

## ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA INVASIVA EN LA COMUNIDAD DE MADRID. EVOLUCIÓN 2007-2022.

### ÍNDICE

RESUMEN .....	2
INTRODUCCIÓN .....	2
MATERIAL Y MÉTODOS .....	6
RESULTADOS .....	7
1. Incidencia por sexo y grupo de edad.....	7
2. Estacionalidad .....	13
3. Serotipos.....	14
4. Formas de presentación clínica y evolución (secuelas y letalidad).....	17
5. Hospitalización .....	21
6. Antecedentes patológicos.....	22
7. Estado vacunal.....	24
8. Tipo de muestra biológica y técnica diagnóstica.....	29
9. Resistencia antibiótica.....	29
DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.....	33
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	35

#### **Acrónimos utilizados:**

CM: Comunidad de Madrid

EDO: Enfermedad de declaración obligatoria

ENI: Enfermedad neumocócica invasiva.

ST: Serotipo.

STNVC: Serotipos no vacunales.

STVC: Serotipos incluidos en la vacuna.

VNP23: Vacuna neumocócica polisacárida 23-valente.

VNC7: Vacuna neumocócica conjugada 7-valente.

VNC10: Vacuna neumocócica conjugada 10-valente.

VNC13: Vacuna neumocócica conjugada 13-valente.

VNC20: Vacuna neumocócica conjugada 20-valente.

## RESUMEN

En la Comunidad de Madrid se introduce en el calendario de vacunación, en el año 2005, nuevas recomendaciones de vacunación antineumocócica como estrategia de prevención para reducir la incidencia y severidad de los casos de Enfermedad Neumocócica Invasora (ENI). La vigilancia epidemiológica de esta enfermedad se inicia en 2007.

Con el objetivo de conocer la incidencia, la letalidad y describir la evolución y las características epidemiológicas, clínicas, serotipos circulantes, patrones de resistencia antibiótica y estado vacunal de los casos de ENI se realiza un estudio observacional descriptivo retrospectivo que incluye todos los casos notificados al registro de Enfermedades de Declaración Obligatoria durante los años 2007-2022.

En el periodo estudiado se observa una elevada morbilidad (8.427 casos, incidencia media 8,14 por 100.000 habitantes) y mortalidad (928 fallecidos, letalidad de 11,0%), describiendo una tendencia ligeramente descendente en la incidencia y ascendente en la letalidad. La razón hombre/mujer es de 1,3 y las incidencias más altas se presentan en menores de 5 años y mayores de 59.

Las formas clínicas de neumonía bacteriémica (52,4%, letalidad 7,3%) y sepsis (17,2, letalidad 27,9%) fueron las más frecuentes. Presentaron secuelas el 2,5% del total. Constaban patologías de base en el 55,8%. La letalidad más alta se mostró con edad superior a 59 años, presentar sepsis o peritonitis y tener antecedentes patológicos. Se identificaron 81 serotipos distintos, siendo el 8 (16,4%) y el 3 (9,9%) los más frecuentes. Se describe un reemplazo de serotipos durante el período de estudio. El 43,4% de los casos tenía vacunación antineumocócica (conjugada y/o polisacárica). De forma teórica, con la vacuna conjugada 20-valente se hubieran podido prevenir 203 casos y 23 fallecimientos en el último año.

En el 29,7% de los casos se ha identificado alguna resistencia o no sensibilidad antibiótica, siendo la más frecuente a eritromicina (63,7% de los casos resistentes), a penicilina (32,3%) y a levofloxacino (15,0%) y en el 11,0% la resistencia fue al menos a dos antibióticos. La presencia de resistencia antibiótica se asoció con una mayor letalidad.

La vigilancia epidemiológica es fundamental para evaluar el impacto de la vacunación en la incidencia y la letalidad, los cambios en los serotipos circulantes y los patrones de resistencia antibiótica.

**Palabras clave:** *Streptococcus pneumoniae*. Neumococo. Vigilancia. Enfermedad neumocócica invasiva. ENI. Incidencia. Letalidad. Vacunas conjugadas. Resistencias.

## INTRODUCCIÓN

*Streptococcus pneumoniae* es una bacteria (coco) Gram positivo, cuyo reservorio principal son los seres humanos y cuya transmisión se produce a través del contacto directo o indirecto con secreciones nasofaríngeas y/o gotas respiratorias contaminadas. Esta bacteria produce una colonización de la nasofaringe generando portadores asintomáticos. Sin embargo, en ocasiones puede desarrollar gran variedad de síndromes infecciosos, entre ellos formas graves de enfermedad neumocócica invasiva (ENI) como neumonía con bacteriemia, meningitis o sepsis, pudiendo producir la muerte del paciente. La mayoría de las infecciones causadas por *Streptococcus pneumoniae* (aproximadamente el 75%) se limitan a ubicarse en mucosas sin llegar a desarrollar formas invasivas. La ENI es la manifestación más grave de la enfermedad neumocócica y se produce por la propagación del microorganismo a través del torrente sanguíneo, definiéndose como la presencia de neumococo en ubicaciones típicamente estériles (sangre, LCR, líquido pleural, articular, peritoneal...)<sup>1</sup>.

El polisacárido capsular es el principal factor de virulencia y de patogenicidad, el cual induce la producción de anticuerpos protectores específicos en el huésped. Además, desempeña un papel fundamental en la biología de esta bacteria y en la fisiopatología de las enfermedades que produce, ya

que la protege de la fagocitosis por neutrófilos polimorfonucleares y macrófagos, e impide que los anticuerpos y el complemento lleguen a las estructuras internas<sup>2</sup>.

Actualmente se han identificado más de 100 serotipos, que se diferencian por la estructura química y antigénica de los polisacáridos capsulares; sin embargo, tan sólo 15 o 20 son los causantes de la mayoría de las enfermedades neumocócicas<sup>3</sup>. Los diferentes serotipos tienen comportamientos distintos en cuanto a su capacidad colonizadora y antigénica, virulencia, cuadro clínico producido y sensibilidad antibiótica. Además, la incidencia de los distintos serotipos es variable según la edad, la estación del año y el área geográfica<sup>4</sup>. Por todo ello, las vacunas neumocócicas desarrolladas están basadas en los polisacáridos capsulares<sup>3</sup>.

### Epidemiología de la enfermedad neumocócica invasiva

Las infecciones de vías respiratorias bajas constituyen globalmente una de las principales causas de morbilidad y mortalidad. Entre los principales agentes causales de este tipo de infección *Streptococcus pneumoniae* es el más frecuente, produciendo mayor número de muertes que el conjunto de los demás patógenos (incluyendo *Haemophilus influenzae* tipo b, virus de la gripe y virus respiratorio sincitial)<sup>4,5</sup>.

Actualmente, la prevención de la ENI es uno de los principales desafíos a nivel mundial, europeo, nacional, ya que, a pesar del uso de antibióticos y disponibilidad de numerosas vacunas, la ENI se sigue asociando con elevadas tasas de morbilidad y mortalidad, principalmente en niños pequeños y población de mayor edad<sup>6,7</sup>. La prevención de la enfermedad a través de la vacunación antineumocócica es un pilar indispensable, especialmente en los grupos poblacionales más susceptibles de padecer ENI (niños, ancianos, inmunodeprimidos, con factores de riesgo, ...)<sup>8</sup>.

En 2018 se llegaron a notificar 24.663 casos confirmados en la Unión Europea, lo que supuso una tasa de notificación de 6,4 casos por 100.000 habitantes, manteniéndose la tendencia ascendente observada desde 2014. Las tasas específicas por grupos de edad fueron superiores en los mayores de 65 años (18,7), seguidas de los menores de un año (14,4), observándose tasas más elevadas en hombres que en mujeres. De todos los casos producidos en menores de cinco años, el 75% estuvieron causados por serotipos no incluidos en ninguna vacuna antineumocócica conjugada<sup>8,9</sup>.

En España, la incidencia global de ENI en 2018-2019 fue de 6,9 casos por 100.000 habitantes, con tasas de 21,1 en menores de 2 años y de 18,1 en mayores de 65 años<sup>10</sup>. En Madrid, en los años 2017-2019, la incidencia anual media se encontraba en torno a los 10 casos por 100.000 habitantes, presentando también las mayores tasas en los extremos de la vida<sup>11,12</sup>.

En febrero de 2007, la Comunidad de Madrid incluyó la enfermedad neumocócica invasiva como enfermedad de declaración obligatoria (EDO)<sup>13</sup>. La vigilancia epidemiológica se centra en las formas invasivas, que presentan mayor letalidad, y su papel es fundamental para evaluar el efecto de la vacuna sobre la incidencia de la enfermedad y las consecuencias de los cambios en los serotipos circulantes.

### Vacunas antineumocócicas. Nuevas vacunas conjugadas para el adulto

En la actualidad se dispone de dos tipos de vacunas antineumocócicas: polisacárida y conjugada. En España sólo está comercializada una vacuna neumocócica polisacárida 23-valente (VNP23), diseñada frente a 23 serotipos diferentes. No actúa sobre la colonización nasofaríngea, no resulta inmunogénica en menores de 2 años, no induce memoria inmunológica y la inmunidad que genera disminuye progresivamente con el tiempo<sup>14</sup>.

Por el contrario, las vacunas neumocócicas conjugadas con una proteína transportadora (hasta ahora disponibles en España VNC7, VNC10 y VNC13) tienen efecto sobre la colonización nasofaríngea, son inmunogénicas en menores de 2 años e inducen memoria inmunológica. En 2022 se han comercializado en España las nuevas vacunas conjugadas VNC15 y VNC20, que se están incorporando a los calendarios regionales de inmunización del adulto.

La vacuna VNP23 se elabora a partir de los polisacáridos purificados presentes en la cápsula de 23 de los serotipos más frecuentes causantes de infección neumocócica comunitaria en adultos (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F), y que representan alrededor del 90% de los serotipos causantes de ENI.

La vacuna neumocócica conjugada 13-valente (VNC13) está elaborada a partir de los 13 polisacáridos capsulares, entre los cuales se incluyen los presentes en la vacuna neumocócica conjugada 7-valente (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F) más 6 polisacáridos adicionales (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A) que son responsables del 50-76% de los casos de ENI en adultos de 50 años o más. Todos estos serotipos están conjugados con una proteína transportadora diftérica con variante atóxica (CRM197)<sup>3,15</sup>.

Ambas vacunas, conjugada y polisacárida, comparten 12 serotipos, mientras que la conjugada incluye el serotipo 6A (y 6C, por protección cruzada del 6A), que no se encuentra en la polisacárida. VNP23 contiene 11 serotipos no existentes en la VNC13.

VNP23 carece de memoria inmunitaria, ya que los polisacáridos actúan como antígenos reconocidos por el sistema inmunitario mediante inmunoglobulinas de superficie de los linfocitos B, sin intervención de células T, por lo que los menores de 2 años responden mal a la vacunación. El linfocito B estimulado, genera una respuesta primaria con la generación de anticuerpos con poca afinidad por el antígeno y escasa avidéz, no quedando ningún recuerdo en el sistema inmunitario después de la exposición. Además, no induce la formación de células B de memoria, por lo que la respuesta inmune decae con el tiempo y es inferior tras la revacunación en relación con la producida por la primovacunación<sup>16</sup>. Además, VNP23 no actúa sobre la colonización nasofaríngea por lo que no otorga ni protección significativa frente a las infecciones neumocócicas de las mucosas, ni frente a la disminución de cepas resistentes a antibióticos<sup>17</sup>.

Sin embargo, VNC13 induce una respuesta inmune en la que intervienen las células T, generando memoria inmunológica. La administración de VNC13 puede realizarse a partir de las 6 semanas de vida, es segura y no comporta mayores inconvenientes que la reacción local, o raramente síntomas generales<sup>15,17</sup>. También, induce la generación de anticuerpos IgA en las mucosas, que reduce la colonización nasofaríngea por los serotipos presentes en la vacuna. Estas características dan lugar a un efecto de rebaño debido a la reducción de la transmisión de neumococos en la población no vacunada, dificultando la adquisición de nuevos portadores y de futuros enfermos<sup>16</sup>.

Recientemente, se ha comercializado la VNC20, que incluye los trece serotipos incluidos en la VNC13 más siete serotipos adicionales (8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F, 33F)<sup>18</sup>. Esta vacuna, que ya está incluida en el calendario de vacunación del adulto de la Comunidad de Madrid desde abril de 2023, ha mostrado ser bien tolerada en aquellos que nunca han recibido vacunas e induce respuesta inmunitaria sustancial contra todos los serotipos incluidos<sup>19,20,21</sup>. Hay que destacar que en esta vacuna se incluye el serotipo 8, que es el responsable de causar mayor número de casos de ENI en España y en la Comunidad de Madrid.

Las vacunas neumocócicas conjugadas han reducido de forma significativa la incidencia de ENI en la población inmunizada, sin embargo, su efectividad está limitada por la cobertura parcial de serotipos y por la posibilidad del denominado fenómeno de reemplazo, en que se produce un incremento en la

incidencia de ENI por serotipos no vacunales (STNVC) por una mayor intervención en la colonización nasofaríngea por la presión vacunal sobre los serotipos incluidos en la vacuna (STVC)<sup>10,22,23,24</sup>.

La vigilancia epidemiológica activa de la ENI tras la introducción de las VNC es fundamental para analizar el impacto vacunal en la incidencia de esta enfermedad en todos los grupos etarios, los cambios en la distribución de serotipos y el posible aumento de serotipos no vacunales<sup>25,26,27</sup>. Como complemento a la vigilancia epidemiológica en la ENI, los estudios transversales de portación nasofaríngea son de gran importancia para evaluar los posibles cambios en la prevalencia, tasas de resistencia y potencial invasivo de los serotipos no vacunales reemplazantes en la nasofaringe<sup>28,29,30</sup>.

## Vacunación frente a neumococo en la Comunidad de Madrid

En el año 2005, la Comunidad de Madrid (CM) incluyó la VNP23 en las recomendaciones de vacunación de adultos mayores de 59 años, administrándose junto a la vacuna antigripal. En noviembre de 2006 incluyó la VNC7 en el calendario de vacunación infantil y en junio de 2010 fue reemplazada por la VNC13. En julio de 2012 fue excluida del programa de inmunización infantil, pero se mantuvo para grupos de riesgo. En mayo de 2015, la VNC13 volvió a ser incluida en el calendario vacunal infantil tras el acuerdo de ámbito nacional alcanzado. En el año 2017, la CM recomendó la administración de la VNC13 a los adultos que cumplieran los 60 años de edad, recomendación que fue ampliada en el año 2018 a todos los mayores de 59 años. En abril de 2023 se ha modificado de nuevo la indicación, recomendando la vacunación con VNC20 a mayores de 59 años y a todas las personas mayores de 18 años con factores de riesgo<sup>31</sup>.

## Resistencia antibiótica de neumococo

En caso de contraer la enfermedad, el tratamiento antibiótico precoz se ha relacionado con mayores tasas de supervivencia y menor riesgo de complicaciones, ya que la aparición de casos por serotipos no sensibles tiene gran relevancia clínica por su mayor letalidad<sup>32</sup>. El estudio de sensibilidad previo resulta de gran importancia puesto que en los últimos años *Streptococcus pneumoniae* ha ido adquirido resistencias a grupos de antibióticos utilizados previamente como tratamiento de primera línea de la ENI<sup>33,34</sup>. Especialmente importantes son las resistencias a betalactámicos y macrólidos.

Adicionalmente, la aparición de serotipos resistentes a múltiples fármacos (MDR) se ha convertido en una amenaza importante en los últimos años<sup>32</sup>. Por ello, esta bacteria ha sido incluida en el Plan Nacional de Resistencia a los Antibióticos (PRAN)<sup>35</sup>. La resistencia a los antimicrobianos ha sido propuesta por la Organización Mundial de la Salud como una de las diez principales amenazas para la Salud Pública. Para reforzar el descubrimiento de nuevos antibióticos, se han propuesto estrategias de inteligencia artificial para identificar nuevos antibióticos e incluso para predecir la evolución de enfermedades prevenibles por vacunación<sup>36,37</sup>. Dado que la sensibilidad antibiótica está relacionada con el serotipos, el uso de vacunas antineumocócicas conjugadas, ha afectado la epidemiología y distribución de los serotipos causantes de ENI<sup>10,22</sup>, modificando la tendencia de la resistencia a los antibióticos, lo que puede influir en la prevalencia de MDR.

Esto quedó patente con el uso de VNC7, que afectó a la distribución de serotipos en la población española, con cambios en los patrones de susceptibilidad a penicilina de *Streptococcus pneumoniae*<sup>38</sup>. El nivel de no susceptibilidad a la penicilina disminuyó de más de la mitad a principios de este siglo a cerca de un tercio al final de la primera década. Después del uso de la VNC7, el aumento en el serotipo 19A no sensible a la penicilina (no cubierto por esta vacuna) se volvió muy frecuente<sup>39</sup>.

La disminución de los serotipos de VNC13 desde 2010 estuvo acompañada de una disminución de la no susceptibilidad a la penicilina en los aislamientos de VNC13<sup>38</sup>. Esta reducción se debió principalmente a la caída de la incidencia del serotipo 19A<sup>40</sup>. Sin embargo, la reducción de serotipos VNC13 cubiertos después del uso de esta vacuna fue seguida por la aparición de serotipos no incluidos en esta vacuna<sup>41,42</sup>.

En este contexto de elevada morbilidad y mortalidad por ENI, calendarios vacunales poblacionales, altas tasas de no susceptibilidad antibiótica y sustitución de serotipos por serotipos no vacunales, se realiza el presente estudio, basado en la vigilancia epidemiológica.

## Objetivo

Conocer la incidencia, letalidad y describir las características clínicas, epidemiológicas, los serotipos circulantes, los patrones de resistencia antibiótica y el estado vacunal de los casos de ENI en la Comunidad de Madrid durante el periodo 2007-2022.

## MATERIAL Y MÉTODOS

**Tipo de estudio:** Estudio observacional descriptivo de carácter retrospectivo.

**Período de estudio:** Años 2007-2022.

**Definición de caso:** Caso producido por diseminación de *Streptococcus pneumoniae*, con aislamiento, detección de ADN, o detección de antígeno en una muestra procedente de sitios normalmente estériles. Se considera como nuevo episodio de ENI en un mismo paciente cuando el intervalo entre episodios es superior a 4 semanas o está causado por un serotipo diferente.

**Fuentes de información:** Sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria y población del padrón continuo de la Comunidad de Madrid. El Sistema de EDO recoge información de los serotipos identificados en el Laboratorio Regional de Salud Pública y de las vacunas administradas según consta en el Registro de Vacunación de la CM.

**Variabes:** Se considera el análisis por sexo y la edad de los casos para estimar la incidencia y letalidad. La edad se ha agrupado en tres grupos principales (menores de edad, 18-59 años y 60 y más) para obtener la información más adecuada a las indicaciones de vacunación. Se ha analizado también en los subgrupos de menores de 2 años, 2 a 4 y 5 a 17 en menores; y de 60 a 79 años y 80 o más en el grupo de adultos de mayor edad.

