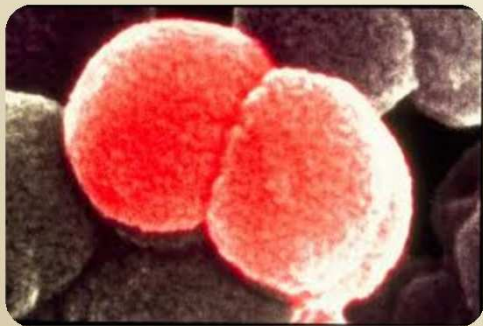


ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA INVASIVA EN POBLACIÓN INFANTIL: FACTORES DE RIESGO E IMPACTO DE LA VACUNACIÓN

**Pilar Ciruela, Núria Soldevila, Conchita Izquierdo, Sergi Hernández, Carmen Muñoz-Almagro,
Àngela Domínguez**

Àrea de Medicina Preventiva i Salut Pública

**Seminari de recerca. Facultat de farmàcia.
15 setembre 2015**



FINANCIACIÓN Y AGRADECIMIENTOS

FINANCIACIÓN

- Fondo de Investigaciones Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III (proyecto 06/1507).
- Agencia Gestión de Ayudas a la Investigación de la Universidad (AGAUR 2009/SGR 0042 y 2009/SGR 00136).
- Fundación Caja Navarra.

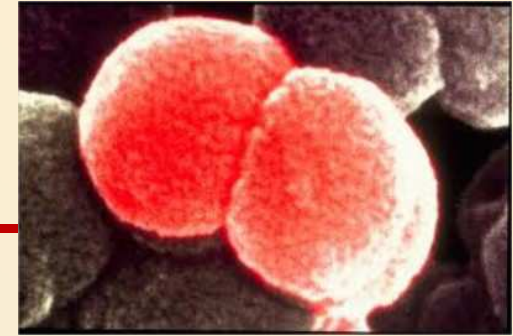
AGRADECIMIENTOS

- Grupo de investigadores del proyecto FIS (H. Sant Joan de Déu, H. Vall D'Hebron, Universitat Barcelona, Agència de Salut Pública de Catalunya).
- Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP).
- Microbiólogos participantes en el SNMC, Laboratorio de Referencia Neumococo y Laboratorio de soporte en Salud Pública (H. Sant Joan de Déu).

- 1. INTRODUCCIÓN**
- 2. OBJETIVOS**
- 3. MÉTODOS**
- 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**
- 5. CONCLUSIONES**

INTRODUCCIÓN

HISTORIA Y DEFINICIÓN

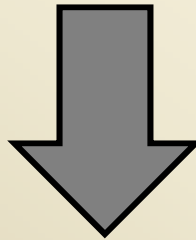


- 1881 *Microbe septicémique du salive* (Pasteur)
Micrococcus pasteurii (Sternberg)
- 1886 *Pneumococcus* (Fraenkel)
- 1920 *Diplococcus pneumoniae*
- 1974 *Streptococcus pneumoniae*

ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA INVASIVA (ENI) (ECDC, 2008):
Aislamiento, detección de ADN o detección de antígeno de *Streptococcus pneumoniae* en un lugar generalmente estéril (sangre, líquido cefalorraquídeo, líquido pleural, líquido peritoneal).

IMPORTANCIA DE LA ENI

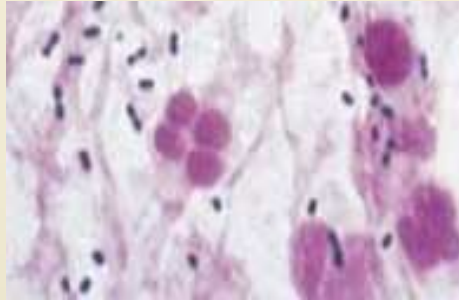
- **Infección neumocócica es una causa muy importante de morbilidad y mortalidad en el mundo**
- **476.000 niños <5 años mueren cada año**
- **Cuadros clínicos diversos:**
 - Neumonía, meningitis, bacteriemia sin foco, artritis, peritonitis y otras**
- **Aumento de resistencias antibióticas**



