

Enfermedad neumocócica invasiva en España. Periodo 2015-2021

Invasive pneumococcal disease in Spain. Period 2015-2021

Marta Soler-Soneira^{1,2}  0000-0002-1710-2455

María Sastre-García^{1,2}  0009-0006-2928-2840

Rocío Amillategui-Dos-Santos^{1,2}  0000-0002-4481-1302

Noemí López-Peréa^{1,2}  0000-0001-5132-314X

Josefa Masa-Calles^{1,2}  0000-0002-2725-417X

Rosa Cano Portero^{1,2}

¹Instituto de Salud Carlos III, Centro Nacional de Epidemiología. Madrid, España.

²Centro de Investigación Biomédica en red Epidemiología y Salud Pública CIBERESP, España.

Correspondencia

Marta Soler Soneira
Marta.soler@isciii.es

Contribución de autoría

Todos los autores han leído y están de acuerdo con la publicación de la última versión.

Agradecimientos

A las personas que trabajan en los distintos niveles de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica mejorando día a día la notificación de los casos, a las que trabajan en el Laboratorio Nacional de Referencia y otros Laboratorios identificando los serotipos, a las que trabajan en la evaluación continua de los programas de vacunación y a las que participan en la evaluación de las nuevas vacunas, posibilitando nuevas estrategias.

Financiación

Este trabajo no ha recibido financiación externa.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Cita sugerida

Soler-Soneira M, Sastre-García M, Amillategui-Dos-Santos R, López-Peréa N, Masa-Calles J, Cano Portero R. Enfermedad neumocócica invasiva en España. Periodo 2015-2021. Boletín Epidemiológico Semanal. 2023;31(1):23-36.

Resumen

Introducción: La enfermedad neumocócica invasiva (ENI) es una enfermedad causada por la bacteria *Streptococcus pneumoniae*. El objetivo de este estudio fue analizar la información de la ENI en España durante el periodo 2015-2021.

Método: Análisis epidemiológico descriptivo de los casos de ENI notificados a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Las variables analizadas fueron: sexo, edad, fecha de inicio de síntomas, lugar de residencia, defunción y serotipo del agente patógeno.

Resultados: Se notificaron 19.720 casos de ENI, el 58,8% fueron hombres. La tasa de incidencia (TI) durante el periodo fue creciente, estabilizándose en 2019 y disminuyendo en los años pandémicos (2020 y 2021). La tasa de incidencia acumulada del periodo (Tia) fue de 6,89 por 100.000 habitantes. Las mayores TI se observaron en menores de 5 años (especialmente en menores de 1 año (Tia de 21,4) seguida por el grupo de 65 y más años (Tia de 18,1). La mayor letalidad se presentó en el grupo de ≥ 65 años (letalidad de 21,63). Los serotipos 8 (20,5%) y 3 (14%) fueron los mayoritarios, constituyendo el 34,5% de los casos.

Conclusiones: Las medidas de contención durante la pandemia tuvieron efecto en la reducción del número de casos de ENI. En 2021 las TI fueron similares a las de 2020 excepto en menores de 5 años (especialmente en menores de 1 año con una TI de 22,9). Debido a las diferencias existentes en la letalidad de los distintos serotipos es importante notificar las defunciones e investigar el serotipo que causó la enfermedad.

Palabras clave: Enfermedad Neumocócica Invasiva; Vacunas antineumocócicas; España; Análisis epidemiológico; RENAVE.

Abstract

Introduction: Invasive pneumococcal disease (IPD) is a disease caused by the bacterium *Streptococcus pneumoniae*. The aim of this study was to analyze information on IPD in Spain during the period 2015-2021.

Method: Descriptive epidemiological analysis of cases of IPD reported to the National Epidemiological Surveillance Network. The variables analyzed were: sex, age, date of symptom onset, place of residence, death and serotype of the pathogen.

Results: 19,720 cases of ENI were reported, 58.8% were men. The incidence rate (IR) during the period was increasing, stabilizing in 2019 and decreasing in the pandemic years (2020 and 2021). The cumulative incidence rate for the period (CI) was 6.89 per 100,000 population. The highest IRs were observed in children under 5 years of age (especially in children under 1 year of age (CI of 21.4) followed by the 65 and over age group (CI of 18.1). The highest case fatality rate was in the group aged ≥ 65 years (case fatality rate of 21.63). Serotypes 8 (20.5%) and 3 (14%) were the majority, constituting 34.5% of cases.

Conclusions: Containment measures during the pandemic had an effect in reducing the number of cases of ENI. In 2021, IRs were similar to those of 2020 except in children under 5 years (especially in children under 1 year with a IR of 22.9). Due to differences in the lethality of different serotypes it is important to report deaths and investigate the serotype that caused the disease.

Keywords: Invasive pneumococcal disease; IPD; Pneumococcal vaccines; Spain; Epidemiological analysis; RENAVE.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad neumocócica invasiva (ENI) es una enfermedad transmisible aguda causada por la bacteria *Streptococcus pneumoniae* que puede presentar varias manifestaciones clínicas como sepsis, meningitis, neumonía bacteriémica, artritis, osteomielitis, celulitis y endocarditis.

Actualmente, 101 serotipos han sido reconocidos en todo el mundo⁽¹⁾. La frecuencia y la prevalencia de cada serotipo varían en los diferentes grupos de edad y entre áreas geográficas. El único reservorio de *S. pneumoniae* es la nasofaringe humana. El estado de portador es más frecuente en niños que en adultos. Por lo general, los individuos colonizados son portadores asintomáticos y no muestran síntomas. En una pequeña proporción de portadores, la bacteria invade un sitio normalmente estéril, como la sangre o las meninges, lo que lleva a la ENI. El neumococo se transmite de persona a persona a través de las secreciones de la vía respiratoria y tras un contacto estrecho y prolongado. El periodo de incubación varía, dependiendo del tipo de infección, en general, es corto y dura de 1 a 3 días. Las personas de edad avanzada y menores de 2 años tienen mayor riesgo de padecer la enfermedad, así como personas de cualquier edad con condiciones de riesgo como asplenia funcional o anatómica, enfermedades crónicas, diabetes, asma, tabaquismo, alcoholismo, inmunodeficiencias congénitas o adquiridas, e inmunosupresión. La letalidad aumenta con la edad y la presencia de enfermedades subyacentes.

El objetivo final de la vigilancia de las enfermedades transmisibles es reducir su incidencia en la comunidad. La Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) tiene entre sus funciones la recogida sistemática de la información epidemiológica, su análisis e interpretación y la difusión de los resultados. Este informe muestra la información de la ENI durante el periodo 2015-2021.

