resistance selection in *Streptococcus pneumoniae*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2002; 50: 27-37.
- 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.
- Beall B, McEllistrem MC, Gertz RE Jr, et al. Active Bacterial Core Surveillance Team. Pre- and postvaccination clonal compositions of invasive pneumococcal serotypes for isolates collected in the United States in 1999, 2001, and 2002. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 999-1017.
- 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. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2000; 19:187–95.
- 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.

- 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 Morbidity and Mortality Weekly Report* 2005; 54: 893-897.
- 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.
- Centers for Disease Control and Prevention. Progress in introduction of pneumococcal conjugate vaccine worldwide, 2000-2008. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report* 2008; 57; 1148-1151.
- Croxtall JD, Keating GM. Pneumococcal polysaccharide protein D-conjugate vaccine (Synflorix; PHiD-CV). *Pediatric Drugs* 2009; 11:349-357.
- Dagan R. Serotype replacement in perspective. *Vaccine* 2009 21; 27:C22-4.
- de Sevilla MF, Garcí'a-Garcí'a JJ, Esteva C, Moraga F, Herná'ndez 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.
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Annual epidemiological report on communicable diseases in Europe 2010. Surveillance report. ECDC, Stockholm, Sweden, 2010 [cited 2011 Feb 23].http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1011_SUR_Annual_Epidemiological_Report_on_Communicable_Diseases_in_Europe.pdf
- Fedson DS, Musher DM. Pneumococcal polysaccharide vaccine, Ch. 22. In: *Vaccines*. Plotkin SA, Orenstein WA (Eds.), 4th edn., Saunders Elsevier, Philadelphia, PA, USA, 2004: 529-588.
- Feikin DR, Klugman KP, Facklam RR, Zell ER, Schuchat A, Whitney CG; Active Bacterial Core surveillance/Emerging Infections Program Network. Increased prevalence of pediatric pneumococcal serotypes in elderly adults. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 481-7.
- 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.

- 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.
- Guevara M, Barricarte A, Gil-Setas A, García-Irure JJ, Beristain X, Torroba L, Petit A, Polo Vigas ME, Aguinaga A, Castilla J. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease following increased coverage with the heptavalent conjugate vaccine in Navarre, Spain. *Clin Microbiol Infect.* 2009; 15(11):1013-9.
- Hammitt LL, Bruden DL, Butler JC, Baggett HC, Hurlburt DA, Reasonover A, et al. Indirect effect of conjugate vaccine on adult carriage of *Streptococcus pneumoniae*: an explanation of trends in invasive pneumococcal disease. *J Infect Dis* 2006; 193:1487–94.
- 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.
- Harboe ZB, et al. Temporal trends in invasive pneumococcal disease and pneumococcal serotypes over 7 decades. *Clinical Infectious Diseases* 2010; 50: 329-337.
- Hausdorff WP, Feikin DR, Klugman KP. Epidemiological differences among pneumococcal serotypes. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 83-93.
- Henriques-Normark B, Kalim M, Örtqvist A, et al. Dynamics of penicillin-susceptible clones in invasive pneumococcal disease. *J Infect Dis* 2001; 184: 861-9.
- Hicks L, 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. *Journal of Infectious Diseases* 2007; 196:1346-1354.
- 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.
- Imöhl M, Reinert RR, van der Linden M. Temporal Variations among Invasive Pneumococcal Disease Serotypes in Children and Adults in Germany (1992-2008). *International Journal of Microbiology* 2010; 2010: 874189.

- Ivády B. Pneumococcal conjugate vaccines in the prevention of childhood pneumonia. *Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica* 2010; 57:1-13.
- Jackson LA, Janoff EN. Pneumococcal vaccination of elderly adults: new paradigms for protection. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 1328-38.
- Jackson LA, Neuzil KM. Pneumococcal polysaccharide vaccines, Ch 24. In: Vaccines. Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA (Eds.), 5th edn, Saunders Elsevier, Philadelphia, PA, USA, 2008: 569–604.
- 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.
- Kellner JD, Vanderkooi OG, MacDonald J, Church DL, Tyrrell GJ, Scheifele DW. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease in Canada, 1998-2007: update from the Calgaryarea Streptococcus pneumoniae research (CASPER) study. *Clin Infect Dis* 2009; 49(2): 205-12.
- 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.
- Lexau CA, Lynfield R, Danila R, et al. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA* 2005; 294: 2043-51.
- Lynch JP, Zhanel GG. Streptococcus pneumoniae: epidemiology, risk factors, and strategies for prevention. *Semin. Respir. Crit. Care Med* 2009; 30(2): 189-209.
- Moore MR, Gertz RE Jr, Woodbury RL, et al. Population snapshot of emergent Streptococcus pneumoniae serotype 19A in the United States, 2005. *J Infect Dis* 2009; 197:1016-27.
- 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;46:174–82.
- Muñoz-Almagro C, Esteva C, Fernandez de Sevilla M, Selva L, Gene A, Pallares R. Emergence of invasive pneumococcal disease caused by