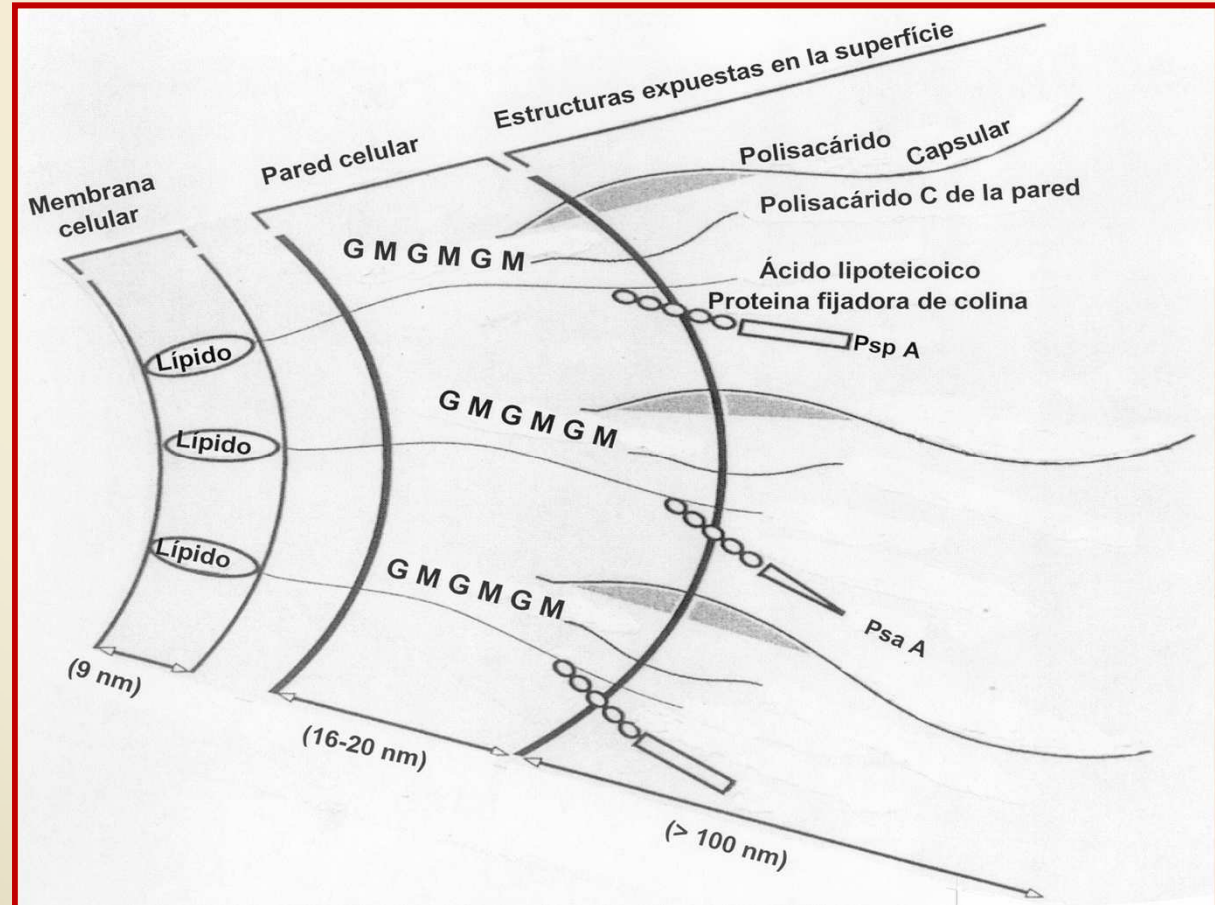
Vacunas antineumocócicas conjugadas

Streptococcus pneumoniae

FAMILIA STREPTOCOCCACEAE; GÉNERO STREPTOCOCCUS



- Coco grampositivo
- Parejas lanceoladas
- Anaerobio facultativo
- Crecimiento: sangre, CO₂
- Catalasa negativo
- α-hemolítico
- Optoquina sensible
- Solubilidad sales biliares



Musher, 2000

CADENA EPIDEMIOLÓGICA

- ✓ Reservorio: **nasofaringe humana**
- ✓ Transmisión: **contacto estrecho (gotas respiratorias)**
- ✓ Período de incubación: **1-3 días**
- ✓ Período de transmisibilidad: **neumococos boca o nariz y <24 horas después inicio tratamiento**

Susceptibilidad

- **Hombres**
- **<5 años y ≥65 años**
- **Individuos inmunocomprometidos, enfermedades riesgo**
- **Diferencias geográficas y raciales**
- **Meses de invierno**
- **Otros factores ambientales y sociodemográficos (hacinamiento)**

VACUNAS ANTINEUMOCÓCICAS

VNP23

1983

≥60 años

**>2 años
enfermedades
riesgo**

VNC7

2000

<5 años

**4, 6B, 9V, 14,
18C, 19F, 23F**

VNC10

2009

<5 años

**VNC7
+
1, 5, 7F**

VNC13

2010

<5 años

**VNC10
+
3, 6A, 19A**

- T-independiente
- No inmunógena <2 años
- No induce memoria inmunitaria

- T-dependientes
- Inmunógenas <2 años
- Inducen memoria inmunitaria

EPIDEMIOLOGÍA ENI

EEUU

Incidencia <5 años

1998-99: **96,4** x10⁻⁵ pers-año
 2000-01: **39,7** x10⁻⁵ pers-año **59%**

Incidencia <2 años

1998-99: **188** x10⁻⁵ pers-año
 2000-01: **59** x10⁻⁵ pers-año **69%**

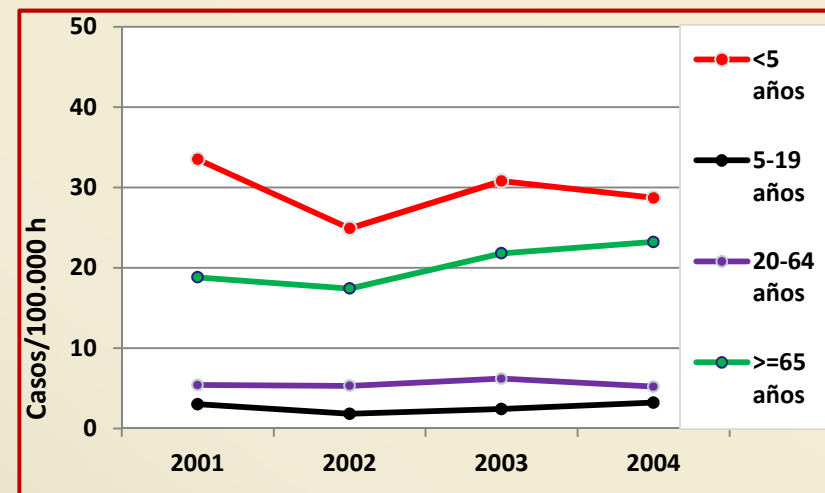
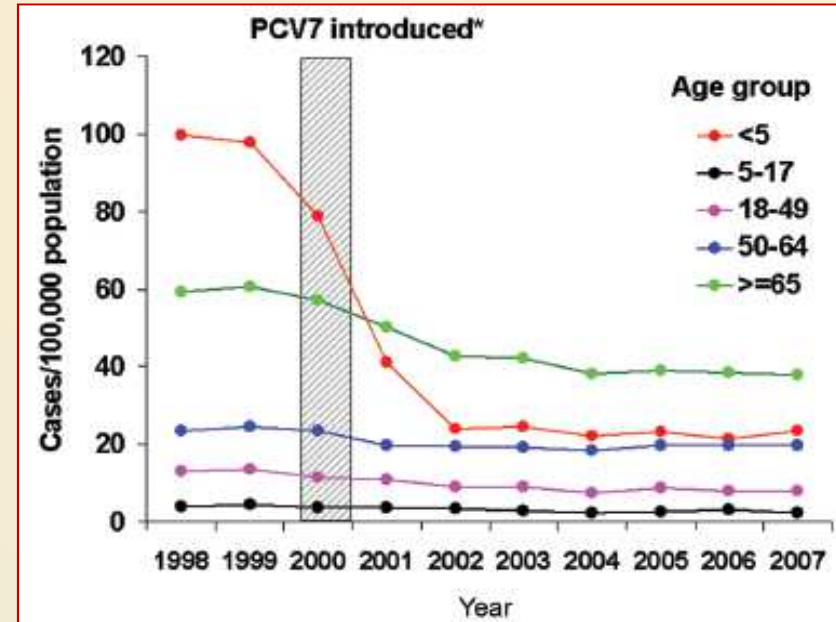
Cataluña