MÉTODOS

La declaración individualizada de casos de ENI al nivel nacional se incluyó en 2015 en el Sistema de Vigilancia. Desde 2015 las comunidades y ciudades autónomas (CCAA) están incorporando la notificación de casos de ENI a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE).

Los casos declarados siguen las definiciones de caso y los criterios para su clasificación recogidos en el Protocolo RENAVE de vigilancia de ENI⁽²⁾.

Los datos de población utilizados como denominadores provienen del Instituto Nacional de Estadística (INE) y se utilizaron tanto para el cálculo de las tasas de incidencia (TI) por 100.000 habitantes y por CCAA, como para el análisis por grupo de edad y sexo. Asturias, Baleares y Galicia no han notificado casos a la RENAVE. Murcia notifica casos a partir del año 2020.

El informe contiene la descripción epidemiológica de la ENI durante el periodo 2015-2021. Los datos utilizados para el presente análisis corresponden a los datos notificados en la plataforma SiViEs a fecha 13 de octubre de 2022.

Las variables analizadas fueron: fecha de inicio de síntomas, lugar de residencia, sexo, edad, detalle de la información microbiológica del agente patógeno y defunción. La notificación de los serotipos procede de todas las CCAA que declaran casos de ENI (excepto de Aragón y Castilla La Mancha). Se calculó la letalidad a lo largo del periodo sólo con los datos de las CCAA que informaron los fallecimientos durante todo el periodo (Andalucía, Cantabria, Castilla y León, La Rioja, Extremadura, Ceuta y Melilla). En el análisis de la letalidad asociada a serotipo se tuvieron en cuenta los datos de las CCAA anteriormente mencionadas y los datos procedentes de Canarias (los años 2017, 2018, 2019, 2020 y 2021), País Vasco (los años 2016, 2017, 2018, 2019 y 2020), Murcia (los años 2020 y 2021), Madrid (sólo el año 2016) y Valencia (sólo los años 2015 y 2016).

Para la presentación de los datos en las figuras y las tablas se agregó la información de los casos en los siguientes grupos de edad: menores de 1 año, 1-4, 5-14, 15-44, 45-64 y ≥ 65 años.

La información utilizada para el estudio no permite identificar a los pacientes, por lo que no se ha solicitado la revisión por ningún comité de ética al no verse comprometida la confidencialidad de los casos y garantizarse siempre su anonimato.

RESULTADOS

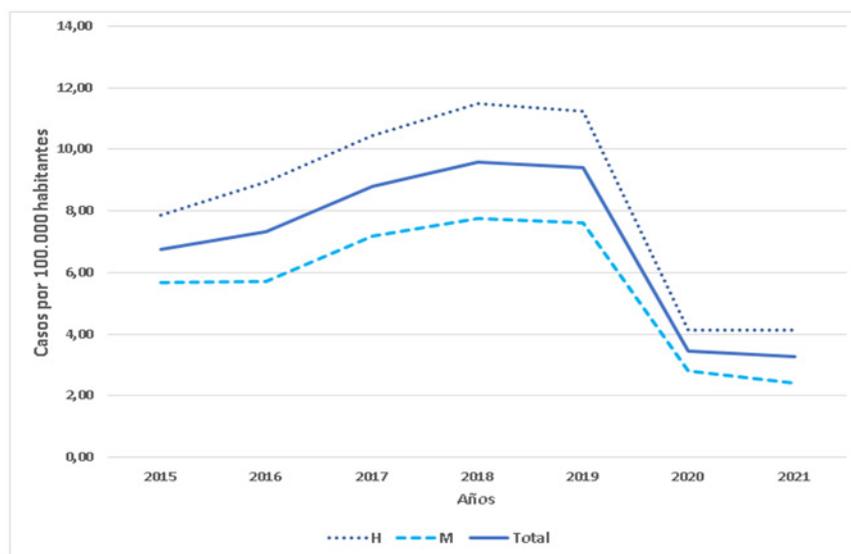
Situación epidemiológica

Distribución temporal y geográfica

Se notificaron un total de 19.720 casos de ENI a lo largo del periodo analizado (2015 - 2021), con una tasa de incidencia acumulada (TIA) de periodo de 6,89 por 100.000 habitantes. No se incluyeron en el análisis 30 casos importados. La tendencia durante el periodo 2015-2018 fue creciente, estabilizándose en 2019. La tasa de incidencia (TI) pasó de 6,76 (2.706 casos) en 2015 a 9,40 (3.825 casos) en 2019, esta cifra supuso un 39,1% de incremento respecto a la TI de 2015. En 2020, año en el que se inició la pandemia, la incidencia descendió a niveles de incidencia inferiores a los de 2015, con una TI de 3,46 (1.467casos). En 2021 la tasa de incidencia fue similar a 2020, siendo ligeramente inferior (TI de 3,26, 1.384 casos). Esta tendencia descendiente se observó tanto en hombres como en mujeres (**Figura 1**). Durante el periodo analizado la TIA en hombres fue siempre superior a la TIA en mujeres.

Las CCAA con TIA más elevadas durante el periodo analizado fueron: Navarra (10,00), Cataluña (9,89), País Vasco (8,97) y Aragón (8,65). Las CCAA con TIA más bajas fueron Andalucía (3,70), Murcia (3,50) que empezó a notificar en 2020 y las ciudades autónomas de Melilla (2,03) y Ceuta (1,52).

Figura 1. Tasa de incidencia acumulada por sexo de Enfermedad Neumocócica Invasiva. España, 2015-2021.



Fuente: Red Nacional Vigilancia Epidemiológica (RENAVE).

Características de los casos

De los 19.720 casos notificados, el 41% fueron mujeres (8.089), el 58,8% hombres (11.603) y en 0,1% se desconoce este dato (28 casos).

En cuanto a la distribución etaria, se observa una presentación bimodal, con un pico en menores de 5 años especialmente en menores de 1 año (la TI en menores de 1 año en 2015 fue 20,76 casos por 100.000 habitantes, y en 2019 fue 29,70) y otro en personas adultas a partir de los 65 años (la TI en 2015 fue 18,03 y en 2019 fue 24,32). Es también en estos dos grupos de edad en los que se incrementó en mayor medida la TI a lo largo del periodo.

Las TI son más elevadas en hombres que en mujeres en todos los grupos de edad (**Figura 1** y **Tabla 1**). Esta diferencia es mayor en el grupo de edad de 45-64 años (TIA en hombres fue 8,55 y en mujeres 4,99) y en el grupo de edad de 65 y más años (TIA en hombres fue 23,75 y en mujeres 13,67). Respecto al grupo de edad de 65 y más años; la TIA de 65 a 74 años fue de 13,70, la TIA de 75 a 84 años fue de 18,66 y la TIA de 85 y más años fue de 30,46.

