

ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA INVASIVA

EN LA COMUNIDAD DE MADRID

EVOLUCIÓN 2007-2023



**Comunidad  
de Madrid**

# ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA INVASIVA EN LA COMUNIDAD DE MADRID. EVOLUCIÓN 2007-2023

## ÍNDICE

<b>RESUMEN</b> .....	<b>3</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>4</b>
<b>METODOLOGÍA</b> .....	<b>7</b>
<b>RESULTADOS</b> .....	<b>9</b>
1. Incidencia por sexo y grupo de edad.....	9
2. Estacionalidad .....	15
3. Serotipos.....	16
4. Formas de presentación clínica y evolución (secuelas y letalidad).....	22
5. Hospitalización .....	27
6. Antecedentes patológicos.....	28
7. Estado vacunal.....	30
8. Tipo de muestra biológica y técnica diagnóstica.....	34
9. Sensibilidad antibiótica .....	36
<b>DISCUSIÓN</b> .....	<b>42</b>
<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>44</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>45</b>

### Acrónimos utilizados:

CM: Comunidad de Madrid.

EDO: Enfermedad de declaración obligatoria.

ENI: Enfermedad neumocócica invasiva.

EUCAST: siglas en inglés para el Comité Europeo de Pruebas de Susceptibilidad a los Antimicrobianos

ST: Serotipo.

VNC: Vacuna neumocócica conjugada.

VNC13: Vacuna neumocócica conjugada 13-valente.

VNC15: Vacuna neumocócica conjugada 15-valente.

VNC20: Vacuna neumocócica conjugada 20-valente.

VNP23: Vacuna neumocócica polisacárida 23-valente.

## RESUMEN

En la Comunidad de Madrid las primeras recomendaciones de vacunación frente a neumococo en adultos se establecieron en 2005 y la introducción en el calendario infantil se produjo en noviembre de 2006, por lo que la vigilancia sistemática de la Enfermedad Neumocócica Invasiva (ENI) se inició en 2007. El objetivo de esta vigilancia es monitorizar la incidencia y la letalidad, describiendo la distribución de la enfermedad según las características epidemiológicas y clínicas, los ST circulantes, los patrones de resistencia antibiótica y el estado vacunal de los casos de ENI. Con esta finalidad se realiza un estudio observacional descriptivo retrospectivo que incluye todos los casos notificados al registro de Enfermedades de Declaración Obligatoria durante los años 2007-2023.

En el periodo estudiado se observa una elevada morbilidad (9.284 casos, incidencia media 8,41 por 100.000 habitantes) y mortalidad (1.008 fallecidos, letalidad de 10,9%), describiendo una tendencia ligeramente descendente en la incidencia y ascendente en la letalidad, aunque hay que tener en cuenta el efecto de la pandemia de COVID-19, con incidencia baja y letalidad alta en los años 2020-2021. En el periodo 2007-2023 la razón de tasas hombre/mujer promedio del periodo es de 1,5 y las incidencias más altas se presentan, tanto en hombres como en mujeres en menores de 5 años y mayores de 59.

El serotipo causante de la ENI se determinó en el 86,9% de los casos. Se identificaron 87 ST distintos, siendo el 8 (16,5%) y el 3 (10,9%) los más frecuentes. Se describe un reemplazo de ST durante el período de estudio. En menores de edad se observa un predominio claro del serotipo 3 en el bienio 2022-2023 seguido a distancia por el 8 y ese predominio del serotipo 3 se debe fundamentalmente al incremento de la realización de PCR en muestras de líquido pleural. En adultos también destacan estos dos ST para el mismo bienio. La proporción de casos debidos al serotipo 22 F también está aumentando, tanto en menores de edad como en adultos.

Las formas clínicas de neumonía bacteriémica (48,1%, letalidad 7,3%) y sepsis (17,3%, letalidad 27,3%) fueron las más frecuentes. Presentaron secuelas el 2,5% del total y constaban patologías de base en el 55,9%.

El 45,4% de los pacientes estaba vacunado. De los casos entre 18 y 59 años con comorbilidades previas consta la vacunación en el 16,9%, siendo necesario insistir en la vacunación de adultos con factores de riesgo.

La vigilancia epidemiológica es fundamental para evaluar el impacto de la vacunación en la incidencia y la letalidad, así como para monitorizar los ST circulantes y los patrones de resistencia antibiótica e identificar grupos poblacionales de riesgo en los que la vacunación debe ser reforzada.

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

## INTRODUCCIÓN

*Streptococcus pneumoniae* (neumococo) es una bacteria Gram positiva cuyo reservorio principal son los seres humanos y que se transmite 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 ocasionar una 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...)¹.

El polisacárido capsular es el principal factor de virulencia y de patogenicidad e induce la producción de anticuerpos protectores específicos como respuesta inmune del huésped. Además, desempeña un papel fundamental en la biología de esta bacteria y en la fisiopatología de las enfermedades que produce, protegiéndola de la fagocitosis por neutrófilos polimorfonucleares y macrófagos, e impidiendo que los anticuerpos y el complemento lleguen a las estructuras internas².

Actualmente se han identificado más de 100 ST (ST), 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 neumocócicas³. Los diferentes ST tienen comportamientos distintos en cuanto a su capacidad colonizadora y antigénica, virulencia, cuadro clínico producido y sensibilidad antibiótica. Además, la incidencia de los distintos ST es variable según la edad, la estación del año y el área geográfica⁴. Por todo ello, las vacunas neumocócicas desarrolladas están basadas en los polisacáridos capsulares de los ST predominantes³.

### 1. 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)⁴,⁵.

Actualmente, la prevención de la ENI es uno de los principales desafíos a nivel mundial, europeo, y 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 edad⁶,⁷. 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, ...)⁸.

En 2018 se notificaron 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 ST no incluidos en ninguna vacuna antineumocócica conjugada⁸,⁹.

En España se notificaron 4.814 casos de ENI en el año 2023, con una tasa de notificación de 9,91 casos por 100.000 habitantes. La incidencia fue más elevada en los menores de 1 año (30,0), en el de ≥65 años (23,4) y en el grupo de 1 a 4 años (23,3). Los ST 8 y 3 causaron el 41% de las ENI en las que se notificó el ST. En los grupos de menores de 1 año y de 1 a 4 años un 39,7% y un 33,3% de las ENI, fueron

causadas, respectivamente, por ST incluidos en VNC13. En el grupo de edad de 65 y más años, el 70,5% de las ENI fueron causadas por ST incluidos en VNP23, el 39,7% por ST incluidos en VNC15 y el 65,4% por ST incluidos en VNC20.