Incidencia <5 años

1997-99: **35,9** x10⁻⁵ pers-año
 2001-04: **29,4** x10⁻⁵ pers-año **18%**

Incidencia <2 años

1997-99: **59,6** x10⁻⁵ pers-año
 2001-04: **43,1** x10⁻⁵ pers-año **28%**



OBJETIVOS

1. Conocer las **características epidemiológicas** de ENI tras la comercialización de la VNC7.
2. Investigar **factores de riesgo para ENI** y para cepas de *S. pneumoniae* **no susceptibles a penicilina** en menores de 5 años.
3. Evaluar los factores asociados a la **vacunación con VNC7** en menores de 5 años.
4. Investigar la **efectividad de la VNC7** frente a la ENI causada por los serotipos incluidos en la vacuna en menores de 5 años.

MÉTODOS

OBJETIVO 1: CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS


- **Diseño y ámbito de estudio**
 - Estudio retrospectivo notificaciones laboratorios SNMC
 - Enero 2005-Diciembre 2009
 - Captura casos y variables microbiológicas { LRNM¹ (2005-2009)
LHSJD² (2009)
- **Variables estudiadas**
 - Edad, sexo
 - Fecha de diagnóstico, hospital, manifestación clínica
 - Muestra y técnica diagnóstica y serotipo
- **Análisis datos**
 - Tasas de incidencia por 10⁻⁵ personas-año
 - Razón de tasas (IC95%)

¹ Laboratorio de Referencia de Neumococos de Majadahonda; ² Laboratorio H. Sant Joan de Déu

OBJETIVOS 2-4: FACTORES DE RIESGO, VACUNACIÓN Y EFECTIVIDAD

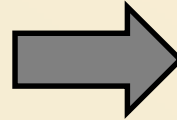
- ESTUDIO CASOS Y CONTROLES APAREADOS (3-59 meses)
- Enero 2007-Diciembre 2009
- Hospitales { H. Univ Sant Joan de Déu
H. Univ Vall d'Hebron
- DEFINICIÓN CASO

Signos clínicos infección + Cultivo y/o detección ADN

- Serotipado: - Cultivo positivo: Quellung o Dot-blot
- Cultivo negativo: Real Time-PCR
- Sensibilidad penicilina (dilución agar)
 - Resistente e intermedio  No susceptible

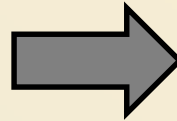
OBJETIVOS 2-4: DISEÑO ESTUDIO

- **Criterios de inclusión**



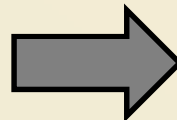
- Niños 3-59 meses
- 2 Hospitales
- ENI (caso)
- No enf infecciosa (control)

- **Criterios de exclusión**



- Estado vacunal desconocido
- Serotipo sin determinar

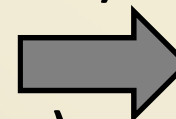
- **3 controles/caso apareados**



- Sexo
- Edad
- Fecha de hospitalización
- Enfermedad de base

- **Tamaño muestra (Schlesselman)**

- Cobertura vacunación: 0,25 (datos previos)
- Efectividad frente ENI: 80%
- Serotipos vacunales: 20% (datos previos)
- Dos grupos edad: <2 años y 24-59 meses



Nº casos= 270
Nº controles= 810

OBJETIVOS 2-4: VARIABLES ESTUDIADAS

CLÍNICAS Y MICROBIOLÓGICAS

- Edad
- Sexo
- Condición médica de riesgo
- Clínica
- UCI
- Evolución
- Serotipo
- Susceptibilidad penicilina

SOCIODEMOGRÁFICAS

- Asistencia a guardería o escuela
- Número de convivientes
- Edad hermanos
- Infección respiratoria*
- Tratamiento antibiótico*
- Lactancia*
- Exposición tabaco hogar
- Nivel socioeconómico { Alto: I-III
Bajo:IV-V

*mes anterior

OBJETIVOS 2-4: ESTADO VACUNAL

- Carnet vacunal
- Historia clínica
- Registro centro salud

- VACUNADO: había recibido la última dosis de **vacuna 15 días antes o más** inicio síntomas (casos) o ingreso (controles).
- COMPLETAMENTE VACUNADO: había recibido las dosis recomendadas que le corresponden a su edad.

OBJETIVOS 2-4: ANÁLISIS DATOS

- Odds ratio (OR) y Odds ratio ajustada (ORa)
- Análisis multivariado usando regresión logística
- Variables independientes con $p < 0,2$
- Variables relevancia clínica
 - Antecedente vacunal
 - Asistencia a guardería/escuela
 - Tratamiento antibiótico
- Efectividad vacunal VNC7 (7-59 meses)
 - Serotipos vacunales/No vacunales/Todos los serotipos
 - Grupos de edad: 7-23 meses/ 24-59 meses