Durante los años pandémicos las TI disminuyeron en todos los grupos de edad, tanto en mujeres como en hombres. En 2021 las TI fueron similares a las TI de 2020 e incluso descendieron en la mayoría de los grupos de edad, excepto en los menores de 5 años. En el grupo de edad de 1 a 4 años, aunque la TI fue inferior a la de 2019, aumentó respecto a la TI de 2020 y el mayor aumento se produjo en los menores de 1 año en ambos sexos (TI de 11,84 en 2020 a una TI de 22,52 en 2021).

Tabla 1. Casos y tasas de incidencia de Enfermedad Neumocócica Invasiva por grupo de edad y sexo. España, 2015-2021

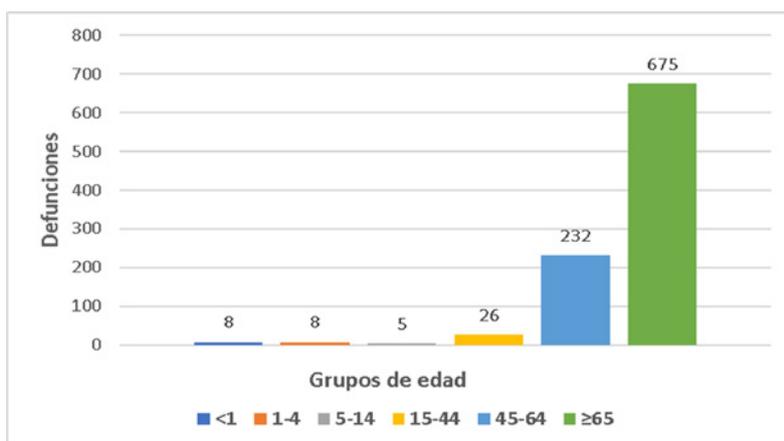
Grupo edad	Sexo	Año	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Total
<1	H	C	45	33	41	35	50	21	32	257
		TI	23,83	17,87	23,03	20,62	30,79	12,74	20,60	21,35
	M	C	31	34	36	45	43	17	35	241
		TI	17,49	19,53	21,39	28,12	27,92	10,89	23,87	21,21
	Total	C	76	67	77	80	94	38	68	500
		TI	20,76	18,67	22,23	24,26	29,70	11,84	22,52	21,36
1-4	H	C	110	114	121	109	128	27	65	674
		TI	13,51	14,37	15,57	14,22	17,01	3,56	8,98	12,51
	M	C	94	81	87	99	80	34	50	525
		TI	12,26	10,85	11,89	13,70	11,27	4,74	7,31	10,33
	Total	C	204	195	208	209	209	64	115	1.204
		TI	12,91	12,66	13,78	14,03	14,29	4,33	8,17	11,50
5-14	H	C	48	33	39	40	44	25	14	243
		TI	2,21	1,51	1,78	1,82	2,01	1,10	0,62	1,57
	M	C	28	31	34	33	30	15	13	184
		TI	1,37	1,51	1,65	1,60	1,46	0,70	0,61	1,27
	Total	C	76	65	73	73	74	40	27	428
		TI	1,81	1,53	1,72	1,71	1,74	0,90	0,62	1,43
15-44	H	C	160	203	222	301	251	121	111	1.369
		TI	2,02	2,61	2,90	3,96	3,30	1,54	1,43	2,52
	M	C	130	135	166	185	158	70	43	887
		TI	1,69	1,78	2,21	2,48	2,12	0,91	0,56	1,67
	Total	C	290	338	388	486	409	191	154	2.256
		TI	1,86	2,20	2,56	3,23	2,72	1,22	1,00	2,10
45-64	H	C	449	494	575	707	695	277	279	3.476
		TI	8,27	8,92	10,21	12,33	11,87	4,48	4,44	8,55
	M	C	289	295	339	383	446	169	136	2.057
		TI	5,25	5,26	5,93	6,58	7,50	2,69	2,13	4,99
	Total	C	739	790	915	1.091	1.141	447	415	5.538
		TI	6,76	7,09	8,06	9,44	9,67	3,59	3,28	6,76
≥65	H	C	736	882	1.064	1.082	1.074	386	359	5.583
		TI	23,28	27,46	32,57	32,54	31,66	10,88	9,96	23,75
	M	C	584	590	806	849	822	298	246	4.195
		TI	14,02	13,98	18,85	19,57	18,63	6,48	5,27	13,67
	Total	C	1.321	1.479	1.872	1.931	1.898	687	605	9.793
		TI	18,03	19,90	24,82	25,20	24,32	8,43	7,31	18,07
Total (Casos)		C	2.706	2.934	3.533	3.870	3.825	1.467	1.384	19.719
Tasa Incidencia		TI	6,76	7,32	8,80	9,59	9,40	3,46	3,26	6,89

Defunciones y letalidad

A lo largo del periodo se notificaron un total de 954 defunciones por ENI. Como se observa en la **Figura 2**, la gran mayoría de las defunciones se produjeron en los grupos de mayor edad; 675 defunciones en el grupo de edad a partir de los 65 años, constituyendo el 70,8% del total de fallecidos (194 defunciones de 65 - 74 años, 231 de 75 - 84 años y 250 de 85 y más años) y 232 defunciones en

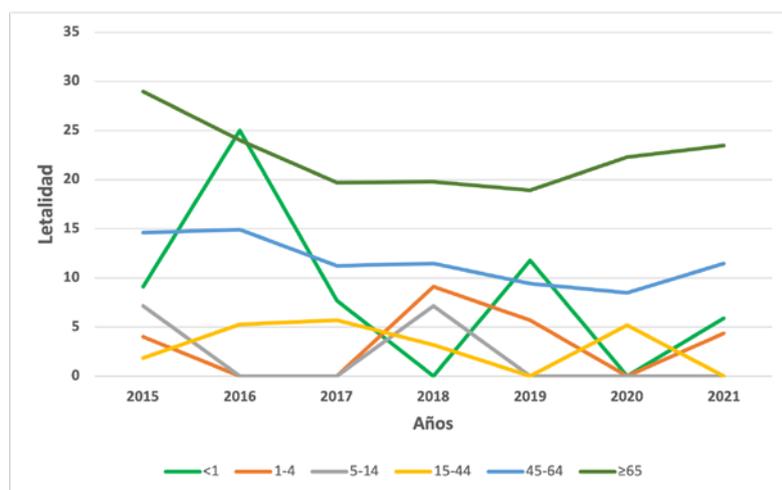
el grupo de 45-64 años (constituyendo el 24,3% del total). El análisis de letalidad a lo largo del periodo (**Figura 3**) en función de la edad, únicamente hace referencia a las CCAA que han notificado esta variable durante todos los años del periodo (un total de 573 defunciones procedentes de las CCAA: Andalucía, Cantabria, Castilla y León, Extremadura, La Rioja, Ceuta y Melilla). La letalidad media del periodo fue 14,84. La mayor letalidad se presentó en el grupo de 65 y más años (letalidad de 21,63). Dentro del grupo de 65 y más años, el grupo de edad de 65 - 74 años presentó una letalidad de 14,8, el grupo de edad de 75 a 84 años 21,6 y el grupo de 85 años y más, una letalidad de 33,1. A partir del año 2016 se observa una tendencia descendente de la letalidad tanto en los grupos de mayor edad (45 a 64 años y a partir de los 65 años) como en el grupo de menores de 1 año.