En la Comunidad de Madrid (CM) la incidencia anual media se encuentra en torno a los 10 casos por 100.000 habitantes, presentando también las mayores tasas en los extremos de la vida<sup>11-13</sup>.

En febrero de 2007, la CM incluyó la enfermedad neumocócica invasiva como enfermedad de declaración obligatoria (EDO)<sup>14</sup> con un protocolo de vigilancia y actuación que se actualiza periódicamente<sup>15</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 ST circulantes.

### 1.1. 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 ST 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>16</sup>.

Por el contrario, las vacunas neumocócicas conjugadas con una proteína transportadora (hasta 2022 estaban 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 comercializaron 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 ST 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 ST causantes de ENI.

La vacuna neumocócica conjugada 13-valente (VNC13) está elaborada a partir de 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 ST están conjugados con una proteína transportadora diftérica con variante atóxica (CRM197)<sup>3,17</sup>.

Ambas vacunas, conjugada y polisacárida, comparten 12 ST, mientras que la conjugada incluye el ST 6A (y 6C, por protección cruzada del 6A), que no se encuentra en la polisacárida. VNP23 contiene 11 ST 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 primovacuna<sup>18</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>19</sup>.

Sin embargo, las VNC inducen una respuesta inmune en la que intervienen las células T, generando memoria inmunológica. La administración de VNC 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>16,19</sup>. También, induce la generación de anticuerpos IgA en las mucosas, que reduce la colonización nasofaríngea por los ST 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>18</sup>.

En el año 2022 se aprobaron por la EMA y se comercializaron en España dos nuevas vacunas frente a neumococo: la vacuna conjugada 15-valente (VNC15) que incluye los trece ST de la VNC13 más el 22F y 33F<sup>20</sup> y la vacuna conjugada 20-valente (VNC20), que incluye los trece ST incluidos en la VNC13 más siete ST adicionales (8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F, 33F)<sup>21</sup>. En base a la evidencia disponible y tras la revisión por el Comité Asesor de Vacunas de la CM, se acordó la incorporación al calendario de la vacuna neumocócica conjugada de 15 ST (VNC15) en sustitución de la vacuna neumocócica conjugada de 13 ST (VNC13) en la población menor de 18 años de edad desde mayo de 2024<sup>22</sup>, así como la inclusión de la VNC20 para la población adulta<sup>23</sup>. La VNC20, que ya está incluida en el calendario de vacunación del adulto de la CM desde abril de 2023, ha mostrado ser bien tolerada en aquellos que nunca han recibido vacunas e induce respuesta inmunitaria sustancial contra todos los ST incluidos<sup>24-26</sup>. Hay que destacar que en esta vacuna se incluye el serotipo 8, que es el responsable de causar el mayor número de casos de ENI en España<sup>10</sup> y en la CM<sup>13</sup>.

Las VNC han reducido de forma significativa la incidencia de ENI en la población inmunizada, sin embargo, su efectividad está limitada por la cobertura parcial de ST y por la posibilidad del denominado fenómeno de reemplazo, en que se produce un incremento en la incidencia de ENI por ST no vacunales (STNVC) por una mayor intervención en la colonización nasofaríngea por la presión vacunal sobre los ST incluidos en la vacuna (STVC)<sup>10,27-29</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 ST y el posible aumento de ST no vacunales<sup>30-32</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 ST no vacunales reemplazantes en la nasofaringe<sup>33-35</sup>.

## 1.2. Vacunación frente a neumococo en la Comunidad de Madrid

En el año 2005, la 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 la VNC13 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>36</sup>. Posteriormente, en mayo de 2024 se incorpora la VNC15 en la población menor de 18 años.

## 1.3. 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 ST no sensibles tiene gran relevancia clínica por su mayor letalidad<sup>37</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>38,39</sup>. Especialmente importantes son las resistencias a betalactámicos y macrólidos.

Adicionalmente, la aparición de ST resistentes a múltiples fármacos se ha convertido en una amenaza importante en los últimos años<sup>37</sup>. Por ello, esta bacteria ha sido incluida en el Plan Nacional de Resistencia a los Antibióticos (PRAN)<sup>40</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. Por otra parte, se han propuesto estrategias de inteligencia artificial que ayuden a identificar nuevos antibióticos y a predecir la evolución de enfermedades prevenibles por vacunación<sup>41,42</sup>.

Dado que la sensibilidad antibiótica está relacionada con el ST, el uso de vacunas antineumocócicas conjugadas ha afectado la epidemiología y distribución de los ST causantes de ENI<sup>27</sup>, modificando la tendencia de la resistencia a los antibióticos, lo que puede influir en la prevalencia de cepas multirresistentes. Esto quedó patente con el uso de VNC7, que afectó a la distribución de ST en la población española, con cambios en los patrones de susceptibilidad a penicilina de *Streptococcus pneumoniae*<sup>43</sup>. El nivel de 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 ST 19A no sensible a la penicilina (no cubierto por esta vacuna) se volvió muy frecuente<sup>44</sup>.

Del mismo modo, la disminución de los ST de VNC13 desde 2010 estuvo acompañada de una disminución de la susceptibilidad a la penicilina en los aislamientos de VNC13<sup>43</sup>. Esta reducción se debió principalmente a la caída de la incidencia del serotipo 19A<sup>45</sup>. Sin embargo, la reducción de ST VNC13 cubiertos por el uso de esta vacuna fue seguida por la aparición de ST no incluidos en ella<sup>46,47</sup>.

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

#### 1.4. Objetivo

Conocer la incidencia, letalidad y describir las características clínicas, epidemiológicas, los ST circulantes, los patrones de resistencia antibiótica y el estado vacunal de los casos de ENI en la CM durante el periodo 2007-2023.

## METODOLOGÍA

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

**Período de estudio:** Años 2007-2023.

**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<sup>48</sup>.

**Fuentes de información:** Sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria y población del padrón continuo de la CM. El Sistema de EDO recoge información de los ST y los patrones de sensibilidad antibiótica identificados en el Laboratorio Regional de Salud Pública, así como de las vacunas administradas según consta en el Registro de Vacunación de la CM.