La fecha de inicio de los síntomas se ha utilizado para el análisis anual y para la valoración de la estacionalidad de la enfermedad agregándola por meses.

Se analiza la muestra biológica y forma de presentación clínica, la hospitalización, la evolución (curación, secuelas y fallecimiento) y los antecedentes patológicos de los casos (antecedente principal considerando patología cardíaca o respiratoria crónica, inmunodeficiencia, neoplasias, enfermedad digestiva o patología craneal -traumatismo, cirugía o fístula de LCR-).

Se realiza la identificación de serotipos en el laboratorio (mediante test de aglutinación por látex y reacción de Quellung o PCR) y se analiza la sensibilidad antibiótica (a penicilina, eritromicina y levofloxacino, puntos de corte de sensibilidad recomendados por EUCAST<sup>44</sup>).

Se han considerado los siguientes grupos de serotipos: serotipos incluidos en la VNC13 (STVC [VNC13]), adicionales incluidos en la VNC15 (STVCa [VNC15]), adicionales incluidos en la VNC20 no incluidos en la VNC15 (STVCa [VNC20n15]), adicionales incluidos en la VNC20 (STVCa [VNC20]), no incluidos en las

vacunas conjugadas (STnVC), incluidos en la VNP23, pero no en la VNC13 (STVNP23 [-VNC13]), incluidos en la VNP23 y en la VNC13 (STVNP23 [+VNC13]) y no incluidos en la VNP23 (STnVNP23). El estado vacunal se ha valorado en función de si consta alguna vacunación frente al neumococo, el tipo de vacuna (polisacárida o conjugada) y los serotipos cubiertos por cada una.

**Análisis estadístico:** Se calculan tasas de incidencia (anuales, de periodo y específicas por 100.000 habitantes), la letalidad (anual, de periodo y específica) y estadísticos descriptivos (de sexo y grupo de edad, distribución temporal por meses, muestra biológica, forma clínica de presentación, presencia de antecedentes de riesgo, vacunación previa y resistencia antibiótica) y estadísticos analíticos. El análisis se realizó con el programa STATA v.17.

## RESULTADOS

En el periodo 2007-2022 se notificaron 8.427 casos de ENI en personas residentes en la Comunidad de Madrid.

Se identificaron 161 personas (1,9%) con más de un episodio de ENI.

De los 8.427 casos de ENI, 893 (10,6%) corresponden a personas nacidas fuera de España, con valores máximos en 2021 (18,5%) y 2022 (19,2%).

### 1. Incidencia por sexo y grupo de edad

De los 8.427 casos de ENI, 4.822 (57,2%) correspondieron a hombres y 3.605 a mujeres (42,8%), con una razón de casos hombre/mujer de 1,3.

La evolución de las tasas de incidencia anual en el periodo de estudio para el total de la población muestra máximos en los años 2008-2009, un descenso hasta 2013, un incremento posterior hasta 2019 y el descenso final asociado a los años de pandemia de COVID-19 (Tabla 2 y Figura 1A).

Respecto a los menores de edad, se observa que las tasas en menores de 2 años muestran una tendencia descendente, aunque son superiores a 20 casos por 100.000 habitantes en todos los años de estudio, con excepción de 2020 y 2021 (Tabla 4 y Figura 1B). En el grupo de 2-4 años también se observa una tendencia descendente y las tasas son más bajas que en el grupo anterior, situándose por debajo de 15 casos por 100.000 habitantes desde 2012 (Tabla 4 y Figura 1C). En el grupo de 5-17 años las tasas son inferiores a 2 casos por 100.000 habitantes desde 2012 (Tabla 4 y Figura 1D).

En adultos de 18 a 59 años, la situación es estable con tasas inferiores a 10 casos por 100.000 habitantes en todo el periodo de estudio (Tabla 6 y Figura 1E). En adultos de 60 a 79 años la incidencia más alta se observó en 2017 con valores cercanos a 20 casos por 100.000 habitantes y un descenso posterior (Tabla 6 y Figura 1F).

En adultos de 80 años o más se alcanzó el máximo de incidencia en 2017 con valores cercanos a 40 casos por 100.000 habitantes y un descenso posterior, especialmente marcado en los años de la pandemia de COVID-19 (Tabla 6 y Figura 1G).

En general las tasas en hombres han sido más altas que las correspondientes a las mujeres y esto se cumple, considerando todas las edades en conjunto, para todos los años de estudio (Figura 2A). Esta mayor incidencia en hombres se observa especialmente en personas de 80 años o más (Figura 2G). La razón de tasas anual hombre/mujer ha oscilado entre 1,3 y 1,8, alcanzando este máximo en el año 2020.

En menores de edad los hombres suponen el 56,6% de los casos y en adultos el 57,4%. La razón de casos hombre/mujer es de 1,3 tanto en menores de edad como en adultos. En personas de 80 años o más esta razón de casos hombre/mujer es de 0,9. Sin embargo, en este último grupo de edad, la población de mujeres es muy superior a la de hombres y por eso son más altas las tasas de incidencia en hombres.

El promedio de edad de los casos fue inferior a 50 años hasta 2011 y superior a 50 desde el año 2012. En los cinco últimos años del estudio el promedio de edad fue de 57 años.

**Tabla 1. Casos de enfermedad neumocócica invasiva en menores y adultos, por sexo y año epidemiológico. Comunidad de Madrid. Años 2007-2022.**

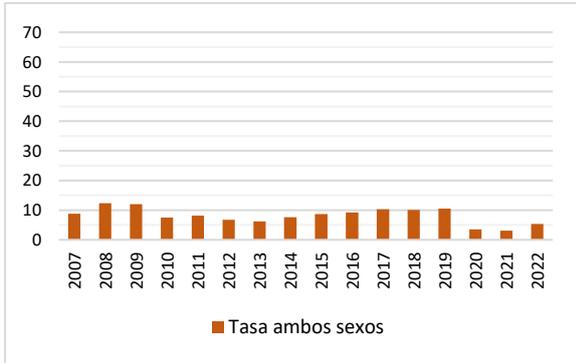
Año	Casos en menores de edad			Casos en adultos			Casos totales		
	Hombres	Mujeres	Total	Hombres	Mujeres	Total	Hombres	Mujeres	Total
2007	70	67	137	242	159	401	312	226	538
2008	135	94	229	314	233	547	449	327	776
2009	142	89	231	307	228	535	449	317	766
2010	75	63	138	206	144	350	281	207	488
2011	69	56	125	237	168	405	306	224	530
2012	43	33	76	213	150	363	256	183	439
2013	40	33	73	195	132	327	235	165	400
2014	44	29	73	222	199	421	266	228	494
2015	46	38	84	256	218	474	302	256	558
2016	36	33	69	320	205	525	356	238	594
2017	44	32	76	326	266	592	370	298	668
2018	40	34	74	334	255	589	374	289	663
2019	45	30	75	339	284	623	384	314	698
2020	25	17	42	124	74	198	149	91	240
2021	10	18	28	111	72	183	121	90	211
2022	30	20	50	182	132	314	212	152	364
<b>Total</b>	<b>894</b>	<b>686</b>	<b>1.580</b>	<b>3.928</b>	<b>2.919</b>	<b>6.847</b>	<b>4.822</b>	<b>3.605</b>	<b>8.427</b>

**Tabla 2. Tasas de incidencia de enfermedad neumocócica invasiva en menores y adultos, por sexo y año epidemiológico. Comunidad de Madrid. Años 2007-2022.**

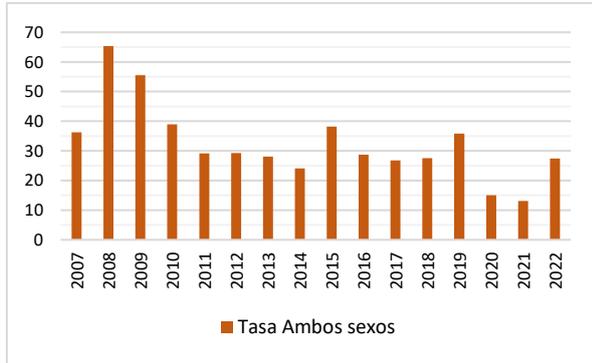
Año	Tasas en menores de edad			Tasas en adultos			Tasas totales		
	Hombres	Mujeres	Total	Hombres	Mujeres	Total	Hombres	Mujeres	Total
2007	12,75	12,86	12,80	10,09	6,09	8,00	10,59	7,21	8,85
2008	24,04	17,62	20,91	12,67	8,64	10,57	14,77	10,12	12,37
2009	24,49	16,16	20,43	12,21	8,32	10,18	14,51	9,63	11,99
2010	12,61	11,16	11,90	8,14	5,20	6,60	8,99	6,21	7,56
2011	11,48	9,81	10,66	9,36	6,03	7,62	9,77	6,67	8,17
2012	7,11	5,75	6,44	8,43	5,37	6,82	8,18	5,43	6,76
2013	6,58	5,71	6,16	7,75	4,72	6,16	7,52	4,89	6,16
2014	7,25	5,02	6,17	8,90	7,16	7,99	8,58	6,80	7,65
2015	7,57	6,57	7,08	10,33	,86	9,03	9,78	7,64	8,67
2016	5,88	5,67	5,78	12,87	7,36	9,96	11,49	7,07	9,19
2017	7,13	5,46	6,32	13,05	9,48	11,16	11,88	8,79	10,27
2018	6,44	5,76	6,11	13,22	8,98	10,97	11,88	8,43	10,08
2019	7,22	5,07	6,17	13,22	9,85	11,44	12,05	9,03	10,48
2020	3,99	2,86	3,44	4,74	2,52	3,56	4,59	2,57	3,54
2021	1,62	3,08	2,33	4,25	2,45	3,30	3,75	2,56	3,13
2022	4,94	3,47	4,23	6,94	4,48	5,64	6,56	4,32	5,39

**Figura 1 (A-G). Evolución anual de las tasas de incidencia de enfermedad neumocócica invasiva en la Comunidad de Madrid por grupo de edad, para ambos sexos. Años 2007-2022.**

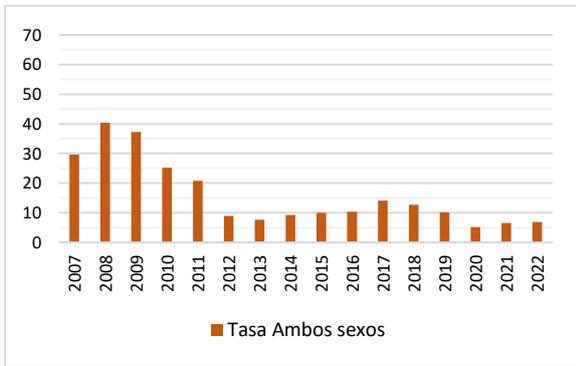
**A. Todas las edades.**



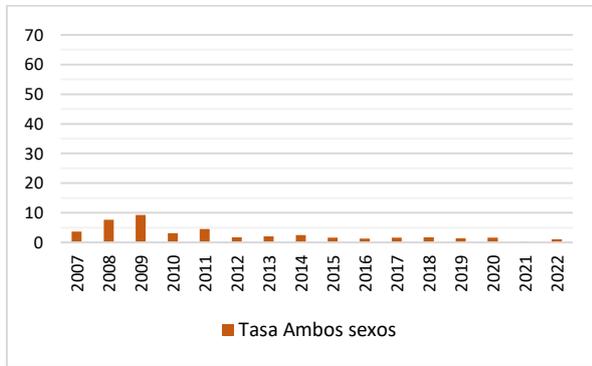
**B. Menores de 2 años.**



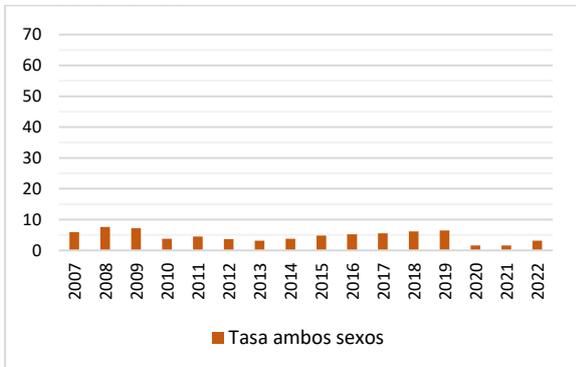
**C. 2 a 4 años.**



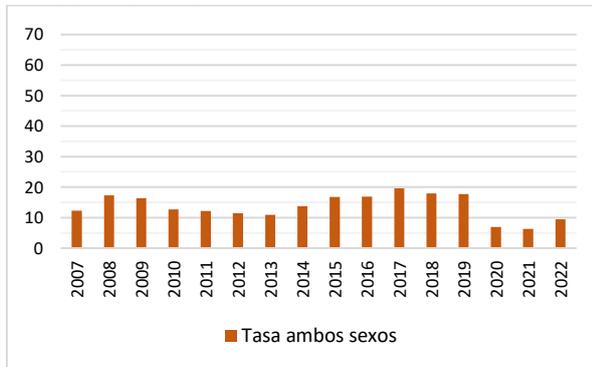
**D. 5 a 17 años.**



**E. 18 a 59 años.**



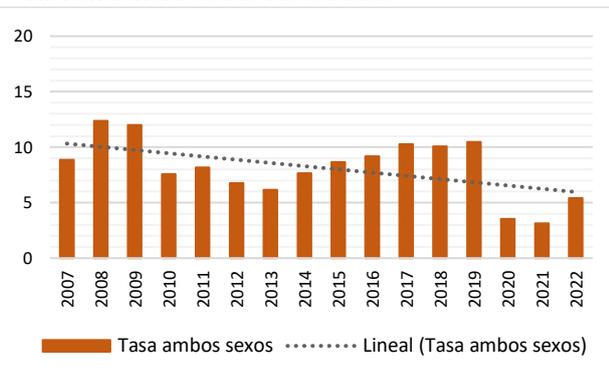
**F. 60 a 79 años.**



**G. 80 años o más.**



**H. Tendencia todas las edades**



**Tabla 3. Casos de enfermedad neumocócica invasiva en menores por subgrupos de edad, sexo y año epidemiológico. Comunidad de Madrid. Años 2007-2022.**

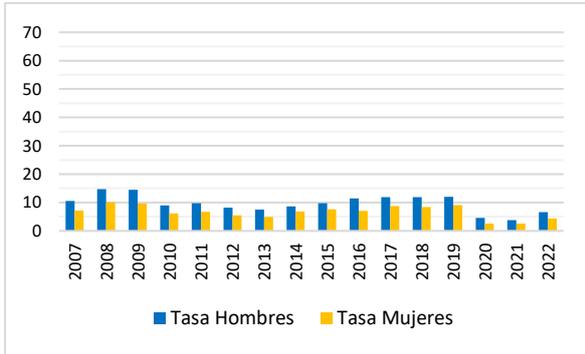
Año	Casos en 0-1 años			Casos en 2-4 años			Casos en 5-17 años		
	Hombres	Mujeres	Total	Hombres	Mujeres	Total	Hombres	Mujeres	Total
2007	27	23	50	31	29	60	12	15	27
2008	55	34	89	45	37	82	35	23	58
2009	47	35	82	51	26	77	44	28	72
2010	32	27	59	31	23	54	12	13	25
2011	24	19	43	25	21	46	20	16	36
2012	25	17	42	11	9	20	7	7	14
2013	19	20	39	9	8	17	12	5	17
2014	19	13	32	11	9	20	14	7	21
2015	20	29	49	13	8	21	13	1	14
2016	19	18	37	13	8	21	4	7	11
2017	19	15	34	16	12	28	9	5	14
2018	17	17	34	13	12	25	10	5	15
2019	24	18	42	13	7	20	8	5	13
2020	7	10	17	6	4	10	12	3	15
2021	4	10	14	5	7	12	1	1	2
2022	18	10	28	4	8	12	8	2	10
<b>Total</b>	<b>376</b>	<b>315</b>	<b>691</b>	<b>297</b>	<b>228</b>	<b>525</b>	<b>221</b>	<b>143</b>	<b>364</b>

**Tabla 4. Tasas de enfermedad neumocócica invasiva en menores por subgrupos de edad, sexo y año epidemiológico. Comunidad de Madrid. Años 2007-2022.**

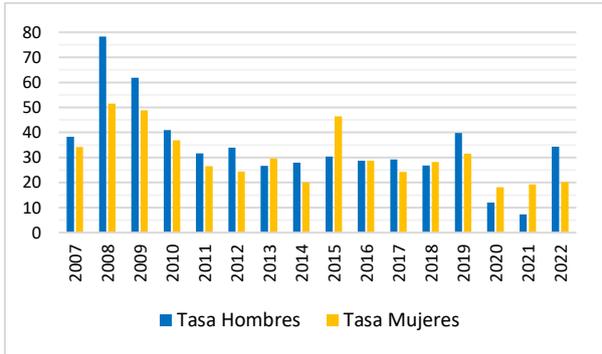
Año	Tasas en 0-1 años			Tasas en 2-4 años			Tasas en 5-17 años		
	Hombres	Mujeres	Total	Hombres	Mujeres	Total	Hombres	Mujeres	Total
2007	38,24	34,19	36,26	29,70	29,46	29,59	3,21	4,22	3,70
2008	78,37	51,48	65,33	43,15	37,38	40,34	9,04	6,24	7,68
2009	61,80	48,89	55,54	47,99	25,84	37,22	11,07	7,40	9,28
2010	40,93	36,81	38,94	28,27	22,05	25,24	2,95	3,36	3,15
2011	31,61	26,56	29,16	21,96	19,48	20,75	4,86	4,09	4,48
2012	33,97	24,31	29,27	9,52	8,28	8,92	1,68	1,77	1,73
2013	26,65	29,57	28,08	7,87	7,40	7,64	2,84	1,24	2,06
2014	27,92	20,09	24,10	9,96	8,60	9,30	3,27	1,72	2,51
2015	30,33	46,39	38,15	12,16	7,86	10,06	2,99	0,24	1,65
2016	28,68	28,71	28,69	12,54	8,12	10,39	0,90	1,66	1,27
2017	29,21	24,22	26,78	15,68	12,44	14,11	2,00	1,17	1,59
2018	26,86	28,24	27,53	12,89	12,54	12,72	2,19	1,15	1,68
2019	39,84	31,51	35,79	12,89	7,30	10,16	1,73	1,14	1,44
2020	12,03	18,15	15,01	6,04	4,24	5,17	2,56	0,67	1,64
2021	7,32	19,32	13,15	5,31	7,84	6,54	0,21	0,23	0,22
2022	34,32	20,19	27,46	4,50	9,50	6,93	1,72	0,45	1,10