$$EV = (1 - ORa) \times 100$$

**RESULTADOS
Y
DISCUSIÓN**

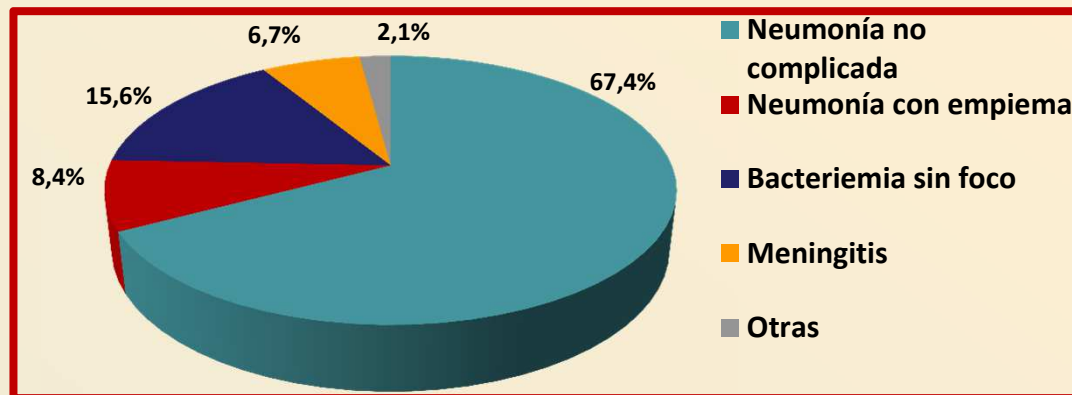
CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS

• 6.012 casos

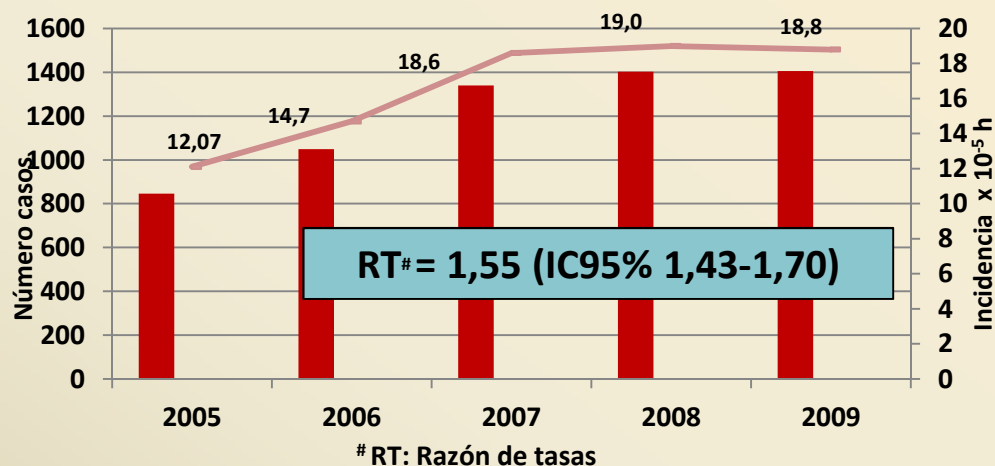
Cultivo: 94,6%
PCR: 5,1%;
det. antígeno: 0,3%

Grupo edad	Núm.	Tasa incidencia* (IC95%)
< 2a	531	66,4 (60,9-72,3)
2-4a	579	50,7 (46,6-55)
5-19a	425	8,5 (7,7-9,3)
20-64a	2.293	9,8 (9,4-10,3)
≥ 65a	2.205	35,5 (34-37,1)
Total**	6.012	16,6 (16,2-17,4)

* $\times 10^{-5}$ personas-año **Hay casos que no consta la edad



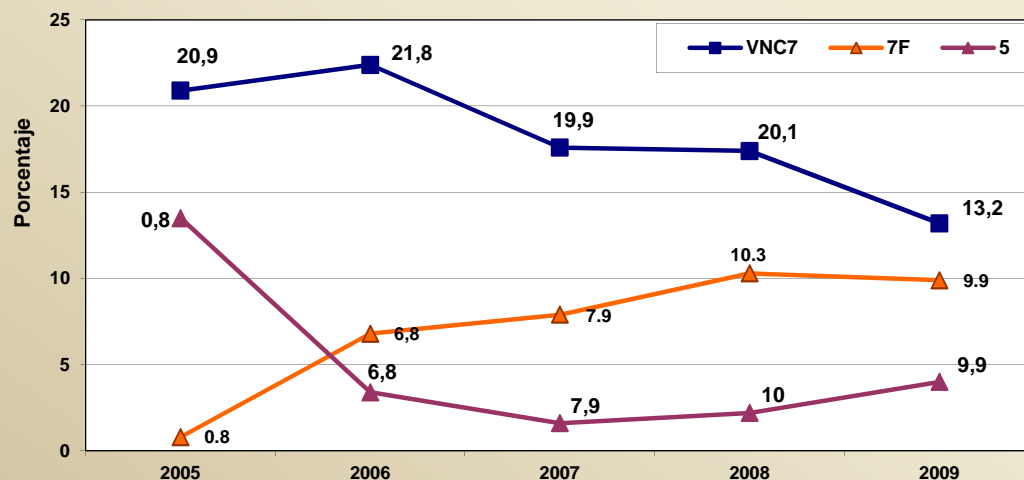
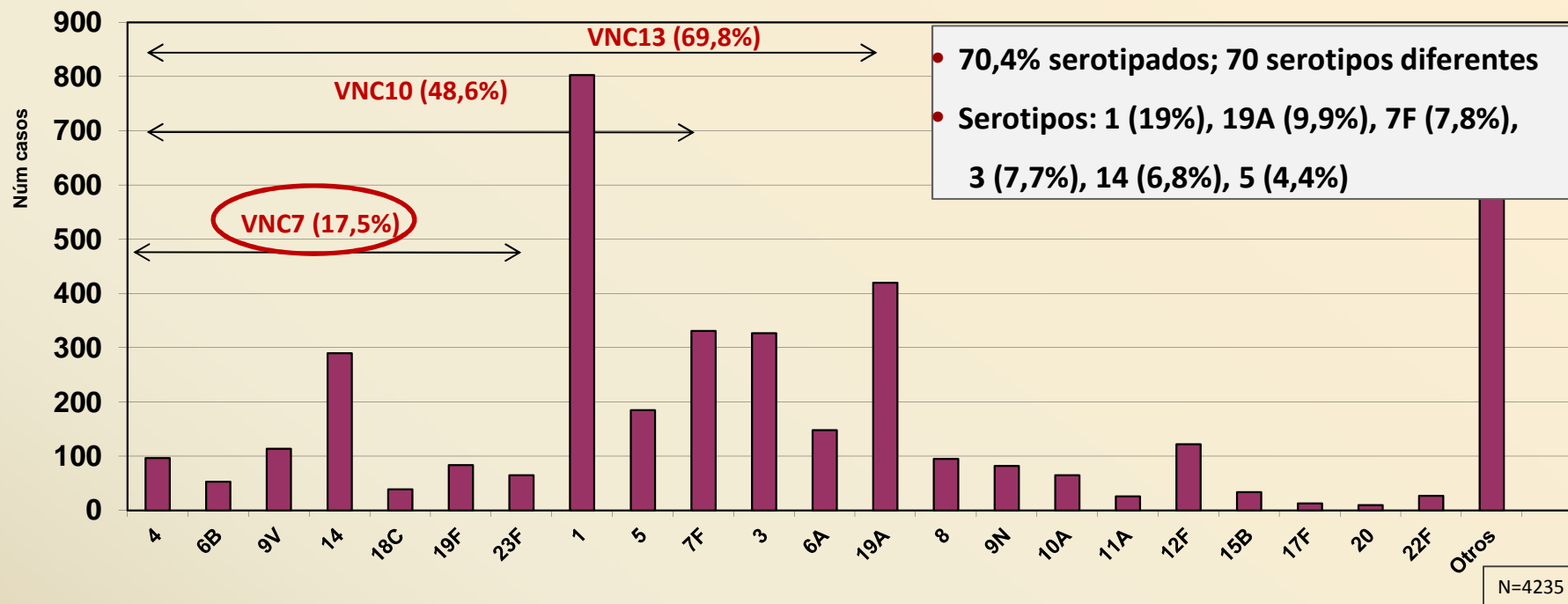
• **Neumonía:** <2a (59,1%); 2-4a (83,6%); 5-19a (78,4%); 20-64a (74,9%); ≥65a (78,2%)
 • **Neumonía con empiema:** <2a (10,5%); 2-4a (26,1%); 5-19a (17,9%); 20-64a (5%); ≥65a (4,2%)