**Variables:** 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 años o más. También se han realizado por análisis por grupo de edad quinquenal.

Las tasas de incidencia se calculan por cada 100.000 habitantes.

La fecha de inicio de los síntomas se ha utilizado para el análisis anual y para la valoración de la estacionalidad de la enfermedad, en este caso 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 por traumatismo craneal, cirugía o fístula de LCR).

Se realiza la identificación de ST 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, con los puntos de corte de sensibilidad recomendados por EUCAST<sup>49,50</sup>).

Se han considerado los siguientes grupos de ST en función de la composición de las distintas vacunas: ST incluidos en la VNC13, en la VNC15, en la VNC20 y en la VNP23.

El estado vacunal se ha valorado en función de si consta alguna vacunación frente al neumococo y los ST cubiertos por cada una, en los distintos grupos de edad.

**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 de comparación de proporciones y test  $X^2$ . El análisis se realizó con el programa STATA v.17.

## RESULTADOS

En el periodo 2007-2023 se notificaron en la CM 9.454 casos de ENI de los que 9.284 correspondían a personas residentes en Madrid y 170 a residentes en otras comunidades autónomas u otros países. El informe se realiza con los 9.284 casos residentes en la CM (Tabla 1).

Se identificaron 194 personas con más de un episodio de ENI, incluyendo 1 persona con cinco episodios, 4 con cuatro episodios, 20 con tres episodios y 169 con dos episodios. En otros 18 casos (0,2%) se informó de la conexión epidemiológica con otro caso confirmado, el último de los cuales se produjo en el año 2020.

De los 9.284 casos de ENI, 1.055 (11,4%) corresponden a personas nacidas fuera de España, con porcentajes entre el 18 y 19% en 2021-2023. En 11 casos nacidos fuera de España (1,0%) se desconocía el país de nacimiento.

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

De los 9.284 casos de ENI, 5.339 (57,5%) correspondieron a hombres y 3.945 a mujeres (42,5%), con una razón de casos hombre/mujer de 1,4.

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, un descenso asociado a los años de pandemia de COVID-19 y un incremento final en 2022 y 2023 (Tabla 2 y Figura 1A). La incidencia anual media fue de 8,41 casos por 100.000 habitantes.

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 (Tablas 3 y 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, aunque en 2023 volvieron a superar los 15 casos por 100.000 habitantes (Tablas 3 y 4 y Figura 1C). En el grupo de 5-17 años las tasas son inferiores a 3 casos por 100.000 habitantes desde 2011 (Tablas 3 y 4 y Figura 1D).

En adultos de 18 a 59 años de edad la situación es estable con tasas inferiores a 10 casos por 100.000 habitantes en todo el periodo de estudio (Tablas 5 y 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, el descenso asociado a la pandemia y un nuevo ascenso posterior (Tablas 5 y 6 y Figura 1F).

En adultos de 80 años o más se alcanzó el máximo de incidencia en 2017 con valores cercanos a 45 casos por 100.000 habitantes con un descenso posterior, especialmente marcado en los años de la pandemia y un ascenso en los dos últimos años (Tablas 5 y 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 y para todos los años de estudio (Figura 2A). La razón de tasas anual hombre/mujer ha oscilado entre 1,3 y 1,8, alcanzando este máximo en el año 2020, con un promedio de 1,5. Esta mayor incidencia en hombres se observa especialmente en personas de 80 años o más (Figura 2G). En menores de edad los hombres suponen el 56,8% de los casos y en adultos el 57,7%. La razón de casos hombre/mujer es de 1,3 en menores de edad y de 1,4 en adultos. En personas de 80 años o más esta razón de casos hombre/mujer es de 0,9.

El promedio de edad de los casos fue inferior a 50 años hasta 2011 y superior a 50 desde ese año, situándose en 2022 y 2023 en 54 años.

**Tabla 1. Casos de ENI en menores y adultos, por sexo y año. Comunidad de Madrid. Años 2007-2023.**

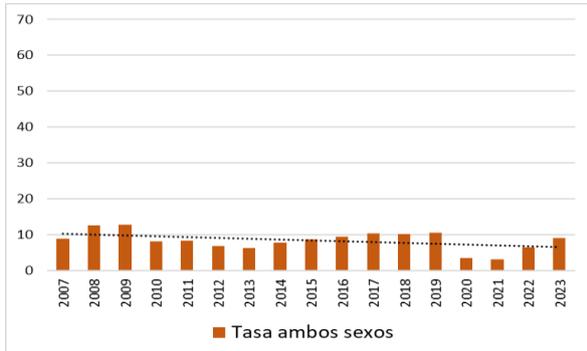
Año	Casos en menores de edad			Casos en adultos			Casos totales		
	Hombres	Mujeres	Total	Hombres	Mujeres	Total	Hombres	Mujeres	Total
2007	70	67	137	246	159	405	316	226	542
2008	138	96	234	321	238	559	459	334	793
2009	157	91	248	327	242	569	484	333	817
2010	85	68	153	219	152	371	304	220	524
2011	71	58	129	239	173	412	310	231	541
2012	44	35	79	212	151	363	256	186	442
2013	41	33	74	196	135	331	237	168	405
2014	44	29	73	222	199	421	266	228	494
2015	46	38	84	255	218	473	301	256	557
2016	37	35	72	326	214	540	363	249	612
2017	44	32	76	332	269	601	376	301	677
2018	40	34	74	335	257	592	375	291	666
2019	44	31	75	340	286	626	384	317	701
2020	25	17	42	125	74	199	150	91	241
2021	10	18	28	111	73	184	121	91	212
2022	39	30	69	220	149	369	259	179	438
2023	56	42	98	322	202	524	378	244	622
<b>Total</b>	<b>991</b>	<b>754</b>	<b>1.745</b>	<b>4.348</b>	<b>3.191</b>	<b>7.539</b>	<b>5.339</b>	<b>3.945</b>	<b>9.284</b>