Figura 2. Defunciones por Enfermedad Neumocócica Invasiva notificadas a RENAVE. Periodo 2015-2021



Nota: Defunciones notificadas por las CCAA: Andalucía, Canarias (los años 2017 a 2021), Cantabria, Castilla y León, La Rioja, Extremadura, Murcia (los años 2020 y 2021), Madrid (sólo el año 2016), País Vasco (los años 2016 a 2020), Valencia (los años 2015 y 2016), Ceuta y Melilla.

Figura 3. Letalidad por Enfermedad Neumocócica Invasiva en función del grupo de edad. Periodo 2015-2021



Nota: Letalidad correspondiente a las CCAA: Andalucía, Cantabria, Castilla y León, Extremadura, La Rioja, Ceuta y Melilla.

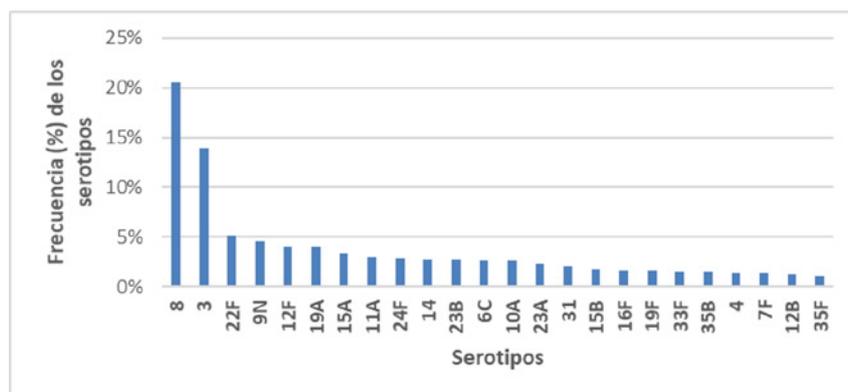
Información microbiológica del agente patógeno

Durante la totalidad del periodo se informó del serotipo que causó la enfermedad en el 44,4% de los casos (8.747 casos). Además, en un 2,2% de los casos, la identificación fue incompleta o no fue tipable (427 casos). La notificación de los serotipos procede de todas las CCAA que declaran casos de

ENI (excepto de Aragón y Castilla La Mancha). En 2015 se notificó el serotipo en el 62,2% de los casos, en 2016, 2017, 2018, 2019, 2020 y 2021 (en el 41,6%, en el 44,5%, en el 44,3%, en el 42,6%, en el 28,0 % y en el 37,3 % de los casos, respectivamente). La notificación de la variable serotipo ha disminuido a lo largo del periodo analizado.

Los 24 serotipos notificados con mayor frecuencia, que suponen el 89,7% del total de los serotipos identificados, se muestran en la **Figura 4**.

Figura 4. Porcentaje de serotipos causantes de Enfermedad Neumocócica Invasiva notificados a la RENAVE con mayor frecuencia. Periodo 2015-2021.



Fuente: Red Nacional Vigilancia Epidemiológica (RENAVE).

Los serotipos 8 (20,5%) y 3 (14%) son los mayoritarios, constituyendo el 34,5% de los casos.

Casos totales notificados a la RENAVE causados por serotipos vacunales y no vacunales, periodo 2015-2021

La **Tabla 2** muestra los serotipos incluidos en todas las vacunas autorizadas (vacunas conjugadas; PCV10, PCV 13, PCV15, PCV20 y vacuna polisacáridica PPSV23) . Cada vacuna amplía el número de serotipos incluidos. Las columnas muestran todos los serotipos incluidos en las vacunas autorizadas y las filas (celdas coloreadas) muestran los serotipos incluidos en las distintas vacunas.

Las vacunas conjugadas PCV15⁽³⁾ y PCV20⁽⁴⁾ autorizadas en 2022, contienen todos los serotipos incluidos en PCV13. PCV15 contiene 2 serotipos adicionales y PCV20 (los dos serotipos adicionales incluidos en PCV15 y 5 serotipos adicionales). La vacuna polisacáridica PPSV23 contiene todos los serotipos incluidos en PCV20 (excepto el serotipo 6A) y 4 serotipos adicionales.

Tabla 2. Serotipos incluidos en las vacunas autorizadas conjugadas (PCV10, PCV13, PCV15, PCV20) y polisacáridica (PPSV23)

VACUNA	Serotipos																							
	1	3	4	5	6A	6B	7F	9V	14	18C	19A	19F	23F	22F	33F	8	10A	11A	12F	15B	2	9N	17F	20
PCV10	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■									
PCV13	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■									
PCV15	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■								
PCV20	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
PPSV23	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Para el análisis de los casos por serotipos (notificados durante el periodo 2015 - 2021), se tuvieron en cuenta en función de la edad; los casos por serotipos vacunales incluidos en las vacunas que actualmente forman parte de los programas de vacunación y los casos por serotipos de las dos vacunas recientemente autorizadas (PCV15⁽³⁾ y PCV20⁽⁴⁾) (**Tabla 3**). La **Tabla 4** muestra los casos por serotipos no vacunales (no incluidos en ninguna vacuna autorizada) en función de los distintos grupos de edad.

Tabla 3. Casos totales de Enfermedad Neumocócica Invasiva notificados a la RENAVE clasificados por los serotipos vacunales causantes de la enfermedad. Periodo 2015 a 2021.