**Figura 2 (A-G). Evolución anual de las tasas de incidencia de ENI en la Comunidad de Madrid por grupo de edad y por sexo. Años 2007-2022.**

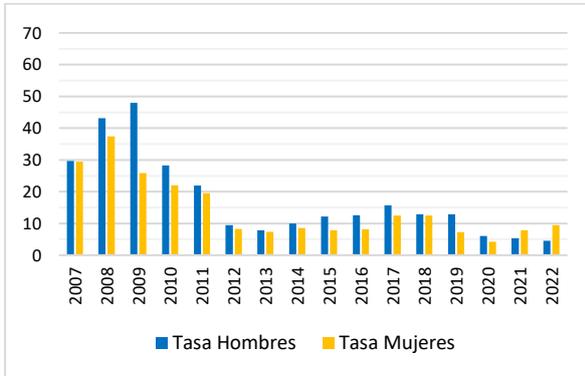
**A. Todas las edades.**



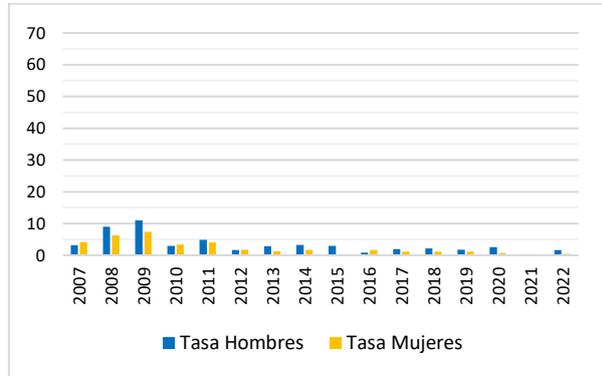
**B. Menores de 2 años.**



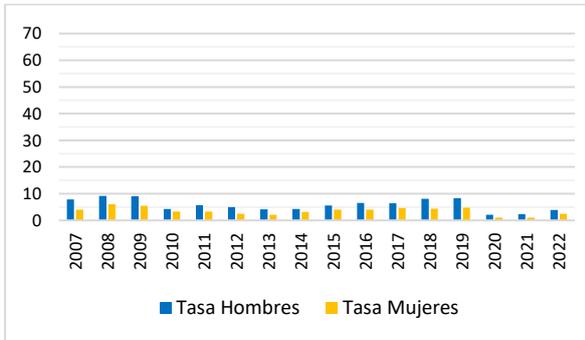
**C. 2 a 4 años.**



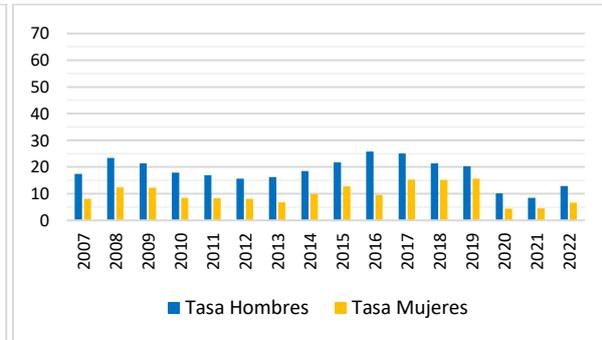
**D. 5 a 17 años.**



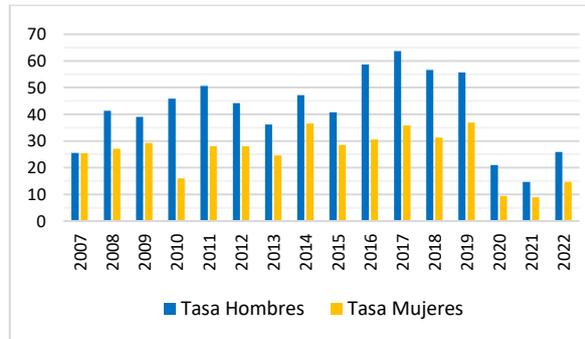
**E. 18 a 59 años.**



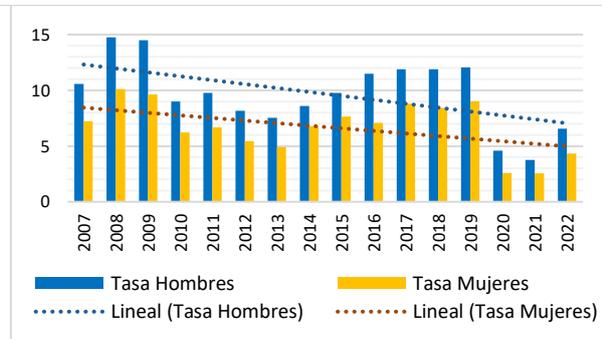
**F. 60 a 79 años.**



**G. 80 años o más.**



**H. Tendencia todas las edades**



**Tabla 5. Casos de enfermedad neumocócica invasiva en adultos por subgrupos de edad, sexo y año epidemiológico. Comunidad de Madrid. Años 2007-2022.**

Año	Casos en 18-59 años			Casos en 60-79 años			Casos en 80 años o más		
	Hombres	Mujeres	Total	Hombres	Mujeres	Total	Hombres	Mujeres	Total
2007	151	77	228	72	42	114	19	40	59
2008	181	122	303	100	66	166	33	45	78
2009	180	110	290	94	67	161	33	51	84
2010	85	68	153	80	47	127	41	29	70
2011	112	68	180	77	47	124	48	53	101
2012	97	49	146	72	46	118	44	55	99
2013	81	43	124	76	39	115	38	50	88
2014	82	64	146	88	58	146	52	77	129
2015	104	80	184	105	76	181	47	62	109
2016	123	79	202	127	58	185	70	68	138
2017	121	90	211	126	94	220	79	82	161
2018	152	86	238	110	96	206	72	73	145
2019	159	95	254	108	102	210	72	87	159
2020	41	22	63	56	30	86	27	22	49
2021	45	20	65	47	31	78	19	21	40
2022	75	50	125	73	47	120	34	35	69
<b>Total</b>	<b>1.789</b>	<b>1.123</b>	<b>2.912</b>	<b>1.411</b>	<b>946</b>	<b>2.357</b>	<b>728</b>	<b>850</b>	<b>1.578</b>

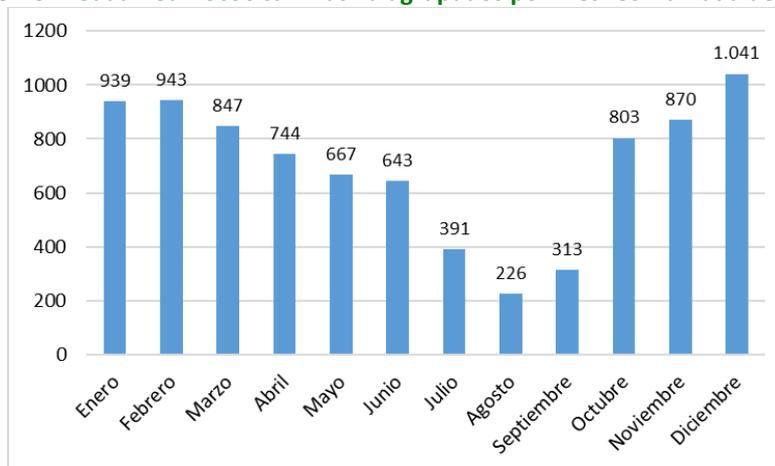
**Tabla 6. Tasas de enfermedad neumocócica invasiva en adultos por subgrupos de edad, sexo y año epidemiológico. Comunidad de Madrid. Años 2007-2022.**

Año	Tasas en 18-59 años			Tasas en 60-79 años			Tasas en 80 años o más		
	Hombres	Mujeres	Total	Hombres	Mujeres	Total	Hombres	Mujeres	Total
2007	7,90	3,97	5,92	17,47	8,14	12,29	25,50	25,47	25,48
2008	9,18	6,10	7,63	23,38	12,40	17,29	41,37	27,13	31,75
2009	9,04	5,44	7,23	21,42	12,29	16,36	39,10	29,26	32,47
2010	4,27	3,35	3,80	17,86	8,46	12,65	45,83	15,95	25,80
2011	5,65	3,34	4,48	16,94	8,35	12,19	50,70	27,98	35,55
2012	4,94	2,42	3,66	15,60	8,06	11,43	44,17	28,02	33,45
2013	4,17	2,14	3,14	16,19	6,74	10,97	36,18	24,58	28,53
2014	4,30	3,23	3,76	18,50	9,90	13,75	47,11	36,51	40,16
2015	5,53	4,08	4,79	21,77	12,79	16,82	40,74	28,50	32,74
2016	6,56	4,04	5,27	25,83	9,57	16,85	58,70	30,56	40,38
2017	6,46	4,60	5,51	25,12	15,21	19,65	63,72	35,83	45,63
2018	8,07	4,36	6,17	21,32	15,11	17,90	56,59	31,28	40,21
2019	8,35	4,76	6,52	20,33	15,59	17,71	55,72	36,89	43,56
2020	2,12	1,08	1,59	10,16	4,42	7,00	20,93	9,36	13,46
2021	2,33	0,99	1,65	8,45	4,52	6,28	14,64	8,88	10,92
2022	3,90	2,50	3,18	12,84	6,70	9,44	25,83	14,67	18,63

## 2. Estacionalidad

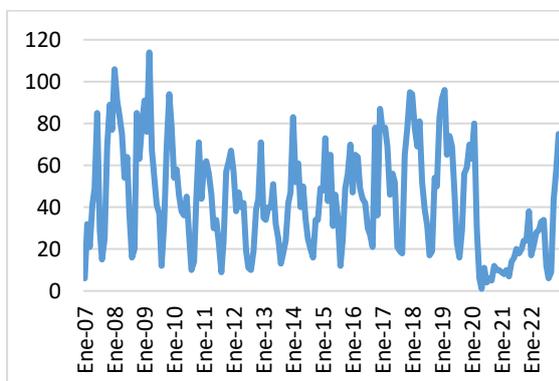
Los meses con mayor número de casos notificados en el periodo de estudio fueron diciembre, febrero y enero, por este orden (Figura 3). En los años de la pandemia de COVID-19 se perdió la estacionalidad (Figura 4).

**Figura 3. Casos de enfermedad neumocócica invasiva agrupados por mes. Comunidad de Madrid 2007-2022.**

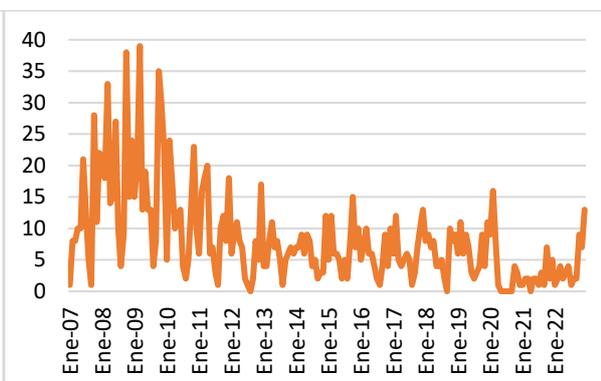


**Figura 4 (A-D). Casos mensuales de enfermedad neumocócica invasiva por grupo de edad. Comunidad de Madrid 2007-2022.**

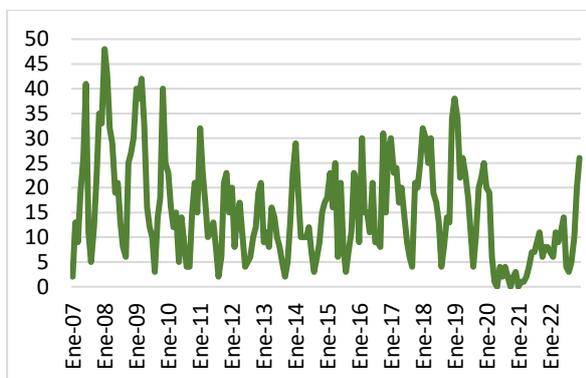
### 4A. Todas las edades.



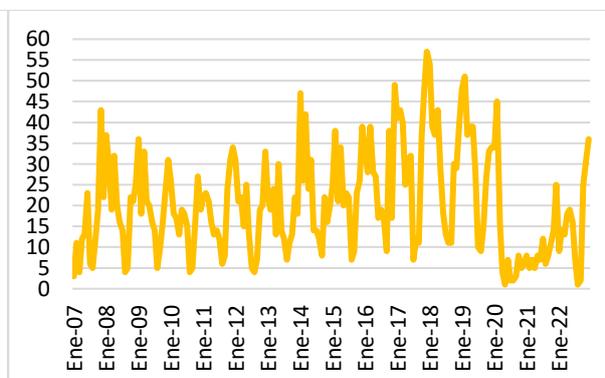
### 4B. Menores de edad.



### 4C. 18 a 59 años.



### 4D. 60 años o más.



### 3. Serotipos

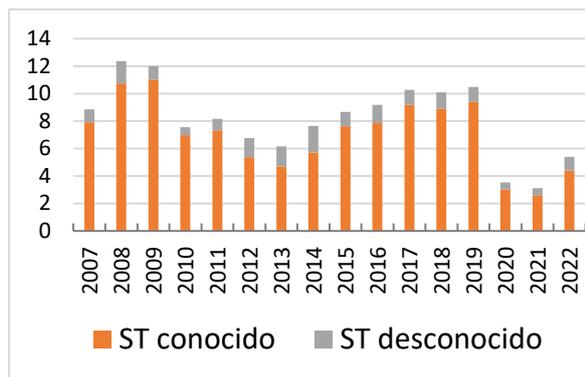
De los 8.427 casos de ENI, en 7.291 (86,5%) se conocía el serotipo causante y en 1.136 (13,5%) no se dispuso de esta información.

Entre los 7.291 casos con serotipo conocido se identificaron 81 serotipos distintos y los diez más frecuentes (8, 3, 19A, 1, 7F, 22F, 12F, 11A, 9N y 6C) supusieron el 60,9% (4.442 casos). El serotipo 8, presente en 1.197 casos (16,4%) y el 3 con 725 casos (9,9%) fueron los predominantes en el periodo de estudio.

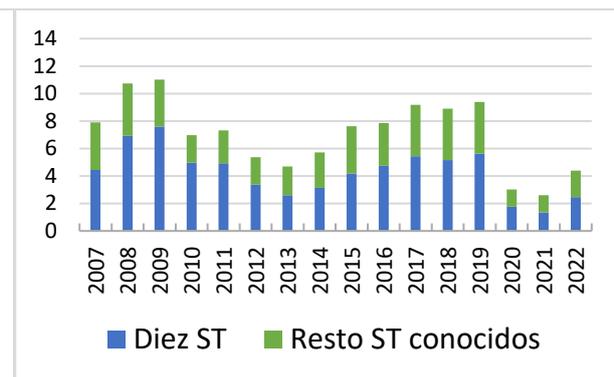
Respecto a los casos con serotipo conocido, el 8 llegó a suponer, entre 2017-2020 el 25-30% de los casos con serotipo conocido, siendo el principal responsable del mantenimiento de tasas de incidencia altas en ese periodo. El serotipo 3 alcanzó en 2022 el 15,8%. El 19A que hasta 2011 suponía más del 10% de los casos, representa desde el año 2015 menos del 4%. Algo similar ocurre con el serotipo 1, que en 2007-2011 suponía entre el 10-20% de los casos y desde 2015 representa menos del 1%. Y también con el serotipo 7F, que suponían cerca del 10% de los casos en 2007-2011 y que está por debajo del 1% desde 2016.

**Figura 5 (A-D). Tasas de incidencia anual de enfermedad neumocócica invasiva por serotipo (ST). Comunidad de Madrid 2007-2022.**

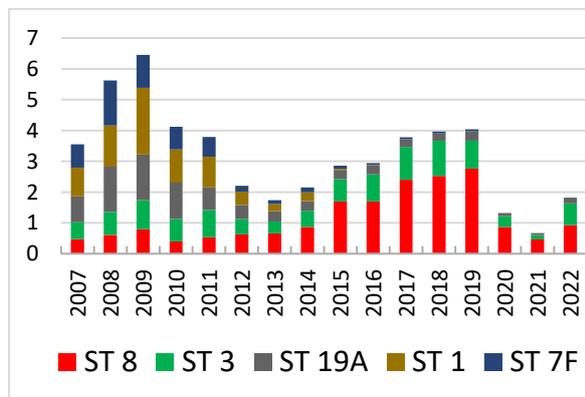
**5A. Todas las ENI.**



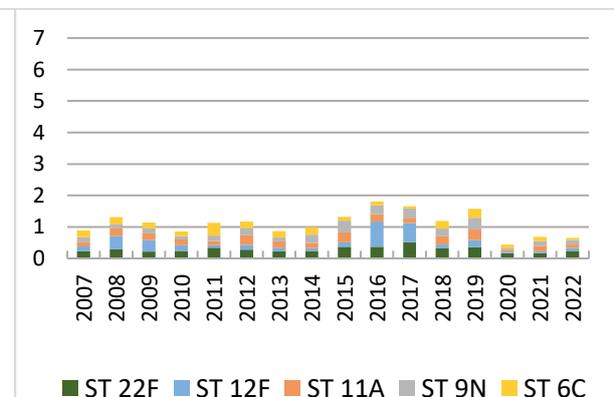
**5B. Diez ST más frecuentes, agrupados.**



**5C. Cinco ST más frecuentes.**



**5D. Resto de ST entre los diez más frecuentes.**



Los casos con serotipo conocido fueron 1.355 en menores de edad (85,8% de total de casos en ese grupo), 2.525 en 18 a 59 años (86,7%) y 3.411 en personas de 60 años o más (86,7%).

En los menores de edad se observa una distribución diferente de serotipos ya que el serotipo 5 (75 casos), el 23B y 24F (50 casos cada uno), el 15B (48 casos) y el 10A (45 casos) se sitúan entre los diez más frecuentes, desplazando al 22F, 12F, 11A, 9N y 6C. El serotipo 1 es el más frecuente en menores, pero su predominio se produjo en 2007-2011 y desde el año 2016 solamente se ha identificado 1 caso en este grupo de edad. Con el serotipo 19A, el segundo más frecuente en menores, ocurre algo similar ya que predominó en 2007-2010 y desde 2012 se detectan entre 0 y 4 casos anuales.

En personas de 18 a 59 años de edad el serotipo 8 es el predominante, con un máximo de 86 casos en 2019. Le sigue el serotipo 3, con máximos de 18-19 casos entre 2016 y 2018. El serotipo 4 (88 casos) y el 12B (74 casos), están entre los diez más frecuentes en este grupo de edad, en detrimento del 11A y del 6C.

En personas de 60 años o más, el serotipo más frecuente es el 8 (con un máximo de 89 casos en 2019), seguido del 3 (con un máximo de 52 casos en 2018), y a mayor distancia el 19A (más frecuente en 2007-2010). El serotipo 31 (103 casos) y el 15A (99 casos), están entre los diez más frecuentes en este grupo de edad, desplazando al 7F (0-1 casos desde 2017 en adelante) y al 1 (sin casos desde 2015 en adelante).