**Tabla 2. Tasas de incidencia de ENI en menores y adultos, por sexo y año. Comunidad de Madrid. Años 2007-2023.**

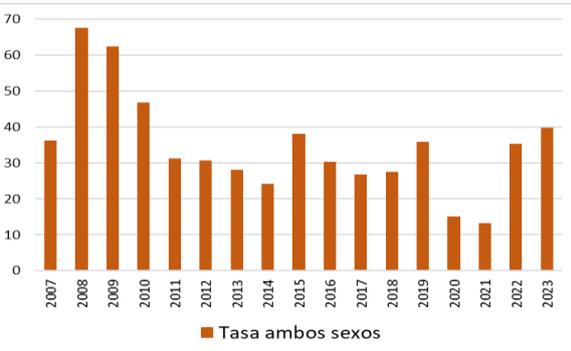
Año	Tasas en menores de edad			Tasas en adultos			Tasas totales		
	Hombres	Mujeres	Total	Hombres	Mujeres	Total	Hombres	Mujeres	Total
2007	12,75	12,86	12,80	10,26	6,09	8,08	10,72	7,21	8,91
2008	24,57	18,00	21,37	12,95	8,82	10,80	15,10	10,34	12,64
2009	27,07	16,52	21,93	13,00	8,83	10,83	15,64	10,12	12,79
2010	14,29	12,05	13,20	8,66	5,49	7,00	9,73	6,60	8,11
2011	11,81	10,16	11,01	9,44	6,21	7,75	9,90	6,88	8,34
2012	7,27	6,09	6,70	8,39	5,40	6,82	8,18	5,52	6,80
2013	6,75	5,71	6,24	7,79	4,83	6,23	7,59	4,98	6,24
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	10,29	7,86	9,01	9,75	7,64	8,65
2016	6,04	6,01	6,03	13,11	7,68	10,24	11,71	7,39	9,46
2017	7,13	5,46	6,32	13,29	9,59	11,33	12,07	8,87	10,40
2018	6,44	5,76	6,11	13,26	9,05	11,03	11,91	8,48	10,12
2019	7,06	5,24	6,17	13,26	9,92	11,49	12,05	9,12	10,52
2020	3,99	2,86	3,44	4,77	2,52	3,58	4,62	2,57	3,55
2021	1,62	3,08	2,33	4,25	2,49	3,32	3,75	2,58	3,14
2022	6,42	5,21	5,83	8,39	5,06	6,63	8,02	5,08	6,49
2023	9,21	7,28	8,27	12,01	6,72	9,21	11,50	6,81	9,05

Figura 1 (A-G). Evolución anual de las tasas de incidencia de ENI en la Comunidad de Madrid por grupo de edad, para ambos sexos. Años 2007-2023.