VACUNAS		SEROTIPOS DE CASOS NOTIFICADOS A LA RENAVE. PERIODO 2015-2021.	GRUPO DE EDAD							
			<1	1-4	5-14	15-44	45-64	≥65		
PPSV23	PCV13	ST incluidos en PCV13								
		1	1	4	17	18	15	6		
		3	14	49	18	105	316	720		
		4	2	0	2	26	44	51		
		5	0	0	1	0	3	0		
		6A	0	2	2	4	4	18		
		6B	1	1	1	3	9	41		
		7F	2	3	4	31	39	40		
		9V	1	4	1	5	21	49		
		14	4	14	6	35	53	133		
		18C	0	6	2	9	21	13		
		19A	12	27	2	38	81	191		
		19F	3	6	3	12	33	80		
		23F	1	2	2	1	9	18		
				Casos por serotipos totales incluidos en PCV13	41	118	61	287	648	1.360
PCV20		Casos por serotipos adicionales incluidos en PCV15 (no incluidos en PCV13)	<1	1-4	5-14	15-44	45-64	≥65		
		22F	9	37	3	36	118	243		
		33F	6	16	4	9	34	67		
				Casos por serotipos adicionales totales (no incluidos en PCV13 e incluidos en PCV15)	15	53	7	45	152	310
				Casos por serotipos adicionales incluidos en PCV20 (no incluidos en PCV13, ni en PCV15)	<1	1-4	5-14	15-44	45-64	≥65
PCV20		8	19	23	29	339	665	719		
		10A	15	28	8	20	56	102		
		11A	3	10	3	22	65	161		
		12F	6	25	8	69	108	137		
		15B	9	21		6	26	85		
				Casos por serotipos adicionales totales (no incluidos en PCV13, ni en PCV15 e incluidos en PCV20)	52	107	48	456	920	1.204
		PPSV23		Casos por serotipos adicionales incluidos en PPSV23 (no incluidos en PCV13, ni en PCV15, ni en PCV20)	<1	1-4	5-14	15-44	45-64	≥65
				2	0	0	0	1	2	0
				9N	10	6	8	45	139	194
				17F	3	4	0	5	17	36
20	1			2	0	8	8	21		
		Casos por serotipos adicionales totales (no incluidos en PCV13, ni en PCV15, ni en PCV20 e incluidos en PPSV23)	14	12	8	59	166	251		
Casos por serotipos NO incluidos en ninguna vacuna: No-PCV13, No-PCV15, No-PCV20, No-PPSV23			80	222	44	173	547	1.286		
Número total de casos en los que se notificó el serotipo (periodo de 2015 a 2021)			8.746							
Notas: Se desconoce la edad de un caso por ST 6A (no reflejado en la tabla). El número total de casos en los que se notificó el ST son 8.747 casos. La vacuna PPSV23 no incluye el ST 6A.										

Tabla 4. Casos totales de Enfermedad Neumocócica Invasiva notificados a la RENAVE clasificados por los serotipos no vacunales causantes de la enfermedad. Periodo 2015 a 2021.

Casos de Enfermedad Neumocócica Invasiva por serotipos no vacunales: No-PCV10, No-PCV13, No-PCV15, No-PCV20, No-PPSV23							
Serotipos no vacunales	Grupo de edad						Total
	<1	1-4	5-14	15-44	45-64	≥65	
15A	5	26	3	25	61	174	294
24F	27	63	6	12	42	99	249
23B	5	44	9	23	60	103	244
6C	2	2	2	13	64	150	233
23A	4	5	3	16	38	135	201
31			2	6	36	136	180
16F	4	8	4	11	32	82	141
35B	6	3	1	9	35	77	131
12B	1	5	1	26	43	36	112
35F	1	2	2	6	19	64	94
24B	7	22	1	5	9	31	75
15C	4	14	2	2	22	29	73
38	3	11			12	43	69
25A	1	8	1	1	8	19	38
21	3	6	4	2	5	13	33
13	2		1	2	7	18	30
34			1	2	5	12	20
29	1			1	5	8	15
7C	1		1	3	6	4	15
12A				2	7	4	13
9A		1		1	2	9	13
37				1	2	8	11
11B					5	4	9
15F		1			4	4	9
7B	1			1	4	1	7
24A	1			1	2	1	5
35A					1	4	5
18A					3	1	4
27	1					2	3
6D						3	3
7A					2	1	3
10B					1	1	2
11C					1	1	2
22A					1	1	2
28A						2	2
39					1	1	2
11D						1	1
18B					1		1
18F		1					1
19C					1		1
25F				1			1
28F				1			1
33A						1	1
33B						1	1
35C						1	1
44						1	1
Total	80	222	44	173	547	1.286	2.352

Evolución de los casos de Enfermedad Neumocócica Invasiva notificados a la RENAVE causados por serotipos vacunales y no vacunales en función del año de notificación (periodo 2015-2021)

Grupos de edad: <1 año, 1- 4 años y 5 - 14 años

A lo largo del periodo analizado, tanto en el grupo de 1 a 4 años como en el grupo de 5 a 14 años se produjo un descenso de los casos notificados por serotipos incluidos en PCV-13 (**Tabla 5**). También disminuyeron los casos por serotipos no incluidos en PCV13 (no-PCV13) en el grupo de edad de 1 a 4 años y en menor medida en el grupo de menores de 1 año. Los casos por serotipos incluidos en PCV13 en el grupo de menores de 1 año mantuvo un valor constante y bajo, con una media de 6 casos anuales. Durante los años pandémicos se produjo un descenso de los casos por serotipos PCV13 y no-PCV13 en los tres grupos de edad.

Tabla 5. Casos de Enfermedad Neumocócica Invasiva por serotipos incluidos en PCV13 y no incluidos en PCV13 (no-PCV13) en función del grupo de edad (0-14 años) y año de notificación a la RENAVE. Periodo 2015-2021

Año/Serotipo	<1 año		1-4 años		5-14 años	
	PCV13	no-PCV13	PCV13	no-PCV13	PCV13	no-PCV13
2015	6	34	40	88	24	21
2016	10	18	17	58	8	9
2017	5	24	15	74	5	19
2018	6	28	19	64	7	19
2019	6	26	14	65	9	21
2020	3	10	5	20	2	12
2021	5	21	8	25	6	6
Total	41	161	118	394	61	107

Nota: Se recogen en la tabla únicamente los casos de ENI por grupos de edad en los que se notificó el serotipo

Grupos de edad: 15 - 44 años, 45 - 64 años y ≥ 65 años

La **Tabla 6** muestra el número de casos de ENI notificados a la RENAVE por serotipos vacunales (incluidos en las distintas vacunas) y no vacunales, en función del año de notificación. A modo de ejemplo, un caso de ENI por serotipo 1 se encuentra recogido en las cuatro columnas de vacunas de la tabla 6, puesto que las cuatro incluyen este serotipo, sin embargo, un caso por serotipo 8 sólo estará incluido en la columna de PCV20 y PPSV23.

Durante el periodo de 2015 a 2019; en los tres grupos de edad se observó una disminución del número de casos por serotipos incluidos en la vacuna PCV13. Por el contrario, no se observó reducción en el número de casos por serotipos incluidos en las vacunas PCV20 y PPSV23 (consecuencia del incremento de los serotipos incluidos en PCV20 o en PPSV23 y no incluidos en PCV13).