**Tabla 7. Serotipos de enfermedad neumocócica invasiva por grupos de edad. Comunidad de Madrid. Años 2007-2022.**

Serotipos	0 a 17 años	% 0 a 17 años	18 a 59 años	% 18 a 59 años	60 años o más	% 60 años o más	Total	% del total
8	66	4,9	627	24,8	504	14,8	1.197	16,4
3	83	6,1	196	7,8	446	13,1	725	9,9
19A	175	12,9	146	5,8	224	6,6	545	7,5
1	261	19,3	157	6,2	63	1,8	481	6,6
7F	79	5,8	171	6,8	98	2,9	348	4,8
22F	41	3,0	79	3,1	175	5,1	295	4,0
12F	30	2,2	106	4,2	101	3,0	237	3,3
11A	23	1,7	57	2,3	131	3,8	211	2,9
9N	17	1,3	87	3,4	106	3,1	210	2,9
6C	14	1,0	48	1,9	131	3,8	193	2,6
Total 10 ST	789	58,2	1.674	66,3	1.979	58,0	4.442	60,9
Resto ST	566	41,8	851	33,7	1.432	42,0	2.849	39,1
<b>Total ST conocido</b>	<b>1.355</b>	<b>100</b>	<b>2.525</b>	<b>100</b>	<b>3.411</b>	<b>100</b>	<b>7.291</b>	<b>100</b>

**Tabla 8. Diez serotipos (ST) de enfermedad neumocócica invasiva más frecuentes en cada subgrupo de edad. Comunidad de Madrid. Años 2007-2022.**

Menores de 2 años		2-4 años		5-17 años		18-59 años		60-79 años		80 años o más	
ST	Casos	ST	Casos	ST	Casos	ST	Casos	ST	Casos	ST	Casos
19A	118	1	112	1	133	8	627	8	333	3	190
24F	36	19A	42	8	32	3	196	3	256	8	171
3	34	3	39	5	20	7F	171	19A	127	19A	97
10A	33	7F	35	7F	15	1	157	22F	101	22F	74
7F	29	5	35	19A	15	19A	146	11A	76	6C	67
15B	29	23B	23	3	10	12F	106	12F	68	11A	55
22F	27	15B	16	11A	7	4	88	6C	64	31	52
33	23	24F	13	23B	7	9N	87	9N	59	15A	49
8	23	12F	11	6A	6	22F	79	7F	58	9N	47
5	20	22F	11	12F	6	12B	74	31	51	14	47

En menores de 2 años el serotipo más frecuente fue el 19A que tuvo su máximo en 2008 con 37 casos y desde 2013 hay 0-2 casos anuales. El serotipo 24F es el segundo más frecuente y tuvo su máximo en 2016 con 9 casos y desde 2018 hay 0-2 casos anuales. En los últimos cinco años predominan los serotipos 8 (12 casos), 10A (10 casos) y 33 (10 casos).

En el grupo de 2 a 4 años ha predominado el serotipo 1 que tuvo su máximo en 2009 con 29 casos y desde 2013 hay 0-2 casos anuales. El serotipo 19A es el segundo más frecuente y tuvo su máximo en 2009 con 13 casos y desde 2012 hay 0-2 casos anuales. En los últimos cinco años predominan los serotipos 3 (9 casos), 6 (6 casos) y 19A (5 casos).

En el grupo de 5 a 17 años el serotipo más frecuente fue el 1 que tuvo su máximo en 2009 con 40 casos y desde 2016 hay 0-1 casos anuales. El serotipo 8 es el segundo más frecuente y tuvo su máximo en 2020 con 5 casos. En los últimos cinco años predominan los serotipos 8 (16 casos), 11A (4 casos) y 3 (4 casos).

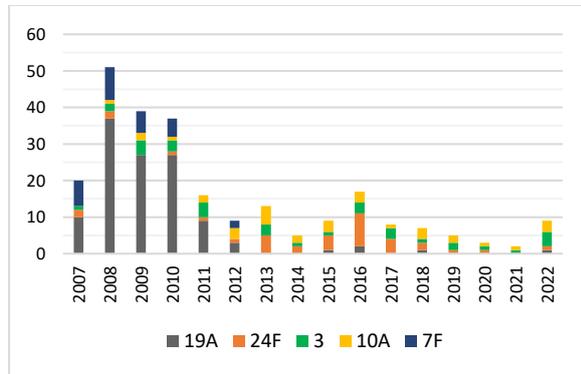
En el grupo de 18 a 59 años ha predominado el serotipo 8 que tuvo su máximo en 2019 con 86 casos. El serotipo 3 es el segundo más frecuente y tuvo su máximo en 2016 con 19 casos. En los últimos cinco años predominan los serotipos 8 (229 casos), 3 (58 casos) y 12B (38 casos).

En el grupo de 60 a 79 años el serotipo más frecuente fue el 8 que tuvo su máximo en 2019 con 59 casos. El serotipo 3 es el segundo más frecuente y tuvo su máximo en 2018 con 30 casos. En los últimos cinco años predominan los serotipos 8 (165 casos), 3 (85 casos) y 22F (31 casos).

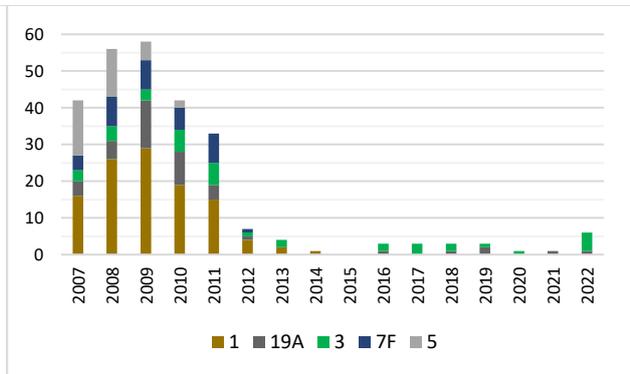
En el grupo de 80 años o más ha predominado el serotipo 3 que tuvo su máximo en 2007 con 24 casos. El serotipo 8 es el segundo más frecuente y tuvo su máximo en 2016 con 24 casos. En los últimos cinco años predominan los serotipos 8 (77 casos), 3 (51 casos) y 22F (21 casos).

**Figura 6 (A-F). Número de casos de los cinco serotipos más frecuentes de enfermedad neumocócica invasiva en cada grupo de edad. Comunidad de Madrid. Años 2007-2022.**

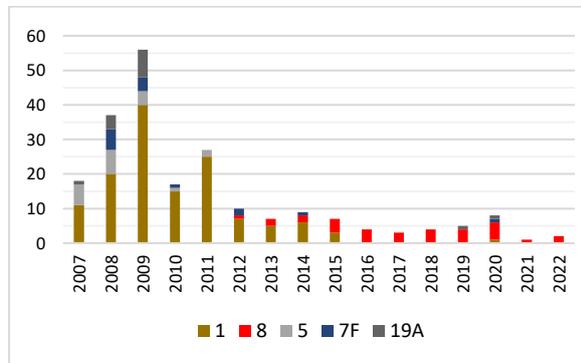
**A. Serotipos en menores de 2 años.**



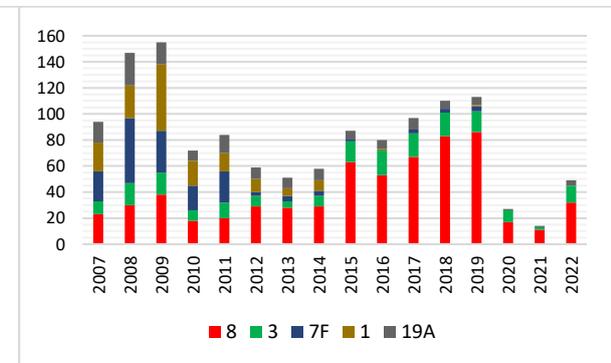
**B. Serotipos en 2-4 años**



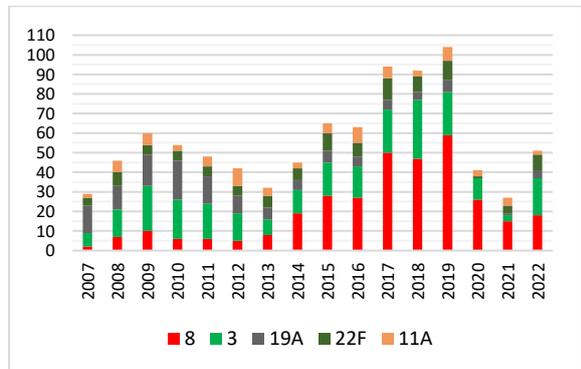
**C. Serotipos en 5-17 años.**



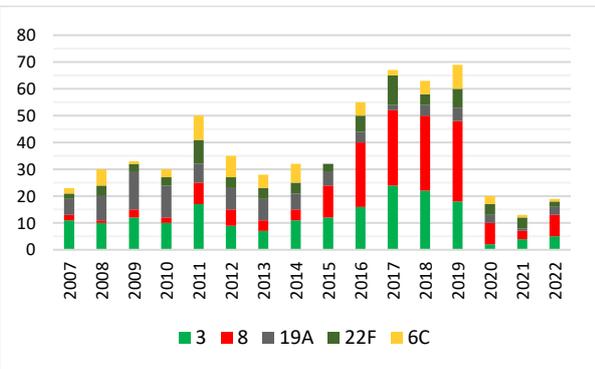
**D. Serotipos en 18-59 años**



**E. Serotipos en 60-79 años.**



**F. Serotipos en 80 años o más**



**4. Formas de presentación clínica y evolución (secuelas y letalidad)**

En el 52,4% de los casos (4.412) la forma clínica fue una neumonía bacteriémica y en el 17,2% (1.447) hubo una sepsis (en 1.132 sepsis no especificada, en 245 casos asociada a meningitis y en 70 con neumonía). Otras formas de presentación menos frecuentes fueron bacteriemia sin foco 15,0% (1.262 casos), meningitis 6,7% (562 casos), empiema 2,6%, (216 casos), peritonitis 0,9% (79 casos), artritis 0,7% (59 casos) y otras 2,7% (226 casos). En 164 casos (1,9%) no consta la forma de presentación clínica.

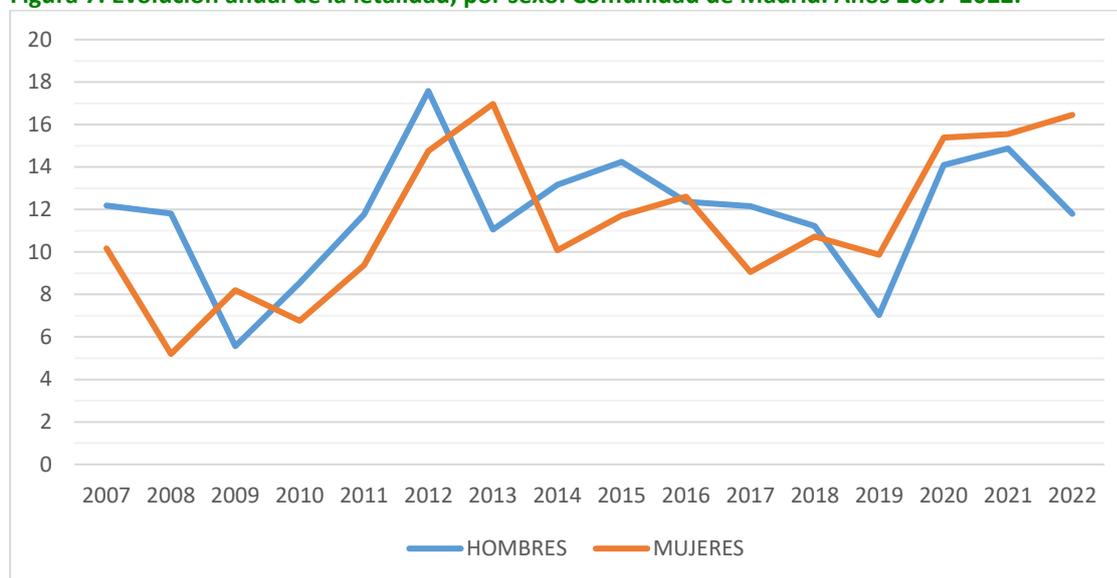
De los 8.427 casos hubo 928 fallecidos (letalidad promedio de 11,0%) oscilando entre el 6,7% en 2009 y el 16,4% en 2012 (Figura 7). Otros 213 pacientes (2,5%) presentaron secuelas (Tabla 3).



Fallecieron por ENI 547 hombres y 381 mujeres (razón de casos hombre/mujer de 1,4). La letalidad en hombres fue de 11,3% y en mujeres de 10,6%. En hombres la letalidad más alta se produjo en 2012 (17,6%) y ya no volvió a alcanzarse el 15%. En mujeres el máximo correspondió al año 2013 (17,0%), superándose también el 15% en los tres últimos años del periodo de estudio (Figura 7).

El promedio de edad de los fallecidos fue de 68,2 años en hombres y de 73,8 años en mujeres.

**Figura 7. Evolución anual de la letalidad, por sexo. Comunidad de Madrid. Años 2007-2022.**



La letalidad más elevada (27,9%). correspondió a los casos con sepsis (403 fallecidos de 1447 casos). Los casos con meningitis y sepsis presentaron la frecuencia más alta de secuelas.

Las bacteriemias sin foco fueron más frecuentes en menores de edad, mientras que las sepsis fueron menos frecuentes en este grupo.

La letalidad en menores de edad fue de 1,5%, entre las personas de 18 a 59 años fue de 7,3% y entre las de 80 años o más fue de 17,6%.

La frecuencia de casos con secuelas en menores de edad fue de 4,8%, entre las personas de 18 a 59 años fue de 2,4% y entre las de 80 años o más fue de 1,7%.

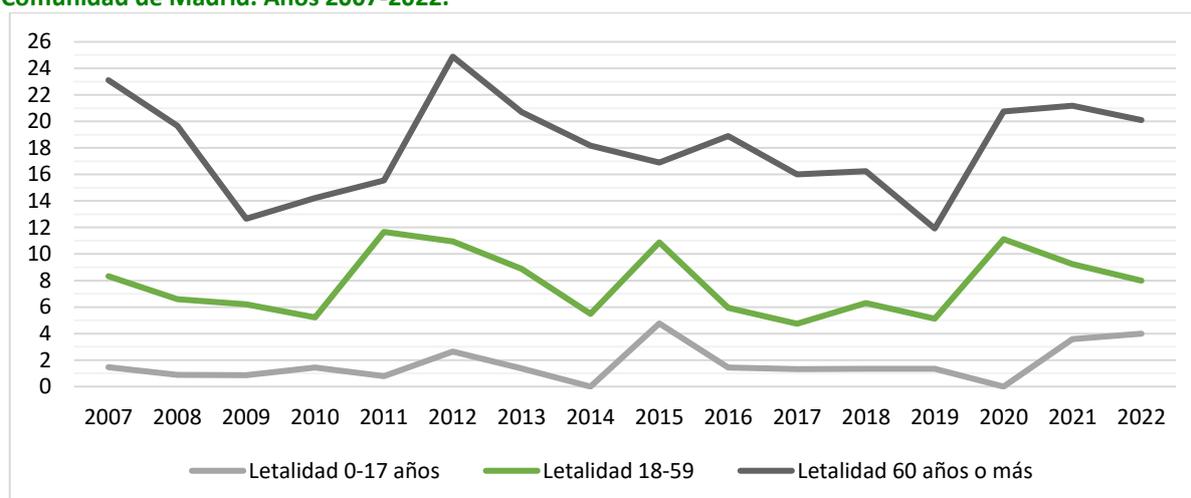
La letalidad y las secuelas fueron más elevadas en los casos con sepsis, con letalidad más alta en personas de 80 años o más y un porcentaje de casos con secuelas más elevado en menores con esta presentación clínica. El porcentaje de casos con secuelas entre los casos en menores con meningitis también superó el 10%.

**Tabla 9. Formas de presentación clínica de enfermedad neumocócica invasiva, secuelas y letalidad según grupos de edad. Comunidad de Madrid. Años 2007-2022.**

Forma de presentación clínica	Casos	Porcentaje	Fallecimiento	Letalidad	Secuelas	% con secuelas
<b>Neumonía con bacteriemia</b>	<b>4.412</b>	<b>52,4</b>	<b>323</b>	<b>7,3</b>	<b>64</b>	<b>1,5</b>
Menores de edad	691	43,7	1	0,1	29	4,2
De 18 a 59 años	1.599	54,9	61	3,8	21	1,3
De 60 años o más	2.122	53,9	261	12,3	14	0,7
<b>Sepsis</b>	<b>1.447</b>	<b>17,2</b>	<b>403</b>	<b>27,9</b>	<b>66</b>	<b>4,6</b>
Menores de edad	142	9,0	16	11,3	20	14,1
De 18 a 59 años	496	17,0	101	20,4	19	3,8
De 60 años o más	809	20,6	286	35,4	27	3,3
<b>Bacteriemia sin foco</b>	<b>1.262</b>	<b>15</b>	<b>100</b>	<b>7,9</b>	<b>4</b>	<b>0,3</b>
Menores de edad	371	23,5	1	0,3	0	0
De 18 a 59 años	344	11,8	15	4,4	1	0,3
De 60 años o más	547	13,9	84	15,4	3	0,5
<b>Meningitis</b>	<b>562</b>	<b>6,7</b>	<b>49</b>	<b>8,7</b>	<b>53</b>	<b>9,4</b>
Menores de edad	127	8	5	3,9	16	12,6
De 18 a 59 años	222	7,6	19	8,6	20	9
De 60 años o más	213	5,4	25	11,7	17	8
<b>Peritonitis</b>	<b>79</b>	<b>0,9</b>	<b>18</b>	<b>22,8</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
Menores de edad	13	0,8	0	0	0	0
De 18 a 59 años	41	1,4	10	24,4	0	0
De 60 años o más	25	0,6	8	32	0	0
<b>Otras formas clínicas</b>	<b>501</b>	<b>5,9</b>	<b>28</b>	<b>5,6</b>	<b>26</b>	<b>4,5</b>
Menores de edad	205	13,0	0	0	11	5,0
De 18 a 59 años	139	4,8	5	3,6	8	4,4
De 60 años o más	157	4,0	23	14,6	7	3,8
<b>Desconocida</b>	<b>164</b>	<b>1,9</b>	<b>7</b>	<b>4,3</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
Menores de edad	31	2,0	0	0,0	0	0
De 18 a 59 años	71	2,4	3	4,2	0	0
De 60 años o más	62	1,6	4	6,5	0	0
<b>Total</b>	<b>8.427</b>	<b>100</b>	<b>928</b>	<b>11</b>	<b>213</b>	<b>2,5</b>
Menores de edad	<b>1.580</b>	<b>100</b>	<b>23</b>	<b>1,5</b>	<b>76</b>	<b>4,8</b>
De 18 a 59 años	<b>2.912</b>	<b>100</b>	<b>214</b>	<b>7,3</b>	<b>69</b>	<b>2,4</b>
De 60 años o más	<b>3.935</b>	<b>100</b>	<b>691</b>	<b>17,6</b>	<b>68</b>	<b>1,7</b>

La letalidad en el grupo de 0 a 17 años fue de 1,3% en hombres y de 1,6% en mujeres. Disgregando este grupo de edad, la letalidad del grupo de 0 a 1 año se mantiene constante por debajo del 5% durante todo el periodo, sin embargo, en los grupos de 2 a 4 años y de 5 a 17 años se observa un pico de letalidad del 10% en 2015 y del 50% en 2021 respectivamente. En el grupo de 18 a 59 años fue de 8,4% en hombres y de 5,7% en mujeres. Entre las personas de 60 años o más la letalidad fue de 18,0% en hombres y de 17,0% en mujeres.