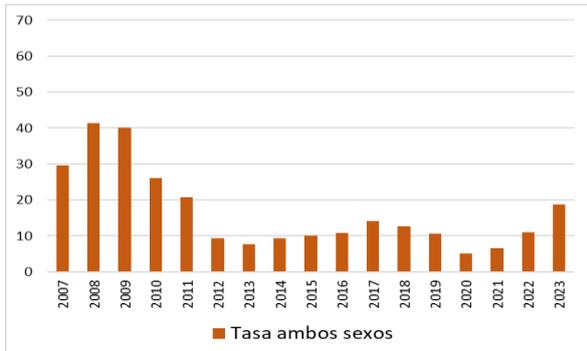
**A. Todas las edades.**



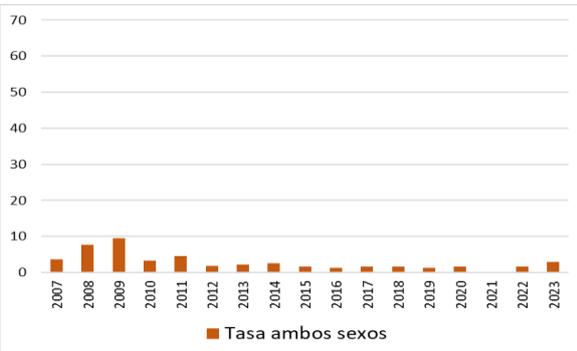
**B. De 0 a 1 años.**



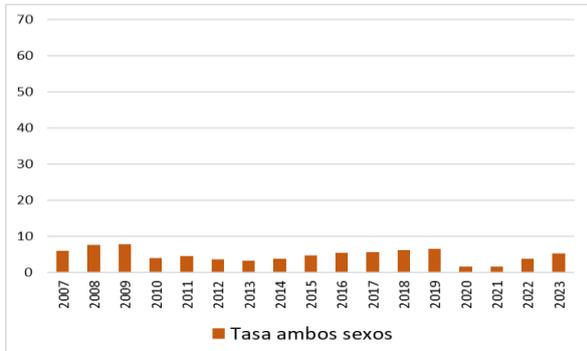
**C. De 2 a 4 años.**



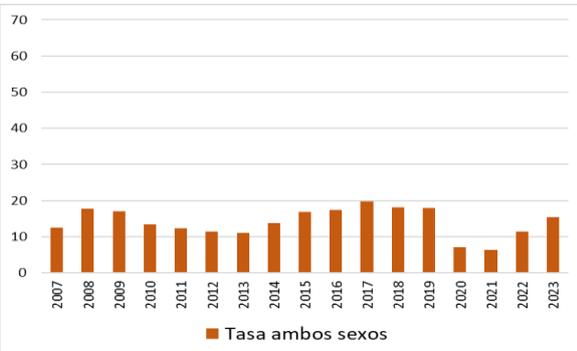
**D. De 5 a 17 años.**



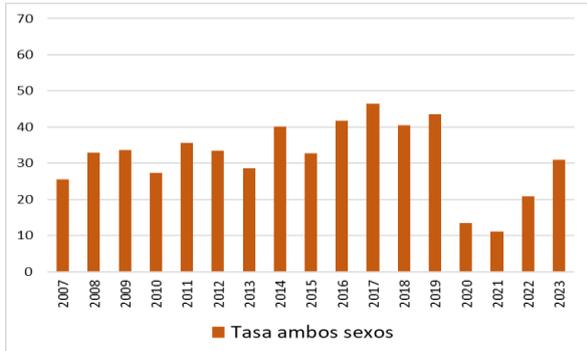
**E. De 18 a 59 años.**



**F. De 60 a 79 años.**



**G. De 80 años o más.**



**Tabla 3. Casos de ENI en menores por subgrupos de edad, sexo y año. Comunidad de Madrid. Años 2007-2023.**

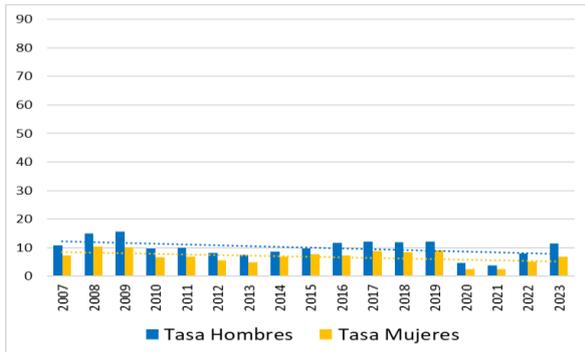
Año	Casos en 0-1 años			Casos en 2-4 años			Casos en 5-17 años		
	Hombres	Mujeres	Total	Hombres	Mujeres	Total	Hombres	Mujeres	Total
2007	27	23	50	31	29	60	12	15	27
2008	57	35	92	46	38	84	35	23	58
2009	58	34	92	54	29	83	45	28	73
2010	39	32	71	33	23	56	13	13	26
2011	26	20	46	25	21	46	20	17	37
2012	25	19	44	12	9	21	7	7	14
2013	19	20	39	9	8	17	13	5	18
2014	19	13	32	11	9	20	14	7	21
2015	20	29	49	13	8	21	13	1	14
2016	19	20	39	14	8	22	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	8	21	7	5	12
2020	7	10	17	6	4	10	12	3	15
2021	4	10	14	5	7	12	1	1	2
2022	23	13	36	7	12	19	9	5	14
2023	24	17	41	16	15	31	16	10	26
<b>Total</b>	<b>427</b>	<b>345</b>	<b>772</b>	<b>324</b>	<b>252</b>	<b>576</b>	<b>240</b>	<b>157</b>	<b>397</b>

**Tabla 4. Tasas de ENI en menores por subgrupos de edad, sexo y año. Comunidad de Madrid. Años 2007-2023.**

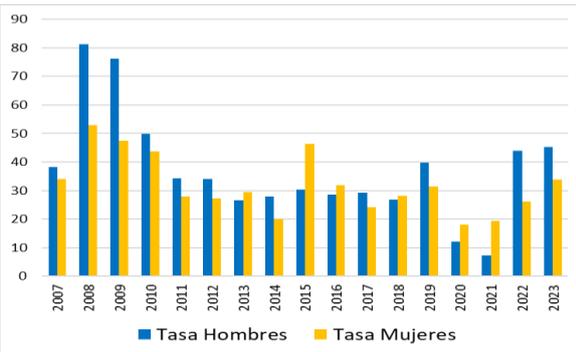
Año	Tasas en 0-1 años			Incidencia en 2-4 años			Incidencia en 5-17 años		
	Hombres	Mujeres	Total	Hombres	Mujeres	Total	Hombres	Mujeres	Total
2007	38,24	34,19	36,26	29,70	29,46	29,59	3,21	4,22	3,70
2008	81,22	52,99	67,53	44,10	38,39	41,32	9,04	6,24	7,68
2009	76,27	47,50	62,32	50,81	28,82	40,12	11,32	7,40	9,41
2010	49,89	43,63	46,86	30,09	22,05	26,17	3,19	3,36	3,27
2011	34,24	27,96	31,19	21,96	19,48	20,75	4,86	4,34	4,61
2012	33,97	27,17	30,66	10,39	8,28	9,36	1,68	1,77	1,73
2013	26,65	29,57	28,08	7,87	7,40	7,64	3,08	1,24	2,18
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	31,90	30,24	13,51	8,12	10,88	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	8,34	10,67	1,51	1,14	1,33
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	43,86	26,25	35,30	7,87	14,24	10,97	1,93	1,13	1,54
2023	45,26	33,96	39,77	18,81	18,52	18,67	3,40	2,24	2,84

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 2007-2023.