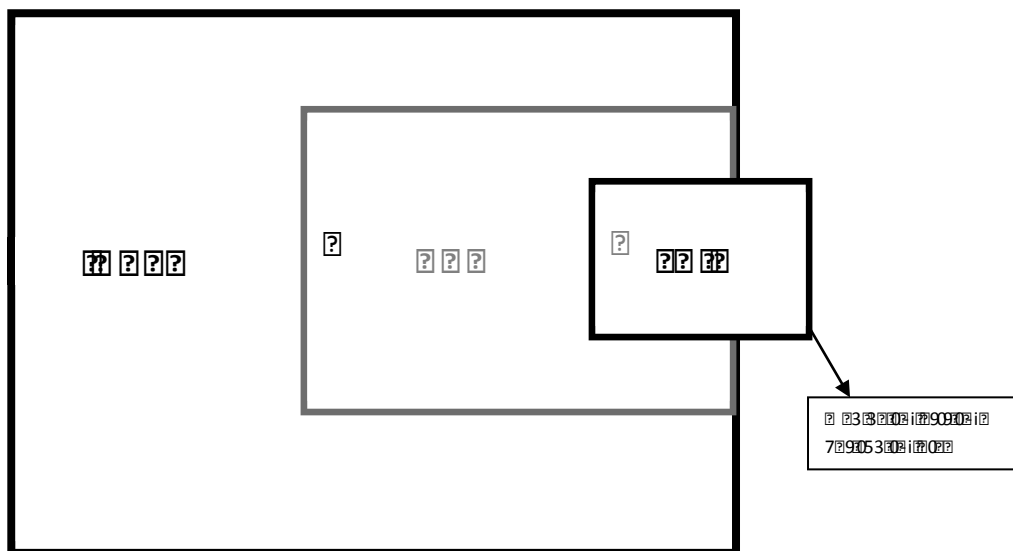
- multidrug-resistant serotype 19A among children in Barcelona. *J Infection* 2009;59:75-82).
- Muñoz-Almagro C, et al. Emergence of invasive pneumococcal disease caused by no vaccine serotypes in the era of 7-valent conjugate vaccine. *Clinical Infectious Diseases* 2008; 46:174-182.
 - Musher DM. Pneumococcal vaccine--direct and indirect ("herd") effects. *N Engl J Med* 2006; 354 (14): 1522-4.
 - Obaro SK. The new pneumococcal vaccine. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8 (10): 623-33.
 - Ochoa-Gondar O, Vila-Córcoles A, de Diego C, Arija V, Maxenchs M, Grive M, Martin E, Pinyol JL; EVAN-65 Study Group. The burden of community-acquired pneumonia in the elderly: the Spanish EVAN-65 study. *BMC Public Health*. 2008; 8:222.
 - Ortqvist A, Hedlund J, Kalin M. *Streptococcus pneumoniae*: epidemiology, risk factors, and clinical features. *Semin Respir Crit Care Med* 2005; 26: 563-74.
 - Paradiso PR. Advances in pneumococcal disease prevention: 13-valent pneumococcal conjugate vaccine for infants and children. *Clinical Infectious Diseases* 2011; 52:1241-1247.
 - 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: 1225–1233.
 - Pebody RG, Hellenbrand W, D'Ancona F, Ruutu P; European Union funded Pnc-EURO contributing group. Pneumococcal disease surveillance in Europe. *Euro Surveill*. 2006; 11(9): 171-8.
 - 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.
 - 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. *Journal of Infectious Diseases* 2010; 201:32–41.
 - Rodenburg GD, de Greeff SC, Jansen AG et al. Effects of pneumococcal conjugate vaccine 2 years after its introduction, the Netherlands. *Emerg Infect Dis* 2010; 16(5): 816-23.

- 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.
- 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.
- Sánchez-Tatay D, Arroyo LA, Tarragó D, et al. Antibiotic susceptibility and molecular epidemiology of nasopharyngeal pneumococci from Spanish children. *Clin Microbiol Infect* 2009;14:797-801.
- 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.
- Tai SS. Streptococcus pneumoniae protein vaccine candidates: properties, activities and animal studies. *Crit Rev Microbiol* 2006; 32: 139-53.
- 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.
- Vestrheim DF, Høiby EA, Bergsaker MR et al. Indirect effect of conjugate pneumococcal vaccination in a 2+1 dose schedule. *Vaccine* 2010; 28(10): 2214-21.
- 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(9): 507.
- Vila-Córcoles A, Ochoa-Gondar O, Ester F, Sarrá N, Ansa X, Saún N; EVAN Study Group. 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.
- Web de l'estadística oficial de Catalunya. Idescat. Available at: <http://www.idescat.cat>. Accessed 20 Feb 2011.

- Web de l'estadística oficial de Catalunya. Idescat. Available at: <http://www.idescat.cat>. Accessed 20 September 2010.
- 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. *New England Journal of Medicine*. 2003;348:1737-46.
- World Health Organization. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. Position paper. *Wkly. Epidemiol. Rec.* 83 (42), 373-384 (2008) [cited 2011 Feb 7]. <http://www.who.int/wer/2008/wer8342.pdf>
- 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.

9.- ANEXOS

Figura 1. Solapamiento entre la enfermedad neumocócica invasiva (ENI), la neumonía neumocócica (NN) y la neumonía adquirida en la comunidad (NAC).



*/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

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

- Ortvist A, Hedlund J, Kalin M. *Streptococcus pneumoniae*: epidemiology, risk factors, and clinical features. *Semin Respir Crit Care Med*. 2005;26:563–74.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Centers for Disease Control and Prevention. Progress in introduction of pneumococcal conjugate vaccine worldwide, 2000–2008. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2008;57:1148–51.
- 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.
- 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.
- Croxtall JD, Keating GM. Pneumococcal polysaccharide protein D-conjugate vaccine (Synflorix; PHiD-CV). *Paediatr Drugs*. 2009;11:349–57.
- Paradiso PR. Advances in pneumococcal disease prevention: 13-valent pneumococcal conjugate vaccine for infants and children. *Clin Infect Dis*. 2011;52:1241–7.
- 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.
- Web de l'estadística oficial de Catalunya. Idescat. Available at: <http://www.idescat.cat>. Accessed 20 Feb 2011.
- 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.
- Hanquet G, Kissling E, Fenoll A, George R, Lepoutre A, Lemout T, et al. Pneumococcal serotypes in children in 4 European countries. *Emerg Infect Dis*. 2010;16:1428–39.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.