**Figura 8. Letalidad de enfermedad neumocócica invasiva por grupo de edad y año epidemiológico. Comunidad de Madrid. Años 2007-2022.**



Considerando los fallecidos con serotipo conocido, se identificaron hasta 57 serotipos distintos. El serotipo con más fallecimientos fue el 3 (125 defunciones), seguido por el 8 (83 defunciones) y el 19A (60 defunciones). En 103 fallecimientos no se dispuso de información del serotipo causante (Tabla 10).

Entre los diez serotipos más prevalentes la letalidad más elevada correspondió al 11A (211 casos y 49 fallecimientos; letalidad 23,2%), seguido por el 3 (725 casos, 125 fallecimientos; letalidad 17,2%), el 6C (193 casos, 31 fallecimientos; letalidad 16,1%) y el 9N (210 casos, 32 fallecimientos; letalidad 15,2%). Los serotipos de menor letalidad fueron el 1 (481 casos, 4 fallecimientos; letalidad 0,8%) y el 7F (348 casos, 16 fallecimientos; letalidad 4,6%), con el resto de los diez serotipos (12F, 19A, 22F y 8) con letalidad entre el 5% y el 13%.

De los 825 fallecidos con serotipo identificado, en 339 casos se trataba de un serotipo incluido en la VNC15 y en 486 no estaba incluido. Del mismo modo, el serotipo causante estaba incluido en 509 casos en la VNC20 y no lo estaba en 316. De estos 316 últimos casos, el serotipo 31 (35 defunciones), el 9N (32 defunciones) y el 6C (31 defunciones) son los más frecuentes.

Se identificaron secuelas en 213 casos y éstas fueron muy variadas, incluyendo crisis epilépticas, deterioro cognitivo, tetraparesia e hipoacusia. Los serotipos con mayor número de casos asociados a secuelas fueron el 3 (22 casos), el 1 (21 casos), el 8 (19 casos) y el 19A (16 casos). En 44 casos con secuelas el serotipo causante no estaba incluido en la VNC20 y en otros 45 no se pudo identificar el serotipo.

Potencialmente, 124 casos con secuelas se hubieran podido evitar con una vacunación universal utilizando VNC20 (57 en menores, 39 en adultos de 18 a 59 años y 28 en personas de 60 y más años).

Considerando los casos del año 2022, 203 casos, 23 fallecimientos y 8 casos con secuelas hubieran sido potencialmente prevenibles con VNC20.

**Tabla 10. Casos, defunciones y secuelas por enfermedad neumocócica invasiva según grupos de edad y grupos de serotipos contenidos en las vacunas conjugadas VNC15 y VNC20. Comunidad de Madrid. Años 2007-2022.**

Grupo de serotipos	Casos	Fallecidos	Secuelas
<b>STVNC15</b>	<b>3.190</b>	<b>339</b>	<b>87</b>
Menores de edad	788	7	49
De 18 a 59 años	1.060	78	23
De 60 años o más	1.342	254	15
<b>STVNC15No</b>	<b>4.101</b>	<b>486</b>	<b>81</b>
Menores de edad	567	12	18
De 18 a 59 años	1.465	106	29
De 60 años o más	2.069	368	34
<b>STVNC20</b>	<b>5.108</b>	<b>509</b>	<b>124</b>
Menores de edad	1.000	9	57
De 18 a 59 años	1.907	122	39
De 60 años o más	2.201	378	28
<b>STVNC20No</b>	<b>2.183</b>	<b>316</b>	<b>44</b>
Menores de edad	355	10	10
De 18 a 59 años	618	62	13
De 60 años o más	1.210	244	21
<b>Total con serotipo conocido</b>	<b>7.291</b>	<b>825</b>	<b>168</b>
Menores de edad	1.355	19	67
De 18 a 59 años	2.525	184	52
De 60 años o más	3.411	622	49
<b>Total con serotipo no conocido</b>	<b>1.136</b>	<b>103</b>	<b>45</b>
Menores de edad	225	4	9
De 18 a 59 años	387	30	17
De 60 años o más	524	69	19
<b>Total</b>	<b>8.427</b>	<b>928</b>	<b>213</b>
Menores de edad	<b>1.580</b>	<b>23</b>	<b>76</b>
De 18 a 59 años	<b>2.912</b>	<b>214</b>	<b>69</b>
De 60 años o más	<b>3.935</b>	<b>691</b>	<b>68</b>

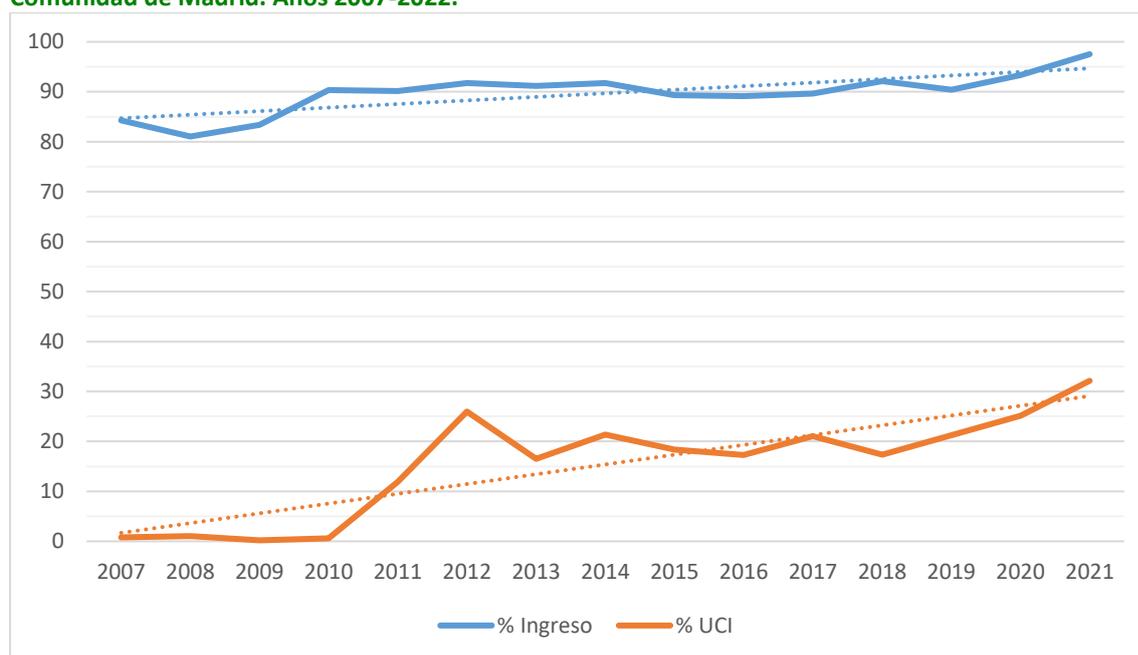
STVNC15: serotipo incluido en vacuna conjugada 15. STVNC15No: serotipo no incluido en vacuna conjugada 15.  
STVNC20: serotipo incluido en vacuna conjugada 20. STVNC20No: serotipo no incluido en vacuna conjugada 20.

Hay 2.183 casos que no hubieran podido ser prevenidos con la VNC20 ya que están asociados a 61 serotipos distintos que no están contenidos en ella. Los tres más frecuentes son el 9N (210 casos), el 6C (193 casos) y el 15A (164 casos).

## 5. Hospitalización

De los 8.427 casos de ENI en 7.469 (88,6%) consta el ingreso hospitalario. En todos los años de estudio la hospitalización se situó por encima del 80% y la tendencia es ligeramente creciente. En 1.088 de los 7.469 casos hospitalizados consta además el ingreso en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), lo que supone el 12,9% del total de casos ENI, con una tendencia claramente ascendente (Figura 9).

**Figura 9. Porcentaje anual de hospitalización y de estancia en UCI por enfermedad neumocócica invasiva. Comunidad de Madrid. Años 2007-2022.**



El porcentaje de casos de ENI hospitalizados fue más alto en personas de 80 años o más y más bajo en menores de 2 años. El porcentaje de estancia en UCI fue más alto en personas de 60 a 79 años de edad y más bajo en personas de 80 años o más (Tabla 11).

**Tabla 11. Porcentaje de casos de enfermedad neumocócica invasiva hospitalizados y en UCI por grupo de edad. Comunidad de Madrid. Años 2007-2022.**

	Casos	Hospitalizados	UCI	% Hospitalizados	% UCI
0-1 años	691	557	79	80,6	11,4
2-4 años	525	451	54	85,9	10,3
5-17 años	364	309	40	84,9	11,0
18-59 años	2.912	2.507	458	86,1	15,7
60-79 años	2.357	2.174	404	92,2	17,1
80 años o más	1.578	1.471	53	93,2	3,4
<b>Total</b>	<b>8.427</b>	<b>7.469</b>	<b>1.088</b>	<b>88,6</b>	<b>12,9</b>

Consta hospitalización en 1.430 (98,8%) y estancia en UCI en 484 (33,4%) de los 1.447 casos de sepsis como forma de presentación clínica.

## 6. Antecedentes patológicos

De los 8.427 casos de ENI, 4.704 (55,8%) presentaban antecedentes patológicos de interés, siendo las inmunodeficiencias, las patologías respiratorias y las cardíacas las más frecuentes. La patología cardíaca, tumoral y hepática se asoció a letalidades superiores al 20%. (Tabla 12).

**Tabla 12. Principal antecedente patológico de los casos de enfermedad neumocócica invasiva y letalidad. Comunidad de Madrid. Años 2007-2022.**

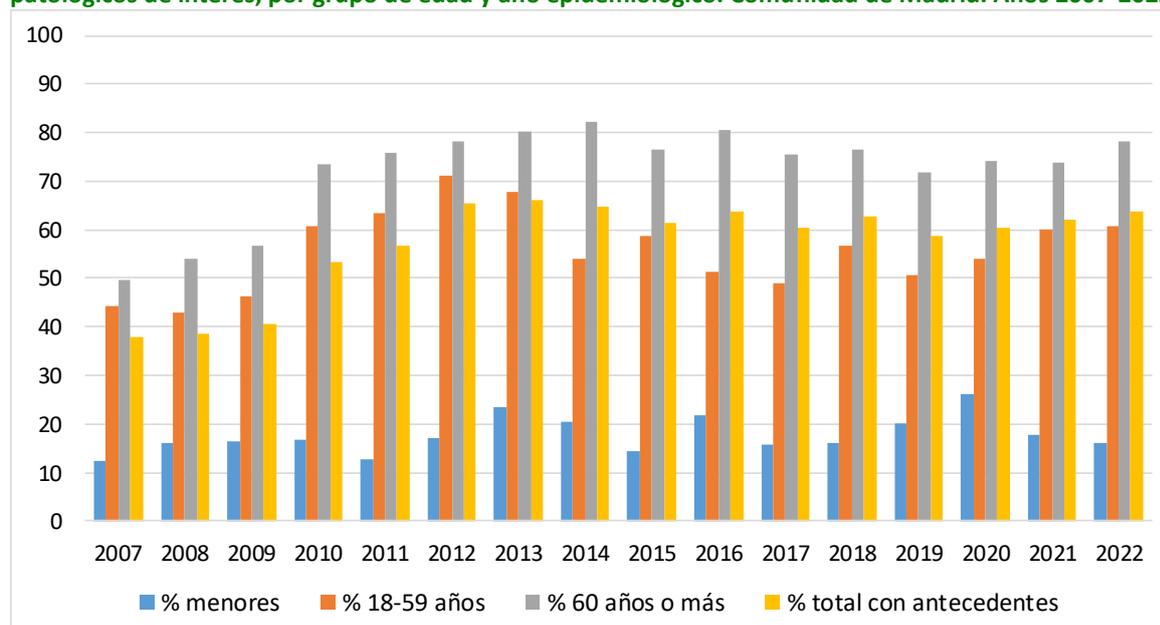
Antecedentes patológicos	Casos	Porcentaje	Fallecimiento	Letalidad
Inmunodeficiencia	1.056	12,5	177	16,8
Patología respiratoria	937	11,1	118	12,6
Patología cardíaca	711	8,4	142	20,0
Patología tumoral	404	4,8	87	21,5
Patología hepática	368	4,4	77	20,9
Patología renal	194	2,3	37	19,1
Diabetes mellitus	142	1,7	16	11,3
Patología craneal	99	1,2	12	12,1
Otros	793	9,4	85	10,7
No constan antecedentes	3.723	44,2	177	4,8
<b>Total</b>	<b>8.427</b>	<b>100</b>	<b>928</b>	<b>11,0</b>

En los 1.580 casos en menores de edad, 266 (16,8%) presentaban comorbilidades específicas, incluyendo 52 casos con patología respiratoria, 44 con inmunodeficiencia, 25 con patología cardíaca, 11 prematuros y 9 con síndrome de Down. De los 23 fallecidos, 8 presentaban patologías previas.

Entre las 2.912 personas de 18 a 59 años de edad, 1.567 (53,8%) tenían patologías previas, incluyendo 537 casos con inmunodeficiencia, 207 con patología hepática, 175 con patología respiratoria, 84 con tumores y 62 con patología cardíaca. De los 214 fallecidos, 174 (81,3%) presentaban antecedentes patológicos y de ellos 72 presentaban inmunodeficiencia, 39 patología hepática y 15 patología tumoral.

En 2.871 (73,0%) de los 3.935 casos de ENI en personas de 60 años o más se observaron antecedentes patológicos, incluyendo 710 con patología respiratoria, 624 con patología cardíaca y 475 con inmunodeficiencia. De los 691 fallecidos, 565 (81,8%) presentaban antecedentes patológicos y de ellos 136 tenían patología cardíaca, 105 patología respiratoria y 103 una inmunodeficiencia.

Desde el año 2012 el porcentaje de casos de ENI en el que consta un antecedente patológico de interés está entre el 58% y el 66%, con porcentajes más altos en los grupos de edad superiores (Figura 10).

**Figura 10. Porcentaje de casos de enfermedad neumocócica invasiva en los que constan antecedentes patológicos de interés, por grupo de edad y año epidemiológico. Comunidad de Madrid. Años 2007-2022.**

El análisis de los serotipos causantes de ENI entre los casos con antecedentes patológicos no muestra diferencias respecto al conjunto de casos de ENI. De los 4.704 casos con antecedentes de interés se conoce el serotipo en el 86,4% (4.062 casos) frente al 86,5% del total de casos de ENI.

Entre los casos con antecedentes patológicos y serotipo conocido, el 57,9% (2.353 casos) estaban asociados a los diez serotipos más frecuentes, frente al 60,9% en el conjunto de casos de ENI.

El serotipo 8 con 691 casos supone el 14,6% de los 4.704 casos con antecedentes patológicos de interés, frente a un 16,4% en el total de casos de ENI.

## 7. Estado vacunal

De los 8.427 casos de ENI, en 3.659 (43,4%) constaba una vacunación antineumocócica previa.

### 7.1 Casos en no vacunados

En 4.768 casos de ENI (56,6%) no consta una vacunación antineumocócica previa. El porcentaje de casos sin vacuna previa es más elevado entre personas de 18-59 años (91,1%) y en este grupo de edad fue de 85,5% entre personas con antecedentes de riesgo y de 97,5% en personas para las que no constan antecedentes de riesgo. En menores de edad el 28,2% no tenían antecedente de vacuna previa y este porcentaje fue del 56,6% en personas de 60 años o más.

Los porcentajes de personas sin antecedente de vacunación fueron más elevados en los cuatro primeros años del estudio. En los cuatro últimos años el porcentaje total sin vacunación previa fue de 55,4% y el porcentaje en personas de 18 a 59 años con antecedentes de riesgo fue de 80,6% (Tabla 13 y Figura 11).

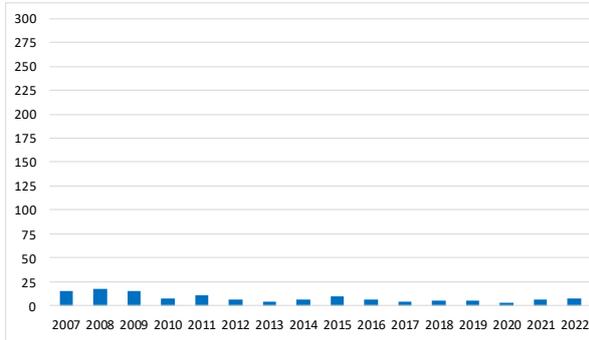
Entre los 445 menores de edad sin antecedente vacunal se incluyen 55 casos que presentaron síntomas de la enfermedad en sus primeros 2 meses de vida (es decir, antes del inicio de la pauta de vacunación establecida por calendario de vacunación) y otros 54 casos nacidos fuera de España, para los que no constaban sus datos en el Registro de vacunación de la Comunidad de Madrid).