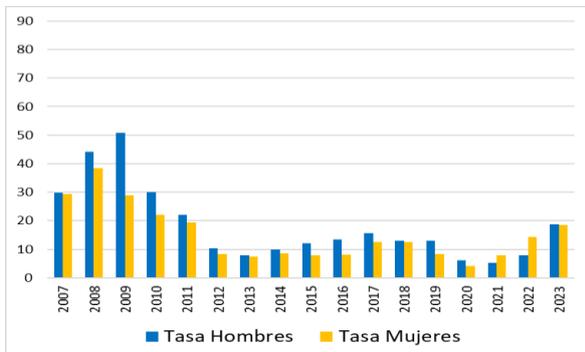
**A. Todas las edades.**



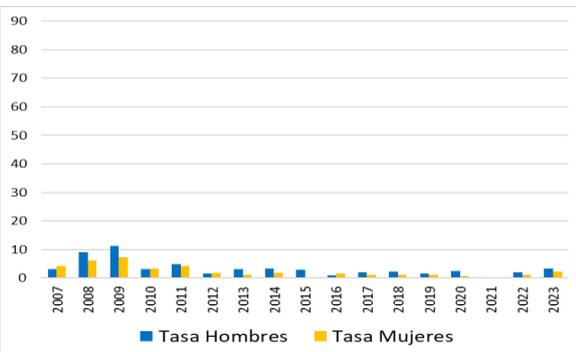
**B. De 0 a 1 años.**



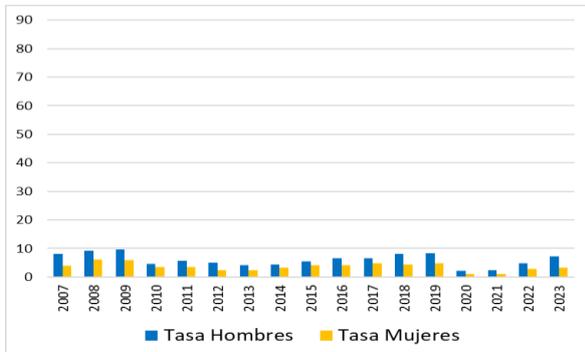
**C. De 2 a 4 años.**



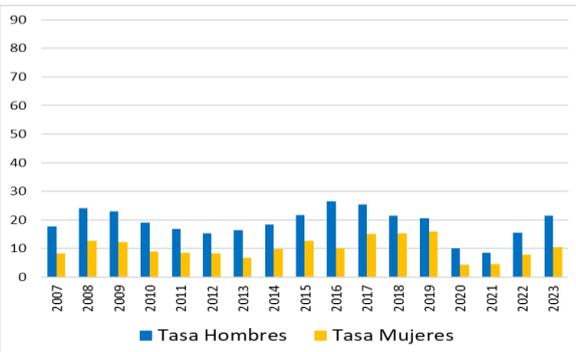
**D. De 5 a 17 años.**



**E. De 18 a 59 años.**



**F. De 60 a 79 años.**



**G. De 80 años o más.**

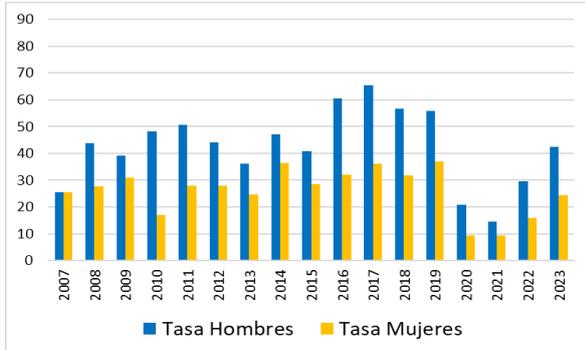


Tabla 5. Casos de ENI en adultos por subgrupos de edad, sexo y año. Comunidad de Madrid. Años 2007-2023.

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	154	76	230	73	43	116	19	40	59
2008	183	124	307	103	68	171	35	46	81
2009	193	121	314	101	67	168	33	54	87
2010	91	71	162	85	50	135	43	31	74
2011	114	72	186	77	48	125	48	53	101
2012	97	49	146	71	47	118	44	55	99
2013	81	46	127	77	39	116	38	50	88
2014	82	64	146	88	58	146	52	77	129
2015	103	80	183	105	76	181	47	62	109
2016	124	82	206	130	61	191	72	71	143
2017	123	92	215	128	94	222	81	83	164
2018	152	86	238	111	97	208	72	74	146
2019	159	95	254	109	104	213	72	87	159
2020	42	22	64	56	30	86	27	22	49
2021	45	20	65	47	31	78	19	22	41
2022	92	56	148	89	55	144	39	38	77
2023	140	68	208	125	75	200	57	59	116
<b>Total</b>	<b>1.975</b>	<b>1.224</b>	<b>3.199</b>	<b>1.575</b>	<b>1.043</b>	<b>2.618</b>	<b>798</b>	<b>924</b>	<b>1.722</b>

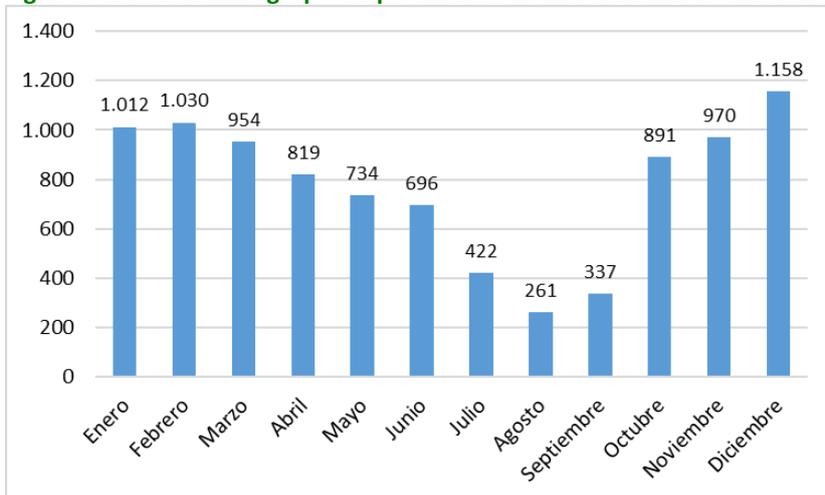
Tabla 6. Tasas de ENI en adultos por subgrupos de edad, sexo y año. Comunidad de Madrid. Años 2007-2023.

Año	Incidencia en 18-59 años			Incidencia en 60-79 años			Incidencia en 80 años o más		
	Hombres	Mujeres	Total	Hombres	Mujeres	Total	Hombres	Mujeres	Total
2007	8,06	3,92	5,97	17,72	8,34	12,50	25,50	25,47	25,48
2008	9,28	6,20	7,73	24,08	12,77	17,81	43,88	27,73	32,97
2009	9,69	5,99	7,82	23,02	12,29	17,07	39,10	30,98	33,63
2010	4,57	3,49	4,03	18,97	9,00	13,45	48,06	17,05	27,28
2011	5,75	3,54	4,63	16,94	8,53	12,29	50,70	27,98	35,55
2012	4,94	2,42	3,66	15,38	8,24	11,43	44,17	28,02	33,45
2013	4,17	2,29	3,21	16,40	6,74	11,06	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	5,47	4,08	4,76	21,77	12,79	16,82	40,74	28,50	32,74
2016	6,61	4,19	5,37	26,44	10,06	17,40	60,38	31,91	41,84
2017	6,57	4,70	5,61	25,52	15,21	19,83	65,33	36,26	46,48
2018	8,07	4,36	6,17	21,52	15,27	18,07	56,59	31,71	40,49
2019	8,35	4,76	6,52	20,52	15,89	17,97	55,72	36,89	43,56
2020	2,17	1,08	1,61	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	9,30	11,19
2022	4,78	2,79	3,77	15,65	7,84	11,33	29,63	15,92	20,80
2023	7,14	3,33	5,19	21,38	10,40	15,32	42,37	24,46	30,87

## 2. Estacionalidad

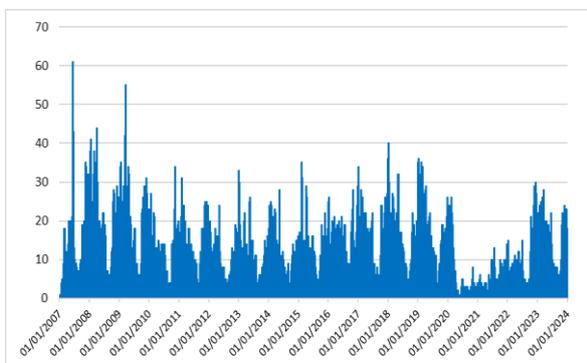
Los meses con mayor número de casos notificados en el periodo de estudio fueron diciembre, enero y febrero (Figura 3). En los años de la pandemia de COVID-19 se perdió la estacionalidad (Figura 4).