TASAS DE INCIDENCIA (x 10⁻⁵ personas-año)

Autores, Año	Lugar	Años	Global	<2a	2-4a	<5a	≥65a	Vacunación
<i>Ciruela, 2013</i>	Cataluña	2005-2009	16,6	66,4	50,7	57,1	35,5	No sistemática
<i>Pebody, 2006</i>	Europa	2006	0,4- 20	---	---	---	---	Sistemática/ No sistemática
<i>Pilishvili, 2010</i>	EEUU	2007	13,5	---	---	23,6	37,9	Sistemática
<i>Ingels, 2012</i>	Dinamarca	2008-2010	17,7	25,2	10,4	16,3	59,7	Sistemática
<i>Gutiérrez, 2011</i>	CA Madrid	2007-2009	10,7	49,8	---	37,9	20,8	Sistemática

DISTRIBUCIÓN DE SEROTIPOS



Grupo edad	Serotipo (%)
<5a	1 (24,0)
<2 a	19A (23,8)
2-4a	1 (41,4)
5-19a	1 (53,1)
20-64a	1 (19,4)
≥65a	3 (11,5)

DISTRIBUCIÓN DE SEROTIPOS

- **Disminución serotipos VNC7 <2a 31,3% (2005) → 10,3% (2009)**
 - *Pilishvili, EEUU: serotipos VNC7 <2a 82,2% (1998-99) → 2% (2007)*
- **Serotipo 1**
 - *Ingels, Dinamarca (2008-10)*
 - *Gutiérrez, CA Madrid (2007)*
 - *Pilishvili, EEUU: serotipo 19A (2007)*
- **<5a: Serotipo 1**
 - *Ingels, Dinamarca (2008-10)*
 - *Aguiar, Portugal* (2006-08)*
 - *Gutiérrez, CA Madrid: serotipo 19A (2007)*
- **<2a: Serotipo 19A**
 - *Pilishvili, EEUU (2007)*
 - *Gutiérrez, CA Madrid (2007)*