**Tabla 13. Porcentaje de casos de enfermedad neumocócica invasiva según la presencia o no de vacunación previa, por grupo de edad y periodo. Comunidad de Madrid. Años 2007-2022.**

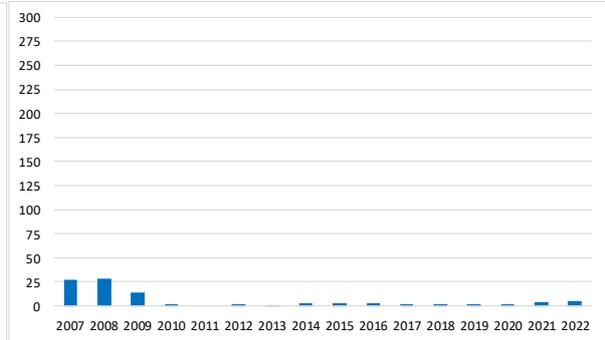
	Con vacuna previa	% con vacuna previa	Sin vacuna previa	% sin vacuna previa	Total
<b>0-17 años</b>	<b>1.135</b>	<b>71,8</b>	<b>445</b>	<b>28,2</b>	<b>1.580</b>
2007-2010	474	64,5	261	35,5	735
2011-2014	268	77,2	79	22,8	347
2015-2018	241	79,5	62	20,5	303
2019-2022	152	77,9	43	22,1	195
<b>18-59 años</b>	<b>260</b>	<b>8,9</b>	<b>2.652</b>	<b>91,1</b>	<b>2.912</b>
2007-2010	49	5,0	925	95,0	974
2011-2014	67	11,2	529	88,8	596
2015-2018	83	9,9	752	90,1	835
2019-2022	61	12,0	446	88,0	507
<b>60 años o más</b>	<b>2.264</b>	<b>57,5</b>	<b>1.671</b>	<b>42,5</b>	<b>3.935</b>
2007-2010	428	49,8	431	50,2	859
2011-2014	551	59,9	369	40,1	920
2015-2018	823	61,2	522	38,8	1.345
2019-2022	462	57,0	349	43,0	811
<b>Total</b>	<b>3.659</b>	<b>43,4</b>	<b>4.768</b>	<b>56,6</b>	<b>8.427</b>
2007-2010	951	37,0	1.617	63,0	2.568
2011-2014	886	47,6	977	52,4	1.863
2015-2018	1.147	46,2	1.336	53,8	2.483
2019-2022	675	44,6	838	55,4	1.513

**Figura 11 A-F. Casos de enfermedad neumocócica invasiva en personas sin antecedente vacunal previo, por grupo de edad. Comunidad de Madrid. Años 2007-2022.**

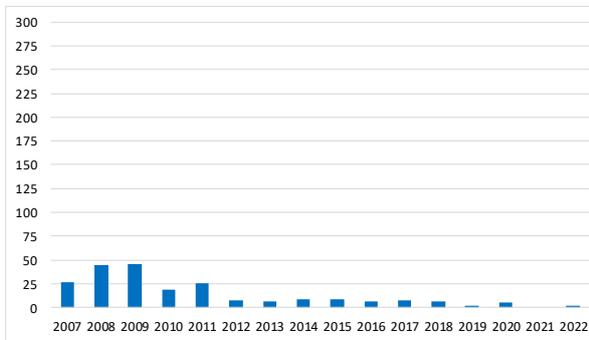
**A. 0-1 años.**



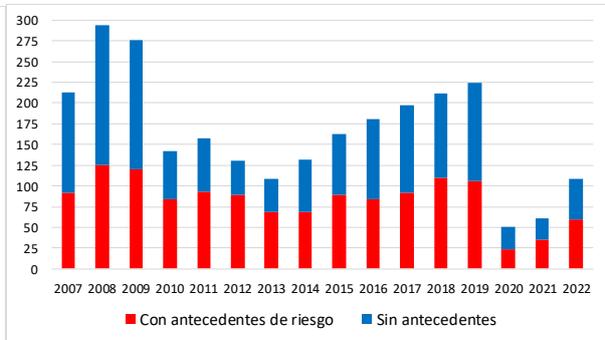
**B. 2-4 años**



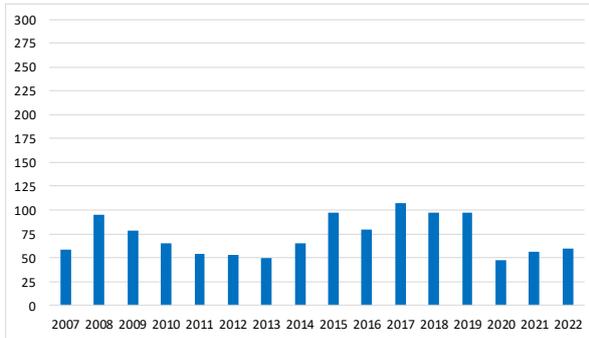
**C. 5-17 años**



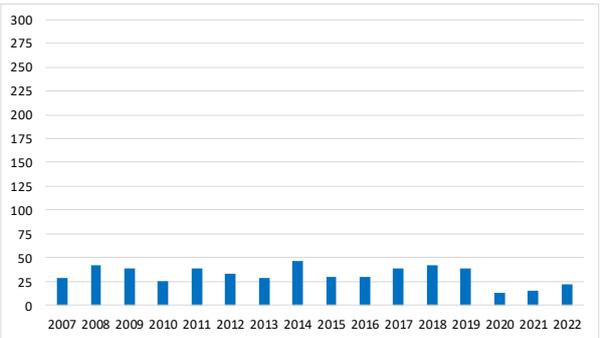
**D. 18-59 años.**



**E. 60-79 años.**



**F. 80 años o más.**



## 7.2 Fracción atribuible de la enfermedad potencialmente evitable

La fracción atribuible o proporción en la que se reduciría la enfermedad si se eliminaran los casos producidos por serotipos contenidos en las vacunas VNC13, VNC15 y VNC20, según grupos de edad se presenta en la Tabla 14 y Figura 12.

Considerando las vacunas conjugadas comercializadas con mayor número de serotipos, de una forma teórica, en menores de edad y en los últimos cuatro años, se hubieran podido evitar 36 casos con la VNC13, 45 con la VNC15 y 93 con la VNC20. En personas de 18 a 59 años se hubieran podido evitar, potencialmente, 99 casos con la VNC13, 114 con la VNC15 y 295 con la VNC20, todo ello en los últimos 4 años. Del mismo modo, en personas de 60 años o más, se podrían haber evitado 153 casos con la VNC13, 195 con la VNC15 y 439 con la VNC20.

**Tabla 14. Fracción evitable de casos de enfermedad neumocócica invasiva según tipo de vacuna conjugada, por grupo de edad y periodo. Comunidad de Madrid. Años 2007-2022.**

	Casos ENI*	VNC13	Fracción atribuible VNC13	VNC15	Fracción atribuible VNC15	VNC20	Fracción atribuible VNC20
<b>0-17 años</b>	<b>1.355</b>	<b>739</b>	<b>54,5</b>	<b>788</b>	<b>58,2</b>	<b>1.000</b>	<b>73,8</b>
2007-2010	657	539	82,0	546	83,1	583	88,7
2011-2014	287	131	45,6	146	50,9	198	69,0
2015-2018	253	33	13,0	51	20,2	126	49,8
2019-2022	158	36	22,8	45	28,5	93	58,9
<b>18-59 años</b>	<b>2.525</b>	<b>979</b>	<b>38,8</b>	<b>1.060</b>	<b>42,0</b>	<b>1.907</b>	<b>75,5</b>
2007-2010	867	526	60,7	549	63,3	724	83,5
2011-2014	489	203	41,5	218	44,6	367	75,1
2015-2018	736	151	20,5	179	24,3	521	70,8
2019-2022	433	99	22,9	114	26,3	295	68,1
<b>60 años o más</b>	<b>3.411</b>	<b>1.161</b>	<b>34,0</b>	<b>1.342</b>	<b>39,3</b>	<b>2.201</b>	<b>64,5</b>
2007-2010	786	468	59,5	502	63,9	604	76,8
2011-2014	722	255	35,3	298	41,3	434	60,1
2015-2018	1.192	285	23,9	347	29,1	724	60,7
2019-2022	711	153	21,5	195	27,4	439	61,7
<b>Total</b>	<b>7.291</b>	<b>2.879</b>	<b>39,5</b>	<b>3.190</b>	<b>43,8</b>	<b>5.108</b>	<b>70,1</b>
2007-2010	2.310	1533	66,4	1.597	69,1	1.911	82,7
2011-2014	1.498	589	39,3	662	44,2	999	66,7
2015-2018	2.181	469	21,5	577	26,5	1.371	62,9
2019-2022	1.302	288	22,1	354	27,2	827	63,5

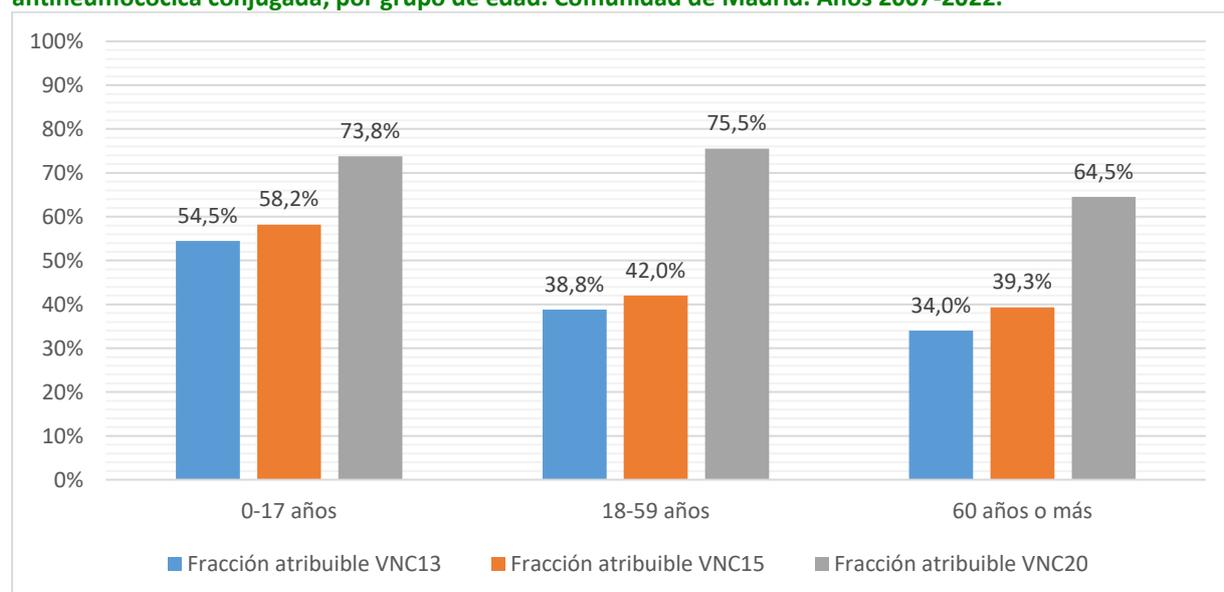
\* Con serotipo conocido.

Respecto a la mortalidad, también de una forma teórica, en menores de edad y en los últimos cuatro años, se hubiera podido evitar 1 defunción con la VNC13 y con la VNC15 y 2 con la VNC20. En personas de 18 a 59 años se hubieran podido evitar, potencialmente, 6 muertes con la VNC13, 8 con la VNC15 y 17 con la VNC20, todo ello en los últimos 4 años. Del mismo modo, en personas de 60 años o más, se podrían haber evitado 34 defunciones con la VNC13, 37 con la VNC15 y 69 con la VNC20 (Tabla 15 y Figura 13).

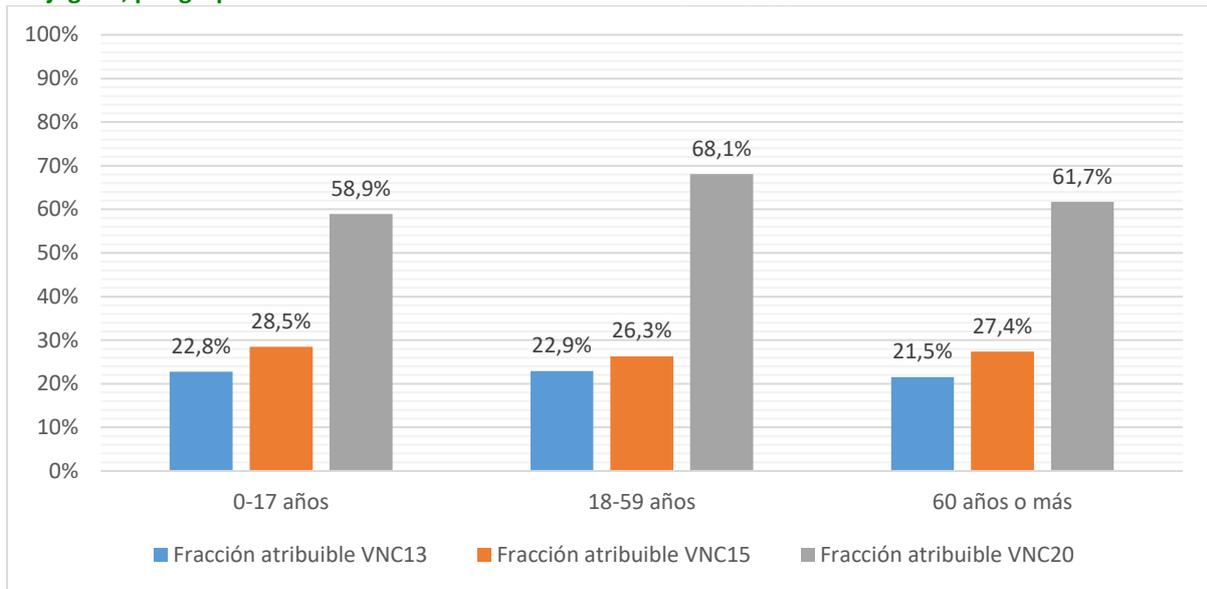
**Tabla 15. Fracción evitable de defunciones por enfermedad neumocócica invasiva según tipo de vacuna conjugada, por grupo de edad y periodo. Comunidad de Madrid. Años 2007-2022.**

	Defunciones ENI *	VNC13	Fracción atribuible VNC13	VNC15	Fracción atribuible VNC15	VNC20	Fracción atribuible VNC20
<b>0-17 años</b>	<b>19</b>	<b>6</b>	<b>31,6</b>	<b>7</b>	<b>36,8</b>	<b>9</b>	<b>47,4</b>
2007-2010	7	3	42,9	3	42,9	3	42,9
2011-2014	4	2	50,0	2	50,0	3	75,0
2015-2018	4	0	0,0	1	25,0	1	25,0
2019-2022	4	1	25,0	1	25,0	2	50,0
<b>18-59 años</b>	<b>184</b>	<b>69</b>	<b>37,5</b>	<b>78</b>	<b>42,4</b>	<b>122</b>	<b>66,3</b>
2007-2010	55	30	54,5	32	58,2	44	80,0
2011-2014	48	21	43,8	23	47,9	32	66,7
2015-2018	51	12	23,5	15	29,4	29	56,9
2019-2022	30	6	20,0	8	26,7	17	56,7
<b>60 años o más</b>	<b>622</b>	<b>227</b>	<b>36,5</b>	<b>254</b>	<b>40,8</b>	<b>378</b>	<b>60,8</b>
2007-2010	137	78	56,9	83	60,6	98	71,5
2011-2014	160	56	35,0	64	40,0	92	57,5
2015-2018	206	59	28,6	70	34,0	119	57,8
2019-2022	119	34	28,6	37	31,1	69	58,0
<b>Total</b>	<b>825</b>	<b>302</b>	<b>36,6</b>	<b>339</b>	<b>41,1</b>	<b>509</b>	<b>61,7</b>
2007-2010	199	111	55,8	118	59,3	145	72,9
2011-2014	212	79	37,3	89	42,0	127	59,9
2015-2018	261	71	27,2	86	33,0	149	57,1
2019-2022	153	41	26,8	46	30,1	88	57,5

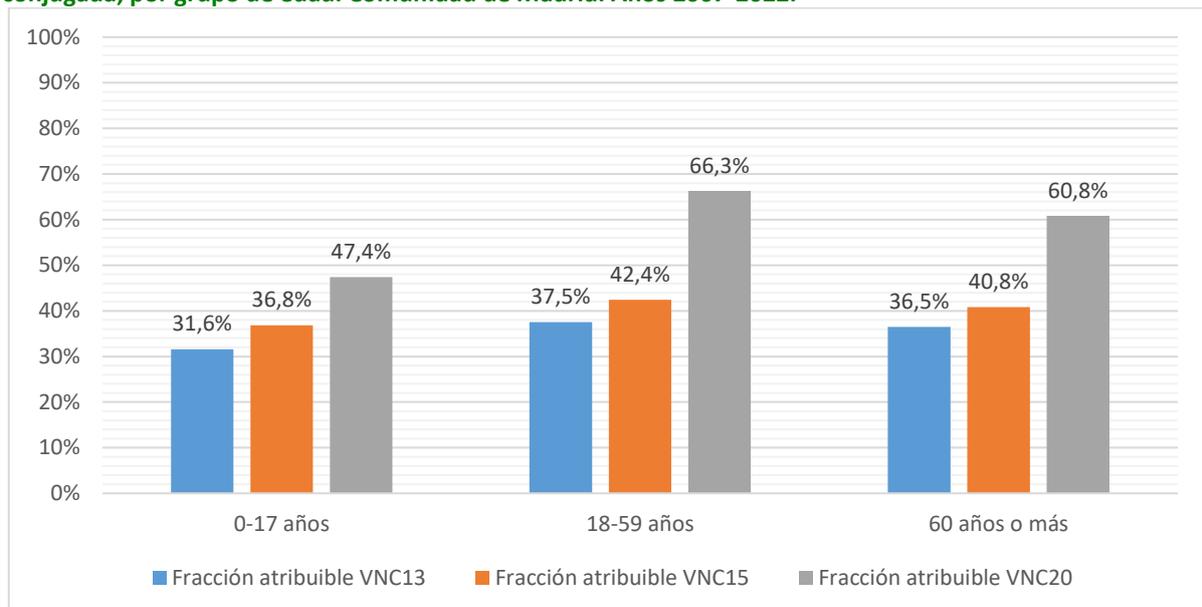
\* Con serotipo conocido.

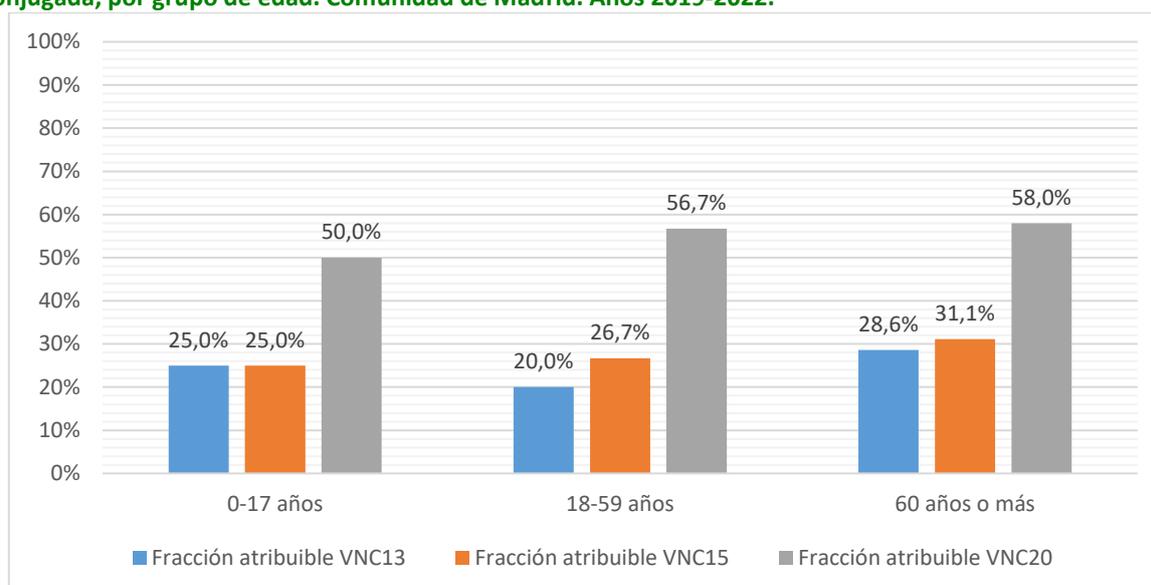
**Figura 12 A. Fracción de enfermedad atribuible a serotipos contenidos según tipo de vacuna antineumocócica conjugada, por grupo de edad. Comunidad de Madrid. Años 2007-2022.**

**Figura 12B. Fracción de enfermedad atribuible a serotipos contenidos según tipo de vacuna antineumocócica conjugada, por grupo de edad. Comunidad de Madrid. Años 2019-2022.**



**Figura 13A. Fracción de defunciones atribuible a serotipos contenidos según tipo de vacuna antineumocócica conjugada, por grupo de edad. Comunidad de Madrid. Años 2007-2022.**



**Figura 13B. Fracción de defunciones atribuible a serotipos contenidos según tipo de vacuna antineumocócica conjugada, por grupo de edad. Comunidad de Madrid. Años 2019-2022.**

## 8. Tipo de muestra biológica y técnica diagnóstica

Se dispone de información de la muestra biológica utilizada para el diagnóstico en el 99,2% de los casos de ENI y el tipo de muestra se presenta en la tabla 16.