Durante los años pandémicos 2020 y 2021 se produjo un descenso de los casos por serotipos vacunales y no vacunales.

Tabla 6. Casos de Enfermedad Neumocócica Invasiva por serotipos incluidos en PCV13 y no incluidos en PCV13 en función del grupo de edad (a partir de los 15 años) y año de notificación a la RENAVE. Periodo 2015-2021

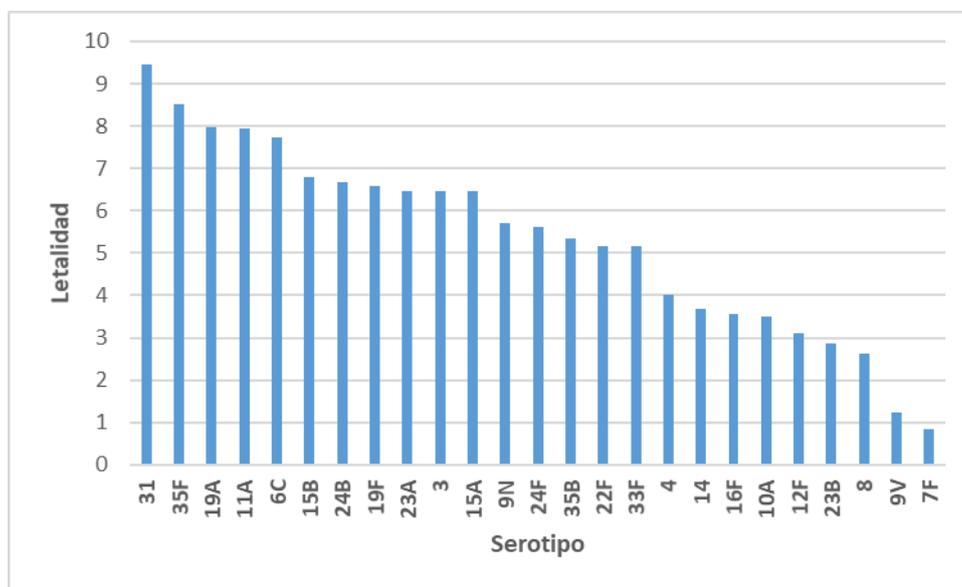
Año/Serotipo	15-44 años					45-64 años					≥ 65 años				
	PCV13	PCV15	PCV20	PPSV23	no-Vac	PCV13	PCV15	PCV20	PPSV23	no-Vac	PCV13	PCV15	PCV20	PPSV23	no-Vac
2015	69	78	135	152	26	150	178	317	344	109	293	364	550	591	240
2016	45	50	112	116	29	99	119	232	253	67	196	239	401	445	186
2017	51	56	130	137	37	105	135	286	312	89	286	354	590	621	226
2018	55	63	180	194	40	125	155	336	363	125	277	323	538	584	264
2019	41	55	154	160	21	107	139	360	405	98	194	249	517	561	242
2020	13	15	37	40	9	27	33	92	97	16	56	67	132	142	52
2021	13	15	40	44	11	35	41	97	108	43	58	74	146	163	76
Total	287	332	788	843	173	648	800	1.720	1.882	547	1.360	1.670	2.874	3.107	1.286

Notas: Se recogen en la tabla únicamente los casos de ENI por grupos de edad en los que se notificó el serotipo. "no-Vac" son serotipos notificados a la RENAVE no incluidos en ninguna de las vacunas.

Letalidad

La **Figura 5** muestra la letalidad de los 25 serotipos causantes de ENI más frecuentes. Los serotipos 31, 35F, 19A, 11A, 6C, 15B, 24B, 19F, 23A, 3 y 15A fueron los que presentaron mayor letalidad.

Figura 5. Letalidad de los 25 serotipos causantes de Enfermedad Neumocócica Invasiva más frecuentes. Periodo 2015-2021.



DISCUSIÓN

La incidencia de ENI es más elevada en los menores de 5 años (especialmente en los menores de 1 año con una incidencia de 21,37 por 100.000 habitantes) seguida de la incidencia en el grupo de edad a partir de los 65 años, tanto en hombres como en mujeres (con una incidencia de 18,07 por 100.000 habitantes). Dentro del grupo de 65 y más años, las personas de 85 y más años fueron las que presentaron la mayor incidencia (30,46). Durante todo el periodo analizado, la TI en hombres fue siempre superior a la TI en mujeres, siendo esta diferencia mayor en los grupos de edad de 45 a 64 años y de 65 y más años.

Durante los años pandémicos, al igual que ocurrió en otros países y para otras enfermedades de transmisión respiratoria, las TI disminuyeron en todos los grupos de edad, en ambos sexos⁽⁵⁾. En 2021, las TI fueron similares a las TI de 2020 e incluso descendieron en la mayoría de los grupos de edad, excepto en los menores de 5 años. El grupo de edad de 1 a 4 años, aunque mantuvo una TI menor a la obtenida en 2019, aumentó respecto a la TI de 2020 y el mayor aumento se produjo en menores de 1 año en ambos sexos (TI de 11,8 en 2020 y TI de 20,60 en 2021). Otros países también observaron cambios en la incidencia en 2021; en Alemania, observaron un incremento en el número de casos en todos los grupos de edad, de forma más pronunciada también en el grupo de 0 a 4 años⁽⁶⁾. Inglaterra e Irlanda, también detectaron un incremento de ENI en 2021 en la población infantil en un grupo más amplio de edad (en el grupo de menores de 15 y 16 años, respectivamente)^(7,8).

La información sobre los serotipos que causaron la enfermedad se comunicó en el 44,4% de los casos notificados. La notificación del serotipo disminuyó a lo largo del periodo analizado. Los 15 serotipos notificados con mayor frecuencia, constituyendo el 76,7%, fueron los siguientes: 8, 3, 22F, 9N, 12F, 19A, 15A, 11A, 24F, 14, 23B, 6C, 10A, 23A, 31. Los serotipos 8 y 3 fueron causantes del 34,5% de los casos. En general, la mayoría de estos serotipos también son los predominantes en otros países de nuestro entorno y la mayoría fueron reflejados como los más frecuentes en el último informe del ECDC del informe anual europeo de 2018⁽⁹⁾.