* <18 años

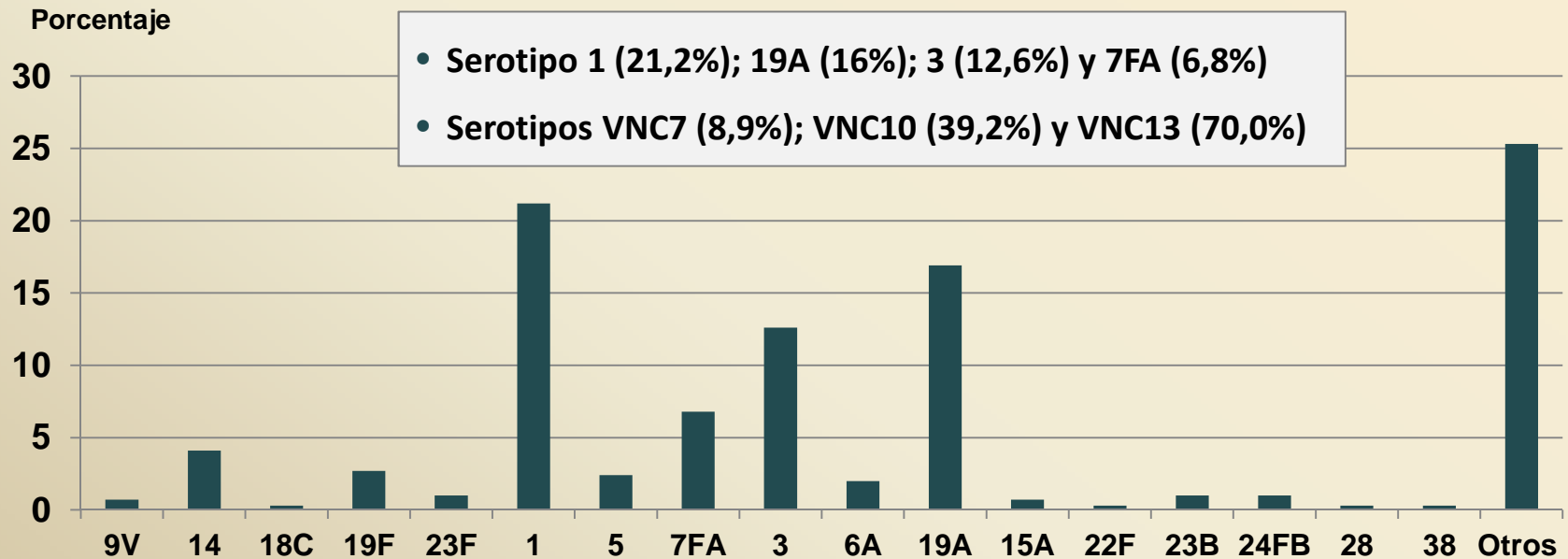
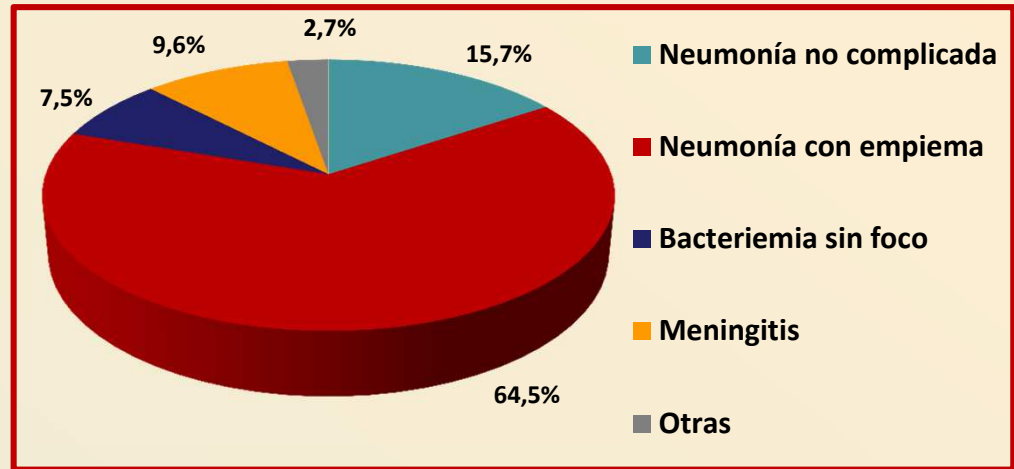
ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES

- 293 casos; 782 controles

PCR: 60,8%

Cultivo: 39,2%

- Letalidad: 1%



ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES

VARIABLES	CASOS		CONTROLES		p	VARIABLES	CASOS		CONTROLES		p
	Núm.	%	Núm.	%			Núm.	%	Núm.	%	
Sexo (hombres)	158	53,9	433	55,4	0,57	Cond médica riesgo	4	1,4	7	0,9	0,5
Edad (meses)						Expo tabaco					
3-11	39	13,3	102	13,0	---	0 cig/día	167	59,6	422	59,6	---
12-23	76	25,9	206	26,3	0,13	1-19 cig/día	54	19,3	122	17,2	0,61
24-59	178	60,8	474	60,6	0,16	20 cig/día	59	21,1	164	23,2	0,65
≥1 dosis VNC7	156	53,2	459	58,7	0,09	Clase social					
						I-III	155	59,6	351	57,8	---
						IV-V	105	40,4	256	42,2	0,71
Asist guardería /escuela	231	81,3	552	70,7	<0,01	Trat antibiótico	41	14,3	152	19,5	0,05
>4 convivientes	69	24,5	113	14,6	<0,01	Inf respiratoria	136	47,7	356	45,6	0,33
Hermanos <5a	86	30,5	199	25,7	0,22	Lactancia	28	9,6	47	6,2	0,12

FACTORES DE RIESGO PARA ENI

- **Asistencia guardería o escuela:** OR 2,70; IC95% 1,76-4,13
ORa 3,07; IC95% 1,97-4,78

*Levine, EEUU; Gessner, Alaska; Hjuler, Dinamarca;
Takala, Finlandia; Pilishvili, EEUU (vacunal).*

- **>4 convivientes:** OR 2,06; IC95% 1,44-2,93
ORa 2,0; IC95% 1,37-2,90

Levine, EEUU: 24-59 meses (0,6 personas/habitación)

- **Infección respiratoria mes previo:** OR 1,69; IC95% 0,93-3,08
12-23 meses ORa 1,98; IC95% 1,02-3,86

Kim, EEUU (prevacunal); Ampofo, EEUU (vacunal)

FACTORES PROTECTORES PARA ENI

- **≥1 dosis de VNC7 3-11 meses:** OR 0,41; IC95% 1,44-2,93
ORa 0,35; IC95% 0,14-0,86
- **12-23 meses:** OR 0,54; IC95% 0,29-0,98
ORa 0,47; IC95% 0,24-0,94

No efecto protector en 24-59 meses: - serotipos no VNC7
- menos vacunados

- **Tratamiento antibiótico mes previo:** OR 0,53; IC95% 0,30-0,91
24-59 meses ORa 0,51; IC95% 0,29-0,89

Gran número de casos ENI serotipo 1 susceptible a penicilina

FACTORES NO ASOCIADOS A ENI

- **Hermanos <5a:** OR 1,25; IC95% 0,92-1,70
ORa 1,13; IC95% 0,81-1,56

Takala, Finlandia: Factor riesgo >2 años (prevacunal)
Hjuler, Dinamarca: Factor riesgo 0-5 meses
Factor protector 6-23 meses