**Tabla 16. Muestra biológica utilizada para el diagnóstico de los casos de enfermedad neumocócica invasiva. Comunidad de Madrid. Años 2007-2022.**

Tipo de muestra	Casos	Porcentaje
Sangre	7061	83,8
Líquido pleural	416	4,9
LCR	405	4,8
LCR y sangre	228	2,7
Líquido peritoneal	53	0,6
Líquido articular	46	0,5
Otras*	154	1,8
Sin identificar	64	0,8
<b>Total</b>	<b>8.427</b>	<b>100</b>

\* Otras: punciones de abscesos, exudados, biopsias o combinaciones.

La técnica diagnóstica empleada se conoce en 8.283 casos (98,3%). El aislamiento de neumococo fue la más frecuente con 7.851 casos (93,2%), seguido por la PCR con 226 casos (2,7%) y la detección de antígeno con 197 casos (2,3%). En 4 casos se utilizaron combinaciones de dos pruebas diagnósticas y en los 5 restantes otras pruebas diagnósticas no especificadas. En 144 casos (1,7%) se desconoce la técnica diagnóstica utilizada.

## 9. Resistencia antibiótica

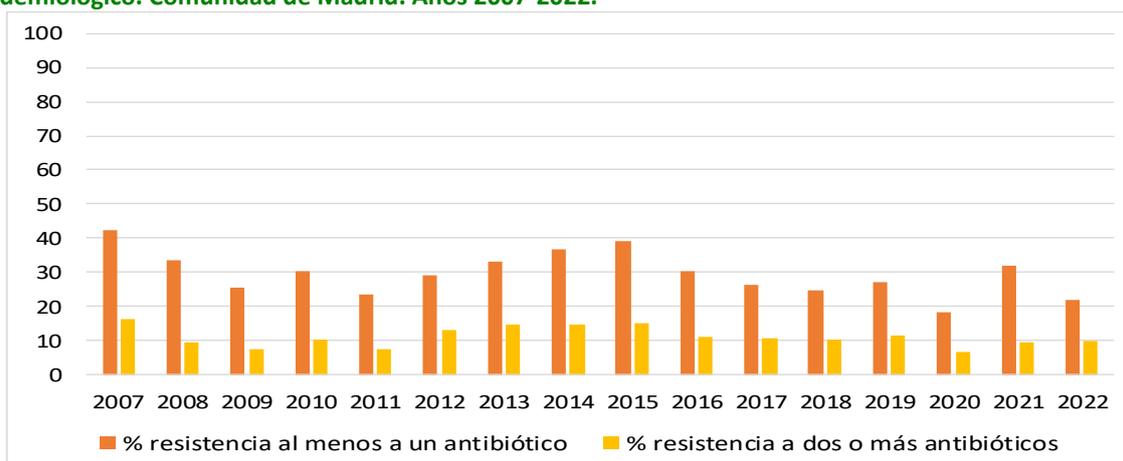
En 7.352 (87,2%) de los 8.427 casos consta la realización del estudio de sensibilidad, con porcentajes superiores al 90% en la mayor parte de los años. Los porcentajes más bajos corresponden al año 2007, en el que se instauró la vigilancia epidemiológica de la ENI con el 65,1% y el año 2017 con el 71,3% (Figura 14).

**Figura 14. Porcentaje de casos de enfermedad neumocócica invasiva con prueba de sensibilidad antibiótica realizada, por año epidemiológico. Comunidad de Madrid. Años 2007-2022.**



De los 7.352 casos con estudio de sensibilidad realizado, en 2.180 (29,7%) se identifica alguna no susceptibilidad o resistencia antibiótica al menos a un antibiótico. En 810 casos (11,0% de casos con estudio de sensibilidad realizado) se identificó resistencia a dos o más antibióticos (Figura 15).

**Figura 15. Porcentaje de casos de enfermedad neumocócica invasiva con resistencia antibiótica, por año epidemiológico. Comunidad de Madrid. Años 2007-2022.**



La resistencia más frecuentemente identificada fue a eritromicina con 1.389 (63,7% de los casos resistentes) y no sensibilidad a penicilina en 705 (32,3%). También se constató resistencia a levofloxacino en 326 (15,0%), a clindamicina en 254 (11,7%) y a otros antibióticos en 565 (25,9%).

Se identificó alguna resistencia en 432 (34,2%) de los 1.265 menores de edad con estudio de sensibilidad realizado y en 142 (11,2%) había resistencia a más de un antibiótico. Entre las personas de 18 a 59 años el neumococo causante era resistente en 715 (27,7%) de los 2.585 casos y se detectó más de una resistencia en 274 (10,6%). En personas de 60 años o más se identificó alguna resistencia en 1.033 (29,5%) de los 3.502 casos con estudio de sensibilidad realizado y 394 (11,3%) eran resistentes a más de un fármaco.

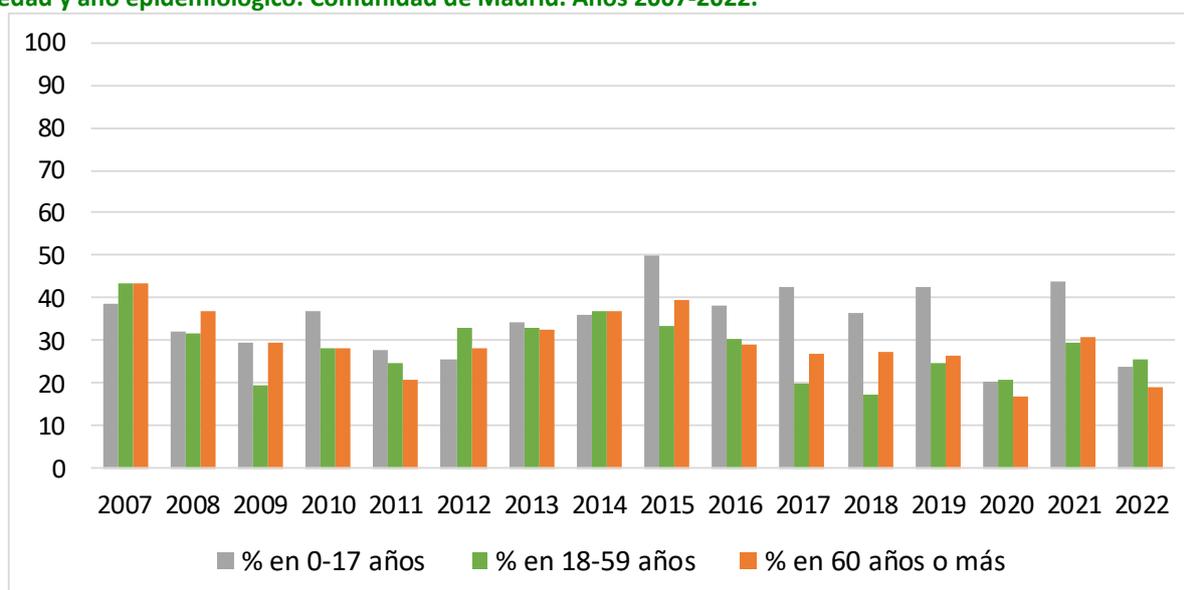
La letalidad fue significativamente más alta en los casos infectados por neumococo resistente, con la excepción de los menores de edad, que presentaron una letalidad baja tanto en casos sensibles como en resistentes (Tabla 17).

Entre los 810 casos con más de una resistencia fallecieron 130 (16%) y entre los 1.370 casos con una única resistencia fallecieron 182 (13,3%), con una significación estadística de 0,08.

**Tabla 17. Letalidad según la presencia o no de resistencia en casos de enfermedad neumocócica invasiva con estudio de sensibilidad realizado y grupo de edad. Comunidad de Madrid. Años 2007-2022.**

	Resistentes			Sensibles			Significación estadística
	Casos	Fallecidos	Letalidad	Casos	Fallecidos	Letalidad	
0-17 años	432	8	1,9	833	12	1,4	0,64
18-59 años	715	85	11,9	1.870	109	5,8	<0,001
60 años o más	1.033	219	21,2	2.469	399	16,2	<0,001
<b>Total</b>	<b>2.180</b>	<b>312</b>	<b>14,3</b>	<b>5.172</b>	<b>520</b>	<b>10,1</b>	<b>0,001</b>

En la evolución temporal del porcentaje de resistencias por grupo de edad destacan valores superiores al 30% en el grupo de menores de edad en la mayor parte de los años de estudio y por encima del 40% en 2015, 2017, 2019 y 2021 (Figura 16).

**Figura 16. Porcentaje de resistencia antibiótica (entre los casos con estudio de sensibilidad) por grupo de edad y año epidemiológico. Comunidad de Madrid. Años 2007-2022.**

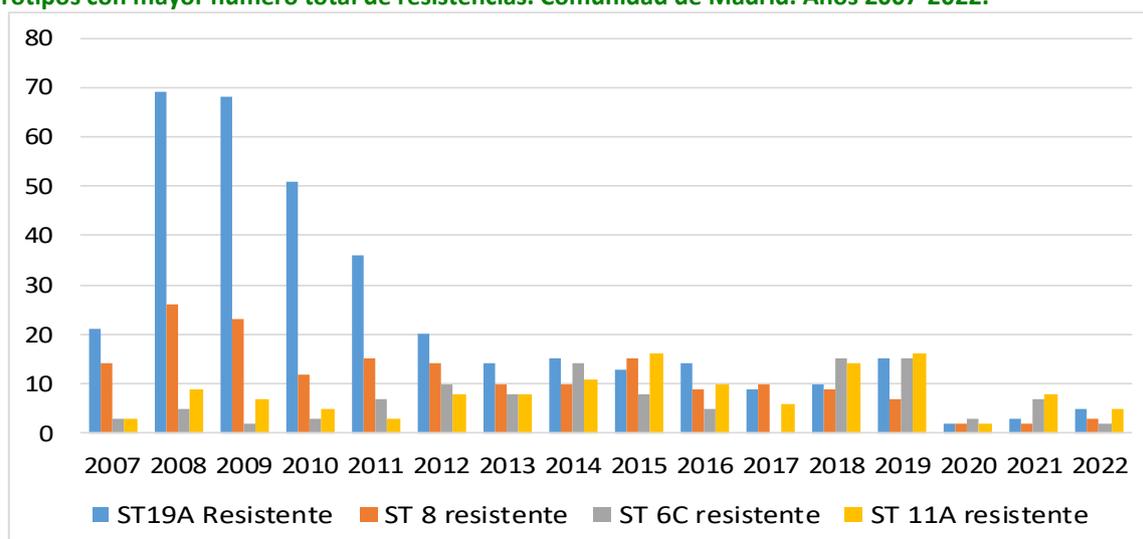
El estudio de sensibilidad antibiótica se realizó en 6.724 de los 7.291 casos con serotipo conocido (92,2%) y en 628 de los 1.136 casos no serotipados (55,4%) ( $p < 0,001$ ).

Los serotipos 19A, 11A y 6C mostraron una frecuencia de no susceptibilidad o resistencias superiores al 50% y el 19A se acercó al 75%. En conjunto, la frecuencia de resistencias fue menor entre los casos infectados por alguno de los diez serotipos más frecuentes que en el resto o que entre los no serotipados. El serotipo 3, el 1, el 7F, el 22F y el 12F presentaron un porcentaje de resistencias inferior al 10% (Tabla 18).

**Tabla 18. Resistencia antibiótica en los diez serotipos identificados con mayor frecuencia. Comunidad de Madrid. Años 2007-2022.**

Serotipos	Con estudio de sensibilidad	Resistencia/No sensibilidad					% con alguna resistencia
		Eritromicina	Penicilina	Levofloxacino	Otras	Total	
8	1.123	120	11	107	66	181	16,1
3	655	30	7	11	22	52	7,9
19A	500	329	109	17	115	365	73,0
1	417	5	4	4	26	34	8,2
7F	318	8	1	4	13	22	6,9
22F	275	3	3	3	12	17	6,2
12F	216	3	3	4	12	19	8,8
9N	198	13	2	9	10	30	15,2
11A	197	38	86	9	38	131	66,5
6C	186	91	29	6	34	107	57,5
10 serotipos	4.085	640	255	174	348	958	23,5
Resto	2.639	643	393	120	333	1.013	38,4
No serotipados	628	106	57	32	138	209	33,3
<b>Total</b>	<b>7.352</b>	<b>1.389</b>	<b>705</b>	<b>326</b>	<b>819</b>	<b>2.180</b>	<b>29,7</b>

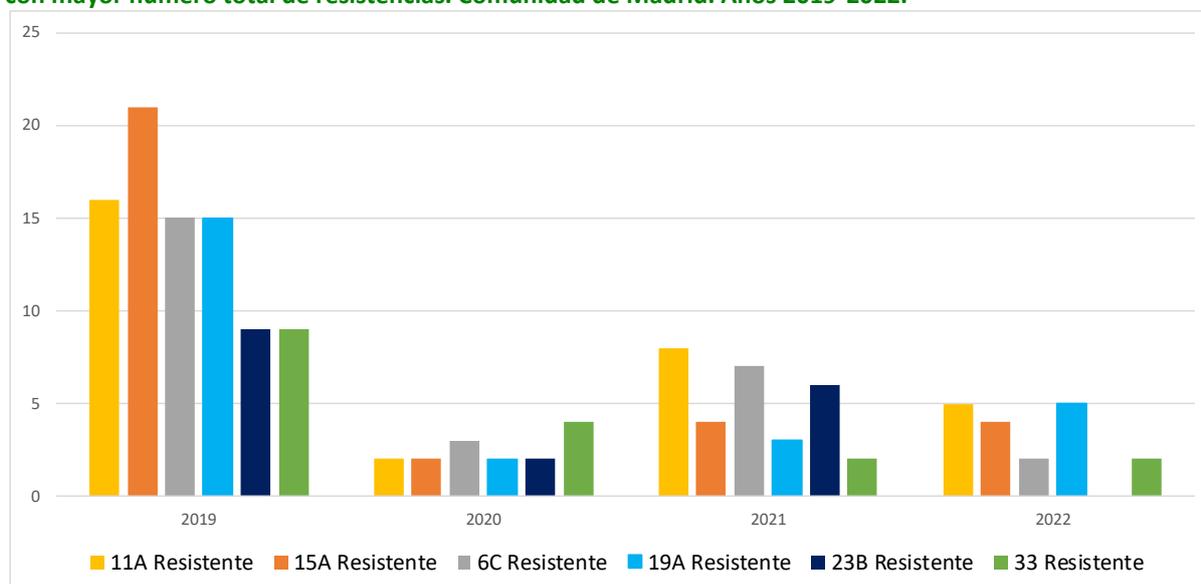
Entre los cuatro serotipos que han presentado en el conjunto del período de vigilancia un mayor número total de resistencias (19A, 8, 11A y 6C), se observa una tendencia marcadamente decreciente en el serotipo 19A, ligeramente descendente en el serotipo 8, y por el contrario, una tendencia ascendente en los serotipos 11A y 6C. En la figura 17 se observa que el serotipo 19A resistente predominó especialmente en los años 2008-2011 y desde 2020 solo hay 3-5 casos anuales.

**Figura 17. Evolución anual del número de casos resistentes al menos a un antibiótico para los cuatro serotipos con mayor número total de resistencias. Comunidad de Madrid. Años 2007-2022.**

En los cuatro últimos años de estudio (2019-2022) se identificaron 313 casos con serotipo conocido y presencia de alguna resistencia, siendo los más frecuentes el 11A con 31 casos (9,9%), el 15A también con 31 casos (9,9%), el 6C con 27 casos (8,6%), el 19A con 25 casos (8,0%), el 23B con 17 casos (5,4%)

y el 33 con otros 17 casos (5,4%). En conjunto estos seis serotipos suponen el 47,3% de los casos resistentes con serotipo conocido (148 de 313) (Figura 18).

**Figura 18. Evolución anual del número de casos resistentes al menos a un antibiótico para los seis serotipos con mayor número total de resistencias. Comunidad de Madrid. Años 2019-2022.**



## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La incidencia anual de ENI en la Comunidad de Madrid en el periodo en que se realiza vigilancia epidemiológica presenta una tasa de 8,14 por 100.000 habitantes y muestra en su conjunto una tendencia ligeramente descendente, con cifras máximas en los años 2008-2009 y tasas que superan los 12 casos por 100.000 habitantes, con oscilaciones y descenso marcado en los dos años pandémicos, con tasas cercanas a 4 casos por 100.000 habitantes, volviendo a ascender en 2022 hasta superar los 5 casos por 100.000 habitantes. El descenso en los años 2020 y 2021 estuvo influenciado tanto por las restricciones de movilidad y de contacto social como por las medidas de prevención implantadas en la pandemia frente a COVID-19, en especial por el uso de mascarillas. La dedicación casi exclusiva de los servicios asistenciales y de salud pública al control de COVID-19 pudo también ocasionar un descenso en la vigilancia de otras enfermedades. En el año 2022, determinadas infecciones respiratorias virales (gripe, virus respiratorio sincitial) han vuelto a presentar tasas de incidencia similares a las de los años previos a la pandemia, tendencia que también se observa en la ENI, pero sin llegar a alcanzar las cifras prepandémicas<sup>11</sup>.