**Figura 3. Casos de ENI agrupados por mes. Comunidad de Madrid 2007-2023.**

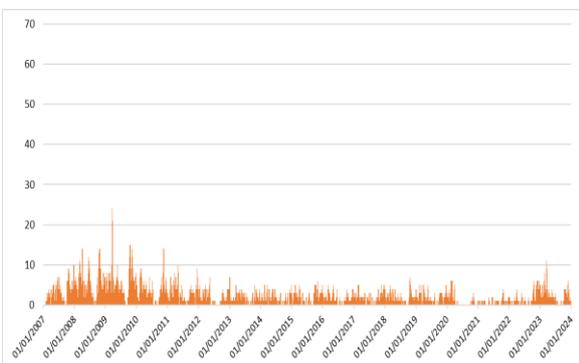


**Figura 4 (A-D). Casos notificados acumulados de 7 días. Comunidad de Madrid 2007-2023.**

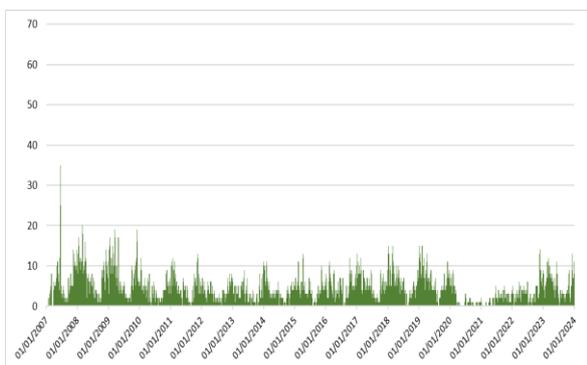
### 4A. Todas las edades.



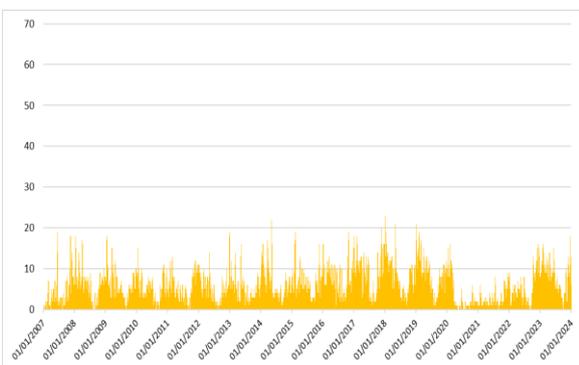
### 4B. Menores de edad.



### 4C. 18 a 59 años.



### 4D. 60 años o más.



### 3. Serotipos

De los 9.284 casos de ENI, en 8.069 (86,9%) se conocía el ST causante y en 1.215 (13,1%) no se dispuso de esta información. De estos 1.215 casos hubo 25 del año 2023 caracterizados por serogrupo.

Entre los 8.069 casos con ST conocido se identificaron 87 ST distintos y los diez más frecuentes (8, 3, 19A, 1, 7F, 22F, 12F, 11A, 9N y 6C) supusieron el 61,0% (4.921 casos). El ST 8, presente en 1.334 casos (16,5%), el 3 con 882 casos (10,9%), el 19A con 585 casos (7,2%) y el 1 con 496 casos (6,1%) fueron los predominantes en el periodo de estudio, situándose el resto por debajo del 5%.

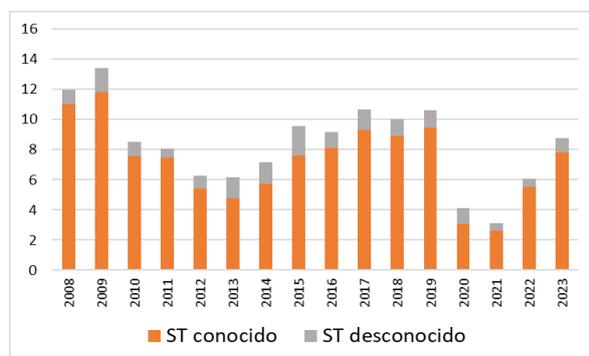
Respecto a los casos con ST conocido, el 8 supuso menos del 8% de los casos en hasta 2011, ascendió hasta situarse por encima del 25% en 2017-2020 y en 2023 se sitúa en el 20,1% con 108 casos. El ST 3 es el más frecuente en 2023 con el 22,4% (120 de 536). El ST 22F, con 46 casos en 2023 (8,6%), se ha convertido en el tercero más frecuente tras el 3 y el 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 ST 1, que en 2008-2011 suponía entre el 10-20% de los casos y desde 2015 representa menos del 1% y con el ST 7F que también supone menos del 1% desde el año 2016.

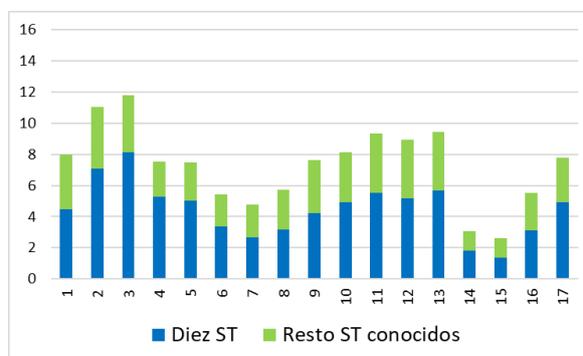
En la figura 5 se observa la elevada proporción de serotipado en la CM, que se ha mantenido en todo el periodo de estudio (5A), el predominio de los diez ST más frecuentes que han supuesto entre el 50-70% de los casos con ST conocido en los años analizados (5B), el efecto dominante de los ST 3 y 8 en los últimos años del periodo de estudio con la práctica desaparición de los ST 1 y 7F y el importante descenso del 19A (5C), así como el escaso impacto de los otros cinco ST más frecuentes, a pesar del ligero incremento del 22F en el año 2023 (5D).