- **Lactancia materna:** OR 1,55; IC95% 0,90-2,67
ORa 1,60; IC95% 0,89-2,90

Levine, EEUU; Factor protector (prevacunal)
Pilishvili, EEUU; Factor No asociado (vacunal)

- **Exposición tabaco ≥20 cig/día:** OR 0,90; IC95% 0,63-1,28
ORa 0,91; IC95% 0,63-1,32

O'Dempsey, Gambia (prevacunal); *Pilishvili, EEUU* (vacunal)
Factor riesgo

Lee, varios países. Metanálisis 30 estudios casos/controles

No asociación entre exposición humo tabaco hogar y ENI en niños

FACTORES ASOCIADOS A SEROTIPOS

SEROTIPO 1

- **Edad 24-59 meses:** ORa 7,70; IC 95% 2,70-21,98 *Gutiérrez, CA Madrid*
- **Neumonía y/o Empiema:** ORa 2,57; IC 95% 1,33-4,96 *Aguiar, Portugal*
- **Asistencia a guardería o escuela:** ORa 3,55; IC95% 1,21-10,38
(Microepidemias)

SEROTIPO 19A

- **Edad 3-23 meses:** ORa 3,55; IC95% 1,21-10,38 *Gutiérrez, CA Madrid*
Aguiar, Portugal
- **Empiema:** ORa 7,80; IC95% 2,91-20,86
- **Infección respiratoria mes previo:** ORa 2,26; IC95% 1,03-4,94
- **No susceptibilidad penicilina:** ORa 2,26; IC95% 1,03-4,9 *Whitney, EEUU*
Muñoz-Almagro, España

FACTORES ASOCIADOS A SEROTIPOS

SEROTIPO 3

- **Vacunado (≥ 1 dosis VNC7):** ORa 4,87; IC95% 2,05-11,59
- **Empiema:** ORa 3,01; IC95% 1,22-7,43

Empiema (*Obando, España*)

Neumonía necrotizante y Síndrome hemolítico urémico (*Bender, EEUU*)

SEROTIPOS VNC7

- **Bacteriemia sin foco:** ORa 3,41; IC95% 1,02-11,35
- **No susceptible a penicilina:** ORa 2,01; IC95% 1,04-3,90
- **Vacunado (≥ 1 dosis VNC7):** ORa 0,15; IC95% 0,04-0,55
- **Asistencia guardería o escuela:** ORa 0,34; IC95% 0,13-0,89

Kyaw, EEUU
Fenoll, España

FACTORES DE RIESGO PARA CEPAS NO SUSCEPTIBLES A PENICILINA

VARIABLES	ENI NO SUSCEPTIBLE		ENI SUSCEPTIBLE		OR (IC95%)	ORa (IC95%)
	Núm.	%	Núm.	%		
Sexo (hombres)	25	62,5	41	54,7	1,38 (0,63-3,03)	1,27 (0,51-3,15)
Edad 3-23 meses	34	85,0	33	44,0	Referencia	Referencia
24-59 meses	6	15,0	42	56,0	0,14 (0,05-0,37)	0,14 (0,04-0,44)
≥1 dosis VNC7	19	47,5	40	53,3	0,79 (0,37-1,71)	0,74 (0,27-1,51)
Asist guardería /escuela	27	71,1	61	82,4	0,52 (0,21-1,31)	0,44 (0,16-1,23)
Trat antibiótico	10	26,3	5	6,8	4,93 (1,54-15,72)	4,30 (1,09-16,94)
Infec respiratoria	22	57,9	36	48,6	1,45 (0,66-3,19)	1,24 (0,48-3,22)
Clín. Meningitis	9	22,5	12	16,0	1,52 (0,58-4,00)	1,21 (0,40-3,69)
Neumonía	18	45,0	47	62,6	0,49 (0,22-1,06)	0,70 (0,25-1,97)
Bacteriemia	11	27,5	11	14,7	2,21 (0,86-5,67)	1,28 (0,45-3,69)
Otras	2	5,0	5	6,7	0,74 (0,14-3,98)	0,48 (0,08-2,81)
Serotipo 1	0	0,0	28	37,3	Referencia	Referencia
19A	18	45,0	12	16,0	4,29 (1,79-10,32)	3,58 (1,28-10,05)
3	1	2,5	5	6,7	0,36 (0,04-3,18)	0,40 (0,04-4,49)
7F/A	0	0	10	13,3	--	--

FACTORES ASOCIADOS A VACUNACIÓN

VARIABLES	COMPLETAMENTE VACUNADO (N=501)		NO VACUNADO (n=460)		OR (IC95%)	ORa (IC95%)
	Núm.	%	Núm.	%		
Edad (meses)						
3-11	67	13,4	64	13,9	Referencia	Referencia
12-23	148	29,5	112	24,3	1,26 (0,83-1,92)	0,98 (0,62-1,56)
24-59	286	57,1	284	61,7	0,96 (0,66-1,41)	0,54 (0,33-0,88)
Asistencia guardería /escuela	381	76,4	310	68,3	1,50 (1,13-2,00)	1,70 (1,12-2,56)
Lactancia	30	6,1	39	8,7	0,68 (0,41-1,11)	0,71 (0,41-1,22)
Exposición tabaco						
0 cig/día	285	61,3	247	58,8	Referencia	Referencia
1-19 cig/día	84	18,1	68	16,2	1,07 (0,74-1,54)	1,31 (0,87-1,97)
≥20 cig/día	99	20,6	105	25,0	0,79 (0,57-1,10)	0,88 (0,61-1,27)
> 4 convivientes	58	11,8	106	23,5	0,44 (0,31-0,62)	0,58 (0,39-0,86)
Hermanos <5a	135	27,4	126	27,9	0,98 (0,73-1,30)	1,17 (0,83-1,65)
Clase Social						
I-III	282	68,0	167	46,4	Referencia	Referencia
IV-V	133	32,0	193	53,6	0,41 (0,30-0,55)	0,46 (0,34-0,62)
Cond. médica riesgo	5	1,0	4	0,87	1,15 (0,31-4,31)	0,99 (0,24-4,02)