En España, la vacunación frente a enfermedad neumocócica se recomendó en la población infantil en 2015 y la incorporación de la vacuna fue efectiva en algunas CCAA a lo largo del año 2016 (en algunas CCAA la vacunación se incluyó con anterioridad). Por otra parte, hay que tener en cuenta la administración privada de la vacuna en la población infantil en la mayoría de las CCAA antes de su inclusión en el calendario. No se dispone del dato del estado de vacunación en la gran mayoría de los casos de ENI, imposibilitando su análisis, pero las coberturas de primovacuna publicadas por el Ministerio de Sanidad desde el año 2017 son superiores a 97%⁽¹⁰⁾. En 2019, la vacunación a partir de los 65 años se incluyó en el calendario a lo largo de toda la vida (si bien la vacunación ya estaba incluida en la mayoría de las CCAA)⁽¹¹⁾. Por otra parte, la vacunación se recomienda en determinados grupos de población con condiciones de riesgo⁽¹²⁾. En este contexto, respecto al serotipo 3, numerosos estudios han cuestionado la limitada eficacia de las vacunas frente a este serotipo 3⁽¹³⁾, otros estudios defienden que la presencia del serotipo 3 en la vacuna PCV13 es necesaria⁽¹⁴⁾. Los datos en este informe muestran que el serotipo 3 es el serotipo vacunal más frecuente en todos los grupos de menor edad (grupos de 0 a 14 años), pero también, junto con el serotipo 8, es el serotipo vacunal más frecuente en los grupos de mayor edad (en todos los grupos de edad por encima de los 15 años). Vacunas con mayor efectividad frente al serotipo 3 tendrían gran relevancia clínica.

En los grupos de mayor edad (15-44 años, 45-64 años y ≥ 65 años), después de los casos por serotipos vacunales 3 y 8, les siguen en frecuencia los casos por serotipos vacunales 9N y 22F. El serotipo 8, en los tres grupos de edad, es en el que se observó un mayor aumento con el paso de los años (2015 a 2019). Los casos por serotipos no vacunales (no incluidos en ninguna vacuna) más frecuentes en los tres grupos de edad, fueron los serotipos 15A, 6C, 31, 23A, 23B, 24F, 16F, 35B y 35F.

De forma global, exceptuando el serotipo 3, el resto de los casos por serotipos incluidos en la vacuna PCV13 han ido disminuyendo en los grupos de mayor edad. Considerando el número de casos por serotipos vacunales incluidos en la vacuna PCV13 notificados en 2015 respecto a los notificados en 2019, en el grupo de edad 15-44 años se produjo un descenso del número de casos del 40,6%, en el grupo de 45 a 64 años un descenso del 28,7% y en el grupo de 65 o más años un descenso del 33,8%. Estos datos apuntan a la protección indirecta que confiere la vacunación infantil.

Al comparar, en el grupo de edad a partir de los 65 años, los casos notificados en 2015 y en 2019, por los serotipos vacunales incluidos en la vacuna polisacáridica PPSV23 (excluyendo los serotipos vacunales incluidos en la vacuna PCV13), el número de casos se mantuvo constante a lo largo de los años, con un descenso en el año 2016 y un aumento en 2019. En los años 2016, 2017, 2018 y 2019 se notificaron 305, 251, 340, 308 y 370 casos, respectivamente (originados por los serotipos 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 20, 22F, 33F, 8, 9N). La baja cobertura de vacunación en esta población con la vacuna PPSV23 imposibilita el análisis de la efectividad de la vacuna.

En todos los grupos de edad por encima de los 14 años (15 - 44 años, 45-64 y ≥ 65 años), los casos por serotipos específicos incluidos en las nuevas vacunas (PCV15 y PCV20), sin tener en cuenta los comunes con PCV13, fueron aumentando a lo largo del periodo; la vacuna PCV15 podría suponer una cobertura hipotética adicional del 6,7% (cobertura adicional frente a serotipo 22F y 33F) y la vacuna PCV20 del 38,5% (cobertura hipotética adicional frente a 22F, 33F, 8, 10A, 11A, 12F y 15B). También Bélgica estimó porcentajes similares respecto a PCV20⁽¹⁵⁾. Al considerar únicamente el grupo de edad a partir de los 65 años, sin contar con los serotipos incluidos en la vacuna PCV13, la hipotética cobertura adicional de la vacuna PCV15 sería del 7,0 % y la hipotética cobertura adicional de la vacuna PCV20 sería del 34,3%. En cualquier caso, la evidencia disponible sobre la seguridad y la inmunogenicidad de las vacunas PCV15 y PCV20 es prometedora, pero hará falta proporcionar datos adicionales sobre la efectividad de las vacunas, la duración de la respuesta inmune y el fenómeno de reemplazo después de la introducción de estas nuevas vacunas.

En los grupos de menor edad (<1 año, 1 - 4 años y 5 -14 años) los casos notificados por serotipos incluidos en la vacuna PCV13 fueron escasos, excepto los casos por serotipos 3 y 19A que constituyeron el 55,5 % de los casos por serotipos PCV13 notificados (36,8 % de los casos ocasionados por el serotipo 3 y el 18,6 % de los casos por el serotipo 19A). Se desconoce el estado de vacunación en la mayoría de los casos. De los 41 casos por serotipos vacunales (incluidos en PCV13) en menores de 1 año, únicamente se conoce el estado de vacunación en 8 casos (ningún caso vacunado recibió la pauta de vacunación completa). De los 33 casos restantes en los que se desconoce el estado de vacunación,

12 casos pertenecen a los años 2015 y 2016 (periodo en el que la vacunación se fue incorporando en las distintas CCAA). Adicionalmente, de estos 33 casos, 15 casos eran ≤ 3 meses, 2 casos de 4 meses, 2 casos de 5 meses, 13 casos ≥ 6 meses, en 1 caso se desconoce la edad en meses. Para los tres grupos de menor edad, el número de casos notificados de ENI ocasionados por serotipos no incluidos en PCV13 es superior al número de casos notificados por serotipos vacunales. El serotipo no incluido en PCV13 más frecuente fue el 24F (serotipo no incluido tampoco en ninguna otra vacuna), tanto en menores de 1 año (27 casos) como en el grupo de 1 - 4 años (63 casos). En el grupo de 5 -14 años el serotipo no incluido en PCV13 más frecuente fue el 8 (29 casos). El serotipo 8 fue el segundo en frecuencia en el grupo de menores de 1 año y el séptimo en frecuencia en el grupo de 1 a 4 años. Los casos por serotipos no vacunales (no incluidos en ninguna vacuna) más frecuentes en los tres grupos de edad, fueron los serotipos 24F, 23B, 15A, 24B, 15C y 16 F. Los serotipos no vacunales 24F, 23B y 15A fueron también frecuentes en los grupos de mayor edad.