En los dieciséis años de estudio la incidencia ha sido más alta en hombres que en mujeres y las tasas de incidencia globales por grupos de edad son mayores a medida que aumenta la edad de los casos. En menores de edad la incidencia es especialmente elevada en menores de dos años (con tasas superiores a 20 casos por 100.000 habitantes), aunque muestra una clara tendencia descendente en el conjunto del período de estudio. En el grupo de 2-4 años también se observa una tendencia descendente, con tasas por debajo de 15 casos por 100.000 habitantes y el grupo de 5-17 años muestra las tasas más bajas, inferiores a 2 casos por 100.000 habitantes. En adultos de 18 a 59 años de edad la situación es más estable, con tasas inferiores a 8 casos por 100.000 habitantes en todo el periodo de estudio, así como en los adultos de 60 a 79 años, aunque con tasas de incidencia más altas, siempre inferiores a 20 casos por 100.000 habitantes. Los adultos de 80 y más años presentan las tasas más elevadas, llegando a alcanzar valores cercanos a 40 casos por 100.000 habitantes. Este patrón por edades con mayor afectación en los dos extremos de la vida y en varones es comúnmente descrito en la mayor parte de los países industrializados<sup>3,9,10</sup>.

La tendencia descendente en la incidencia desde la introducción de las vacunas antineumocócicas, tanto en población pediátrica como adulta, avalan la estrategia de vacunación que se viene implementando en la Comunidad de Madrid desde 2007 con vacunas conjugadas<sup>10,11</sup>, evidenciando una protección indirecta en los adultos, debido al efecto rebaño por la vacunación pediátrica<sup>22,40,41</sup>. Sin embargo, en algunos grupos de edad, se observa una estabilización (60-79 años) o incluso un ligero aumento (80 años y más) de la incidencia, la cual puede deberse al reemplazo de serotipos<sup>41</sup>. Resulta evidente la utilidad de una correcta vigilancia epidemiológica y de cobertura y efectividad vacunal dirigidos a cada tipo de vacuna específica para seguir monitorizando el comportamiento de la ENI y los serotipos circulantes.

La letalidad de ENI en la Comunidad de Madrid para todas las edades fue de 11% en el periodo de estudio, superando el 17% en el grupo de edad de 80 años o más y presentando una ligera tendencia evolutiva ascendente. Estas cifras son similares a las presentadas a nivel nacional y europeo<sup>9,10</sup>.

Superan la mitad de los casos de ENI aquellos que cursan con una neumonía bacteriémica y otro 17% presenta una sepsis como forma clínica. La letalidad de las primeras, del 7% de promedio, contrasta con la de sepsis, cercana al 30%. La mayor letalidad asociada con la sepsis, edad avanzada y antecedentes patológicos previos también está descrita en la mayor parte de las poblaciones estudiadas<sup>4,23,24,25,26</sup>.

En la Comunidad de Madrid se han identificado 81 serotipos distintos asociados a la enfermedad desde 2007. Los diez serotipos más frecuentes suponen más del 60% de los casos y uno de ellos, el serotipo 8, causa más del 16% de los casos totales. Los dos más frecuentes (8 y 3) son también los más prevalentes en España y en la Unión Europea<sup>3,9</sup>. El serotipo 3 está aumentando en frecuencia en los últimos años (sobre todo en población adulta) y se asocia a mayor letalidad que el serotipo 8<sup>29</sup>. Entre los diez serotipos más prevalentes la letalidad más elevada correspondió al 11A (23,2%), seguido por el 3 (17,2%), el 6C (16,1%) y el 9N (15,2%).

Los cambios en la incidencia de los serotipos están claramente influidos por la introducción de las vacunas, en especial las conjugadas. La distribución de serotipos va cambiando con el tiempo<sup>7,38,42</sup>. Algunos serotipos, muy frecuentes en los primeros años de vigilancia, como 19A, 1 y 7F han disminuido de forma muy notable tras la introducción en el calendario vacunal de la VNC13, mostrando el fenómeno de reemplazo de serotipos<sup>40,41</sup>.

Cerca del 60% de los casos de ENI estudiados presentan antecedentes patológicos (17% en menores de edad, 54% en personas de 18 a 59 años y 73% en personas de 60 años o más). Además, los casos con comorbilidades específicas presentaron una mayor letalidad, en especial en los mayores de 59 años. Entre los pacientes de 18 a 59 años que presentaban antecedentes de riesgo, únicamente en el 14,5% constaba vacunación, debiendo estar vacunados si hubieran seguido las recomendaciones del calendario de vacunación para grupos de riesgo.

En los casos mayores de 59 años, únicamente en el 57% de los casos constaba vacunación (ya sea con VNC13 o VNP23). Estas coberturas, en el entorno de las encontradas en población general de la Comunidad de Madrid, muestran un amplio margen de mejora, ya que durante todo el período de estudio estaba indicada la vacunación poblacional en estas cohortes de edad<sup>11</sup>. Sería necesario insistir en la importancia de aumentar las coberturas vacunales en los pacientes pertenecientes a grupos de riesgo, además de en mayores de 59 años.

En el 29,7% de las cepas aisladas con estudio de sensibilidad se identifica alguna no sensibilidad o resistencia antibiótica al menos a un fármaco, (y en el 11,0% a dos o más antibióticos), siendo mayor en niños que en adultos<sup>32</sup>. El excesivo uso de antibióticos y los cambios en la circulación de serotipos está provocando una aparición de serotipos resistentes como el 11A, que dificultan el tratamiento de la ENI<sup>32,39</sup>.

La reciente modificación (abril de 2023)<sup>31</sup> en las recomendaciones de vacunación con VNC20 a todos los mayores de 59 años y a los mayores de 18 años con factores de riesgo, tiene una sólida justificación considerando los serotipos más frecuentes identificados en la Comunidad de Madrid.

La monitorización de la evolución de ENI a lo largo de un período de dieciséis años de vigilancia epidemiológica como el analizado en el presente estudio permiten aportar evidencias, aunque siguen siendo necesarias mejoras en la exhaustividad y calidad de algunas variables.

La vigilancia epidemiológica de esta enfermedad es un pilar básico para evaluar el impacto de las estrategias de vacunación con el fin de definir las más apropiadas para reducir la incidencia y severidad de ENI.

#### Informe elaborado por:

Rodrigo Martínez, Jesús Íñigo y Juan Carlos Sanz. Dirección General de Salud Pública, Subdirección de Vigilancia en Salud Pública y Laboratorio Regional de Salud Pública.

**Agradecemos** la colaboración de todos los profesionales sanitarios, clínicos y de laboratorio, en la notificación de los casos y a los profesionales de la Dirección General de Salud Pública por las tareas de vigilancia epidemiológica, identificación de serotipos y gestión de los programas de vacunación.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Invasive Pneumococcal Disease. Prevention and control measures for pneumococcal disease. Stockholm: ECDC; Accessed 25 May 2023. <https://www.ecdc.europa.eu/en/pneumococcal-disease/prevention-and-control>
2. Subramanian K, Henriques-Normark B, Normark S. Emerging concepts in the pathogenesis of the *Streptococcus pneumoniae*: From nasopharynx-geal colonizer to intracellular pathogen. *Cell Microbiol.* 2019;21:e13077.
3. Centers for Disease Control and Prevention. (CDC). Pneumococcal Disease. Prevention. Atlanta: CDC 2477 Saving lives. Protecting people; Accessed 25 May 2023 <https://www.cdc.gov/pneumococcal/about/prevention.html>
4. GBD 2016 Lower Respiratory Infections Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis.* 2018; 18(11): 1191–210.
5. Musher DM, Abers MS, Bartlett JG. Evolving understanding of the causes of pneumonia in adults, with special attention to the role of pneumococcus. *Clin Infect Dis.* 2017; 65(10): 1736–44.
6. O'Brien KL, Wolfson LJ, Watt JP, Henkle E, Deloria-Knoll M, McCall N, et al. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet Lond Engl* 2009;374(9693):893–902.
7. Htar, M.T.; Christophoulou, D.; Schmitt, H.-J. Pneumococcal serotype evolution in Western Europe. *BMC Infect. Dis.* 2015, 15, 419.
8. Navarro-Torné A, Montuori EA, Kossyvakis V, Méndez C. Burden of pneumococcal disease among adults in Southern Europe (Spain, Portugal, Italy, and Greece): a systematic review and meta-analysis. *Hum Vaccin Immunother.* 2021 Oct 3;17(10):3670-3686.
9. European Centre for Disease Prevention and Control. Invasive pneumococcal disease. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2018. Stockholm: ECDC; 2020.
10. De Miguel S, Domenech M, González-Camacho F, Sempere J, Vicioso D, Sanz JC, et al. Nationwide trends of invasive pneumococcal disease in Spain from 2009 through 2019 in children and adults during the pneumococcal conjugate vaccine era. *Clin Infect Dis.* 2021 Dec 6;73(11):e3778-e3787
11. Enfermedad neumocócica invasora en la Comunidad de Madrid. Años 2018-2021. Consejería de Sanidad. Dirección General de Salud Pública. Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid. Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid. Nº 5. Volumen 27. Septiembre-Octubre 2022.

12. De Miguel S, Latasa P, Yuste J, García L, Ordobás M, Ramos B, Pérez M, Ortiz MA, Sanz JC. Age-Dependent Serotype-Associated Case-Fatality Rate in Invasive Pneumococcal Disease in the Autonomous Community of Madrid between 2007 and 2020. *Microorganisms*. 2021 Nov 3;9(11):2286.
13. Orden 74/2007, de 22 de enero, de la Consejería de Sanidad y Consumo, por la que se modifica la Orden 9/1997, de 15 de enero, para el desarrollo del Decreto 184/1996, de 19 de diciembre, en lo que se refiere a las enfermedades de declaración obligatoria, a las situaciones epidémicas y brotes, y al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) e infección por virus de la inmunodeficiencia humana.
14. Grupo de trabajo vacunación frente a neumococo en grupos de riesgo 2015 de la Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones. Utilización de la vacuna frente a neumococo en grupos de riesgo. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2015.
15. Ficha técnica Prevenar 13®. Disponible en: Ficha técnica Prevenar 13. Última actualización 02/2015. Accessed 08 June 2023. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/001104/WC500057247.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/001104/WC500057247.pdf)
16. Matanock A, Lee G, Gierke R, Kobayashi M, Leidner A, Pilishvili T. Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine Among Adults Aged ≥65 Years: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019 Nov 22;68(46):1069-1075.
17. McLaughlin JM, Jiang Q, Isturiz RE, Sings HL, Swerdlow DL, Gessner BD, Carrico RM, Peyrani P, Wiemken TL, Mattingly WA, Ramirez JA, Jodar L. Effectiveness of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Against Hospitalization for Community-Acquired Pneumonia in Older US Adults: A Test-Negative Design. *Clin Infect Dis*. 2018 Oct 30;67(10):1498-1506. Accessed 08 June 2023.
18. Ficha técnica Apexxnar 20. Disponible en: Ficha técnica Apexxnar suspensión inyectable en jeringa precargada. Última actualización: 12/2022. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1211612002/FT\\_1211612002.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1211612002/FT_1211612002.pdf)
19. Shirley M. 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine: A Review of Its Use in Adults. *Drugs*. 2022 Jun;82(9):989-999. doi: 10.1007/s40265-022-01733-z. Epub 2022 Jul 6. PMID: 35793027.
20. Kobayashi M, Farrar JL, Gierke R, Britton A, Childs L, Leidner AJ, Campos-Outcalt D, Morgan RL, Long SS, Talbot HK, Poehling KA, Pilishvili T. Use of 15-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Among U.S. Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022 Jan 28;71(4):109-117.
21. 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.
22. Latasa P., Ordobás M., Garrido-Esteba M., Gil de Miguel A., Sanz J.C., Barranco M.D., Insúa E., García-Comas L. Effectiveness of Different Vaccine Schedules for Heptavalent and 13-Valent Conjugate Vaccines against Pneumococcal Disease in the Community of Madrid. *Vaccine*. 2017;35:5381–5387.
23. Ouldali N., Varon E., Levy C., Angoulvant F., Georges S., Ploy M.-C., Kempf M., Cremniter J., Cohen R., Bruhl D.L., et al. Invasive pneumococcal disease incidence in children and adults in France during the pneumococcal conjugate vaccine era: An interrupted time-series analysis of data from a 17-year national prospective surveillance study. *Lancet Infect. Dis*. 2020:137–147.
24. Richter L., Schmid D., Kanitz E.E., Zwazl I., Pöllabauer E., Jasinska J., Burgmann H., Kundi M., Wiedermann U. Invasive pneumococcal diseases in children and adults before and after introduction of the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine into the Austrian national immunization program. *PLoS ONE*. 2019;14:e0210081.
25. Ricketson L.J., Wood M.L., Vanderkooi O.G., Macdonald J., Martin I.E., Demczuk W., Kellner J.D. Trends in Asymptomatic Nasopharyngeal Colonization with *Streptococcus pneumoniae* After Introduction of the 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Calgary, Canada. *Pediatr. Infect. Dis. J*. 2014;33:724–730.
26. Løvlie A., Vestheim D.F., Aaberge I.S., Steens A. Changes in pneumococcal carriage prevalence and factors associated with carriage in Norwegian children, four years after introduction of PCV13. *BMC Infect. Dis*. 2020;20:29.
27. Danino D., Givon-Lavi N., Ben-Shimol S., Greenberg D., Dagan R. Understanding the Evolution of Antibiotic-nonsusceptible Pneumococcal Nasopharyngeal Colonization Following Pneumococcal Conjugate Vaccine Implementation in Young Children. *Clin. Infect. Dis*. 2019;69:648–656.

28. Kaur R., Casey J.R., Pichichero M.E. Emerging *Streptococcus pneumoniae* Strains Colonizing the Nasopharynx in Children After 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccination in Comparison to the 7-valent Era, 2006–2015. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2016;35:901–906.
29. Savulescu C., Krizova P., Lepoutre A., Mereckiene J., Vestrheim D.F., Ciruela P., Ordobas M., Guevara M., McDonald E., Morfeldt E., et al. Effect of high-valency pneumococcal conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in children in SpIDnet countries: An observational multicentre study. *Lancet Respir. Med.* 2017;5:648–656.
30. Alfayate Miguélez S et al., Murcian Pneumococcal Study Group. Impact of Pneumococcal Vaccination in the Nasopharyngeal Carriage of *Streptococcus pneumoniae* in Healthy Children of the Murcia Region in Spain. *Vaccines (Basel)*. 2020 Dec 28;9(1):14.
31. Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid. Dirección General de Salud Pública. Cambio de pauta de vacunación frente al neumococo en la población adulta en la CM. Accessed 08 June 2023. [https://www.comunidad.madrid/sites/default/files/doc/sanidad/prev/2023-03-30\\_nota\\_informativa\\_vacuna\\_vnc20.pdf](https://www.comunidad.madrid/sites/default/files/doc/sanidad/prev/2023-03-30_nota_informativa_vacuna_vnc20.pdf)
32. de Miguel S, Pérez-Abeledo M, Ramos B, García L, Arce A, Martínez-Arce R, Yuste J, Sanz JC. Distribution of Multidrug-Resistant Invasive Serotypes of *Streptococcus pneumoniae* during the Period 2007-2021 in Madrid, Spain. *Antibiotics (Basel)*. 2023 Feb 7;12(2):342.
33. Ferri M., Ranucci E., Romagnoli P., Giaccone V. Antimicrobial Resistance: A Global Emerging Threat to Public Health Systems. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2017;57:2857–2876.
34. Sempere J, Llamós M, López Ruiz B, Del Río I, Pérez-García C, Lago D, et al. Effect of pneumococcal conjugate vaccines and SARS-CoV-2 on antimicrobial resistance and the emergence of *Streptococcus pneumoniae* serotypes with reduced susceptibility in Spain, 2004-20: a national surveillance study. *Lancet Microbe*. 2022 Oct;3(10):e744-e752
35. Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN) 2022-2024. <https://www.resistenciaantibioticos.es/es>
36. De la Fuente-Nunez, C. Antibiotic discovery with machine learning. *Nat. Biotechnol.* 2022, 40, 833–834.
37. Ma, Y.; Guo, Z.; Xia, B.; Zhang, Y.; Liu, X.; Yu, Y.; Na Tang, N.; Tong, X.; Wang, M.; Ye, X.; et al. Identification of antimicrobial peptides from the human gut microbiome using deep learning. *Nat. Biotechnol.* 2022, 40, 921–931.
38. Fenoll, A.; Granizo, J.J.; Giménez, M.J.; Yuste, J.; Aguilar, L. Secular trends (1990–2013) in serotypes and associated non-susceptibility of *S. pneumoniae* isolates causing invasive disease in the pre-/post-era of pneumococcal conjugate vaccines in Spanish regions without universal paediatric pneumococcal vaccination. *Vaccine* 2015, 33, 5691–5699.
39. de Miguel S, Pérez-Abeledo M, Ramos B, García L, Arce A, Martínez-Arce R, Yuste J, Sanz JC. Evolution of Antimicrobial Susceptibility to Penicillin in Invasive Strains of *Streptococcus pneumoniae* during 2007-2021 in Madrid, Spain. *Antibiotics (Basel)*. 2023 Feb 1;12(2):289.
40. Picazo, J.J.; Ruiz-Contreras, J.; Casado-Flores, J.; Negreira, S.; Baquero-Artigao, F.; Hernández-Sampelayo, T.; Otheo, E.; del Amo, M.; Méndez, C. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease in children under 15 years old in Madrid, Spain, 2007 to 2016: The Heracles clinical surveillance study. *Vaccine* 2019, 37, 2200–2207.
41. Latasa Zamalloa, P.; Sanz Moreno, J.C.; Ordobás Gavín, M.; Barranco Ordoñez, M.D.; Insúa Marisquerena, E.; de Miguel, Á.G.; Chávez, A.C.F.; García-Comas, L. Trends of invasive pneumococcal disease and its serotypes in the Autonomous Community of Madrid. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 2018, 36, 612–620.
42. Ciruela, P.; Broner, S.; Izquierdo, C.; Pallarés, R.; Muñoz-Almagro, C.; Hernández, S.; Grau, I.; Domínguez, A.; Jané, M.; Esteva, C.; et al. Indirect effects of paediatric conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in older adults. *Int. J. Infect. Dis.* 2019, 86, 122–130.
43. Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid. Dirección General de Salud Pública. Formulario de notificación de caso de enfermedad neumocócica invasora. Accessed 08 June 2023 [https://www.comunidad.madrid/sites/default/files/doc/sanidad/epid/formulario\\_notificacion\\_e\\_neumococica\\_invasora.pdf](https://www.comunidad.madrid/sites/default/files/doc/sanidad/epid/formulario_notificacion_e_neumococica_invasora.pdf)
44. EUCAST: Clinical breakpoints and dosing of antibiotics. Última actualización: 02 Jan 2023. Accessed 08 June 2023. [https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Breakpoint\\_tables/v\\_13.0\\_Breakpoint\\_Tables.pdf](https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_13.0_Breakpoint_Tables.pdf)