EFFECTIVIDAD VACUNAL

SEROTIPOS	CASOS Vacunados*/N (%)	CONTROLES Vacunados*/N (%)	EFFECTIVIDAD VACUNAL (IC95%)	EFFECTIVIDAD VACUNAL AJUSTADA (IC95%)
VACUNALES	4/23 (17,4%)	36/61 (59,0%)	93,8% (51,9-99,2)	93,7% (51,8-99,2)
7-23 meses	1/14 (7,1%)	24/40 (60,0%)	92,3% (38,1-99,0)	92,5% (39,3-99,1)
24-59 meses	3/9 (33,3%)	12/21 (57,1%)	79,2% (-84,7-97,7)	79,4% (-84,0-97,7)
NO VACUNALES	120/228 (52,6%)	315/597 (52,8%)	-8,0% (-56,4-25,4)	-10,9 (-65,6-25,7)
TODOS SEROTIPOS	124/251 (49,4%)	351/658 (53,3%)	16,1% (-13,5-37,9)	13,2 % (-20,7-37,6)

* Se excluyeron niños con vacunación incompleta.

EFFECTIVIDAD VACUNAL

AUTOR, LUGAR	AÑO ESTUDIO	TIPO ESTUDIO	NÚM. SUJETOS	PARÁMETRO ESTUDIADO	EFFECTIVIDAD (IC 95%)
<i>Domínguez, Cataluña</i>	2007-09	Casos controles	273 casos 747 controles	vacunación completa	93,7% (51,8%-99,2%)
<i>Whitney, EEUU</i>	2001-04	Casos controles	782 casos 2.512 controles	≥ 1 dosis	96% (93%-98%)
<i>Deceuninck, Quebec</i>	2005-07	Casos controles	180 casos 897 controles	≥ 1 dosis	92% (83%-96%)
<i>Barricarte, Navarra</i>	2001-05	Casos controles	85 casos 425 controles	≥ 1 dosis	88% (9%-98%)
<i>Mahon, EEUU</i>	2001-04	Cohortes indirectas	175 vacunados 225 No vacunados	vacunación completa	90,5% (17,7%-98,9%)
<i>Rückinger, Alemania</i>	2007-08	Cohortes indirectas*	30 serotipo VNC7 72 serotipo No-VNC7	vacunación completa	94,6% (69,7%-99,5%)

*menores de 36 meses

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. La **incidencia** de la ENI en Cataluña ha sido de **16,6 casos por 100.000 personas-año** y el grupo de edad más afectado ha sido el de niños **menores de 2 años** de edad, seguido del de niños de **2 a 4 años** y del de adultos **mayores de 64 años**, con unas incidencias de **66,40; 50,66** y **35,44** casos por 100.000 personas-año, respectivamente.
2. La **neumonía** ha sido la forma clínica más frecuente, representando el **75,6%** de todos los casos. En los niños **menores de 5 años**, la neumonía complicada con **empiema** ha sido la forma clínica más frecuente y durante el período estudiado se ha observado un aumento de esta patología.

CONCLUSIONES

3. Los **seis serotipos** que han ocasionado ENI en Cataluña con mayor frecuencia han sido: **1, 19A, 7F, 3, 14 y 5**, todos incluidos en la VNC13, representado el **55,6%** del total. El **serotipo 1** ha sido el serotipo más frecuente en todos los grupos de edad, excepto en los **menores de 2 años**, que ha sido el **serotipo 19A** y en los **mayores de 64 años**, que ha sido el **serotipo 3**.
4. Los **serotipos incluidos en la VNC7 han disminuido** y han representado el **12,3%** del total. **Los serotipos incluidos en la VNC10 y en la VNC13** se han mantenido estables y han representado el **43,3%** y el **44,1%** de los casos, respectivamente. Se ha detectado un aumento del serotipo 7F y una disminución del serotipo 5.

CONCLUSIONES

5. En los niños menores de 5 años, los serotipos incluidos en la VNC7, en la VNC10 y en la VNC13 han representado el 8,9%, el 39,2% y el 70,0% de los casos, respectivamente. Los serotipos más frecuentes han sido: 1, 19A, 3 y 7F/A. En este grupo de edad la técnica molecular de PCR ha permitido identificar casos de ENI que no se habían identificado con la técnica convencional de cultivo.
6. El serotipo 1 se ha asociado a la edad de 2 a 4 años, a neumonía con empiema y a asistencia a guardería o escuela. El serotipo 19A se ha asociado a la edad inferior a 2 años, a neumonía con empiema, a infección respiratoria previa y a cepas no susceptibles a penicilina. Los serotipos incluidos en la VNC7 se han asociado a bacteriemia sin foco y a cepas no susceptibles a penicilina.

CONCLUSIONES

7. Se ha detectado asociación entre la **toma de antibióticos** durante el mes anterior y la ENI causada por cepas de *S. pneumoniae* **no susceptibles a penicilina** en los niños de 3 a 59 meses. Las recomendaciones actuales sobre la racionalización en el uso de antibióticos en las enfermedades infecciosas son muy importantes para evitar la aparición de nuevas cepas resistentes.
8. Los niños que acuden a la **escuela o guardería** presentan **cobertura de vacunación con VNC7 más alta (76,4%)**, mientras que los que tienen una **clase social baja** presentan una cobertura vacunal **más baja (32,0%)**.

CONCLUSIONES

9. La **efectividad vacunal de la VNC7** para vacunación completa en niños de 7 a 59 meses de edad ha sido **muy elevada** (93,7%; IC95%:51,8%-99,2%) para prevenir ENI por serotipos vacunales. En **los niños de 24 a 59 meses** la efectividad vacunal es **menor** (79,4%; IC95%:-84%-97,7%) que en **los niños de 7 a 23 meses** (92,5%; IC95%:39,3%-99,1%).
10. Para la prevención de la ENI es necesaria una **vigilancia precisa y permanente de la enfermedad**, así como también identificar los **serotipos emergentes** y los patrones de **sensibilidad antibiótica**.