Las defunciones por ENI fueron notificadas únicamente por la mitad de las CCAA. Se produjeron en su mayoría en los grupos de edad de 45 y más años, fundamentalmente a partir de los 65 años. La mayor letalidad también se produjo en estos dos grupos de edad, siendo las personas de 85 y más años las que presentaron la mayor letalidad (33,1). De las 954 defunciones de ENI notificadas, conocemos el serotipo asociado a la defunción en 431 de los casos (constituyendo el 41,2% de las defunciones). Al analizar los serotipos asociados a un mayor número de defunciones, los serotipos 31, 35F, 19A, 11A, 6C, 15B, 24B, 19F, 23A, 3 y 15A fueron los que presentaron mayor letalidad. Debido a las diferencias existentes en la letalidad de los distintos serotipos es importante notificar las defunciones e investigar el serotipo que causó la enfermedad. Esta información mejorará el conocimiento de aquellos serotipos donde es de vital importancia actuar con mayor celeridad. Los serotipos 19A y 3 están incluidos en las vacunas PCV13, PCV15, PCV20 y en PPSV23, el serotipo 19F está incluido en las vacunas PCV10, PCV13, PCV15, PCV20 y en PPSV23 y los serotipos 11A y 15B están incluidos en las vacunas PCV20 y PPSV23. Los serotipos 31, 35F, 6C, 24B, 23 A y 15A no están incluidos en ninguna vacuna. El serotipo 8, siendo uno de los serotipos más frecuentes, está asociado a una baja letalidad. Conclusiones similares se obtuvieron en el trabajo realizado en la Comunidad de Madrid⁽¹⁶⁾. En los grupos de mayor edad (45 a 64 años y ≥ 65 años) y en el grupo de menores de 1 año, a partir del año 2016, se observó una tendencia descendente de la letalidad. Este dato es coincidente con los cambios introducidos en el programa de vacunación, sin embargo, al ser pocas CCAA las que han comunicado el dato de defunción, este análisis no puede ser concluyente.

Finalmente, aunque este informe consta de una buena representación de casi todas las CCAA, los resultados obtenidos deben ser interpretados con precaución puesto que no disponemos del serotipado de todas las cepas.

Para la mejora del sistema de vigilancia de ENI, es necesario mejorar la información de la notificación de los casos en SiViES y promover el envío de las muestras para su serotipado. Para la vigilancia de esta enfermedad es necesario disponer de los datos de las defunciones y, además, siendo una enfermedad inmunoprevenible es esencial conocer el estado de vacunación. El número reducido de casos en los que se ha notificado la vacunación ha imposibilitado su evaluación. Toda esta información es fundamental para la evaluación continua del programa de vacunación frente a la enfermedad neumocócica, sobre todo tras la reciente autorización de nuevas vacunas. Únicamente, los datos con calidad servirán de apoyo a la respuesta de salud pública y a la política de vacunación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kwun MJ, Ion AV, Cheng HC, et al. Post-vaccine epidemiology of serotype 3 pneumococci identifies transformation inhibition through prophage-driven alteration of a non-coding RNA. *Genome Med.* 2022;14(1):144. Published 2022 Dec 20. doi:10.1186/s13073-022-01147-2
2. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto Salud Carlos III. Protocolo de vigilancia de enfermedad neumocócica invasora (ENI). Disponible en: [https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/archivos%20A-Z/Enfermedad_Neumo_Invasora/Protocolo%20de%20Vigilancia%20de%20Enfermedad%20Neumoc%3%B3cica%20Invasora%20\(ENI\).pdf](https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/archivos%20A-Z/Enfermedad_Neumo_Invasora/Protocolo%20de%20Vigilancia%20de%20Enfermedad%20Neumoc%3%B3cica%20Invasora%20(ENI).pdf) [consultado el 24 de enero de 2023]
3. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Vaxneuvance. Ficha técnica. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1211591003/FT_1211591003.html [consultado el 12 de enero de 2023].
4. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) Apexxnar. Ficha técnica. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1211612002/FT_1211612002.html [consultado el 12 de enero de 2023].
5. Brueggemann AB, Rensburg MJ, Shaw D, et al. Changes in the incidence of invasive disease due to *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Neisseria meningitidis* during the COVID-19 pandemic in 26 countries and territories in the Invasive Respiratory Infection Surveillance Initiative: a prospective analysis of surveillance data. *Lancet Digit Health* 2021; 3:360–70.
6. Perniciaro S, van der Linden M, Weinberger DM. Reemergence of Invasive Pneumococcal Disease in Germany During the Spring and Summer of 2021. *Clin Infect Dis.* 2022;75(7):1149-1153. doi:10.1093/cid/ciac100
7. Bertran M, Amin-Chowdhury Z, Sheppard CL, et al. Increased Incidence of Invasive Pneumococcal Disease among Children after COVID-19 Pandemic, England. *Emerg Infect Dis.* 2022;28(8):1669-1672. doi:10.3201/eid2808.220304
8. Health Protection Surveillance Centre (Ireland). Typing & Antimicrobial Susceptibilities of isolates causing Invasive Pneumococcal Disease (IPD) in Ireland – Results from 2019-2021. Disponible en: <https://www.hpsc.ie/a-z/vaccinepreventable/pneumococcal-disease/epidemiological-data/annual-reports-on-invasive-pneumococcal-disease/Irish%20IPD%20Report%202019-2021.May2022.pdf> [consultado el 16 de enero de 2023]
9. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), 2019. Invasive pneumococcal disease. Annual Epidemiological Report for 2017. Disponible en: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER_for_2017-invasive-pneumococcal-disease.pdf [consultado el 19 de enero de 2023]
10. Ministerio de Sanidad. SIVAMIN, Sistema de Información de Vacunaciones del Ministerio de Sanidad. Disponible en: <https://pestadistico.inteligenciadegestion.sanidad.gob.es/publicoSNS/I/sivamin/sivamin>
11. Limia A, Olmedo C, Soler M. Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones y evolución del calendario de vacunación en España. *Rev Esp Salud Pública.* 2020; 94: 11.
12. Grupo de trabajo vacunación en población adulta y grupos de riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, julio 2018.
13. Linley E, Bell A, Gritzfeld JF, Borrow R. Should Pneumococcal Serotype 3 Be Included in Serotype-Specific Immunoassays?. *Vaccines (Basel).* 2019;7(1):4. doi:10.3390/vaccines7010004.
14. Sings HL, Gessner BD, Wasserman MD, et al. Pneumococcal Conjugate Vaccine Impact on Serotype 3: A Review of Surveillance Data. *Infect Dis Ther.* 2021 Mar;10:521-539.
15. Janssens E, Flamaing J, Vandermeulen C, et al. The 20-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV20): expected added value. *Acta Clin Belg.* 2023;78:78-86.
16. De Miguel S, Latasa P, Yuste J, et al. Age-Dependent Serotype-Associated Case-Fatality Rate in Invasive Pneumococcal Disease in the Autonomous community of Madrid between 2007 and 2020. *Microorganisms* 2021; 9; 2286 <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/botulism-annual-epidemiological-report-2020.pdf>.