**Figura 5 (A-D). Tasas de incidencia anual por serotipo (ST). Comunidad de Madrid 2007-2023.**

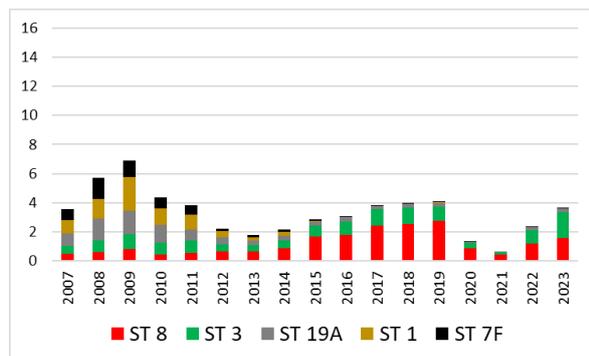
**5A. Todas las ENI.**



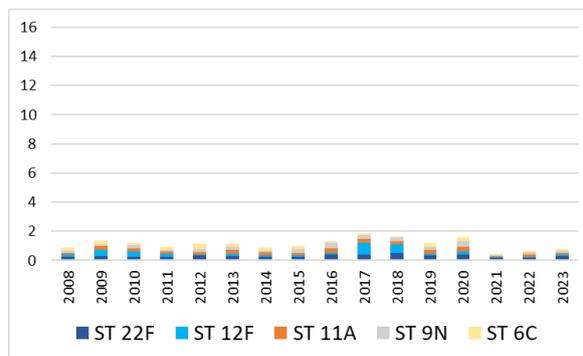
**5B. Diez ST más frecuentes, agrupados.**



**5C. Cinco ST más frecuentes.**



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



### Serotipado en menores de edad

De los 1.745 casos en menores de edad, 1.500 (86,0%) tenían ST conocido. El porcentaje de serotipado fue de 86,8% en 0-1 años, de 83,3% en 2-4 años y de 88,2% en 5-17 años. La distribución de ST en menores se observa en la tabla 7.

**Tabla 7. Distribución de ST en menores en el periodo de estudio completo 2007-2023 y en el bienio 2022-2023, por subgrupos de edad.**

	0-1 años		2-4 años		5-17 años		Total 0-17 años	
	Periodo 2007-2023	Bienio 2022-2023	Periodo 2007-2023	Bienio 2022-2023	Periodo 2007-2023	Bienio 2022-2023	Periodo 2007-2023	Bienio 2022-2023
Casos ENI	772	77	576	50	397	40	1.745	167
Con ST conocido	670	62	480	44	350	31	1.500	137
ST 1	17	0	115	0	136	0	268	0
ST 19A	131	2	43	1	17	2	191	5
ST 3	41	9	58	23	17	8	116	40
ST 5	21	0	37	0	20	0	78	0
ST 8	24	4	14	3	37	7	75	14
ST 7F*	30	0	37	0	15	0	82	0
ST 15B	35	8	18	0	5	1	58	9
ST 24F*	41	6	14	1	1	0	56	7
ST 23B	21	1	24	1	7	0	52	2
ST 10A	38	6	8	1	5	1	51	8
ST 22F	30	4	13	2	5	3	48	9
ST 15A	23	3	11	3	0	0	34	6
ST 19F	24	6	5	1	3	0	32	7
ST 12F	13	1	12	1	6	0	31	2
ST 33*	23	0	5	0	0	0	28	0
ST 11A	13	0	6	1	7	0	26	1
ST 25A	18	3	4	0	1	0	23	3
ST 9N	9	0	4	1	4	0	17	1
ST 24B*	11	1	4	0	1	0	16	1
ST 6C	9	0	2	0	5	2	16	2
ST 15C	9	1	5	1	2	0	16	2
ST 14	7	1	5	1	3	1	15	3
ST 35B	10	0	1	0	3	1	14	1
ST 23A	4	0	3	0	4	0	11	0
ST 17F	6	0	4	1	1	0	11	1
ST 12B	3	0	4	0	3	0	10	0
ST 33F*	7	2	1	0	2	2	10	4
Resto ST	52	4	23	2	40	3	115	9**

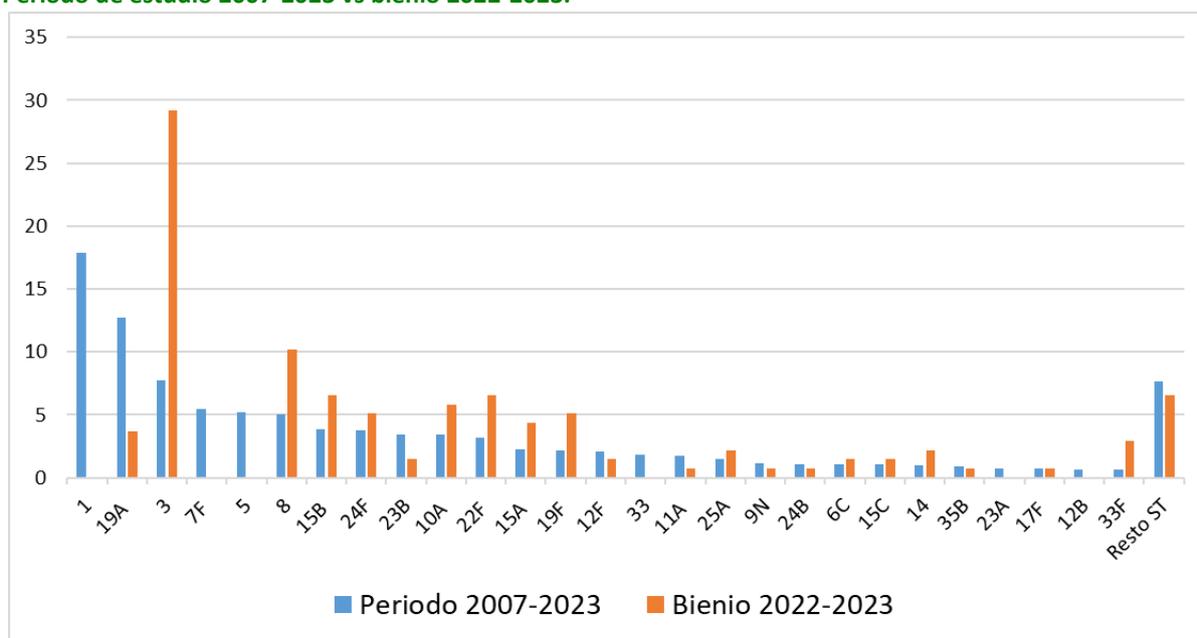
Se consideran los 27 ST con al menos 10 casos en el periodo 2007-2023 y la tabla se ordena por el número de casos en ese periodo.

\* En el bienio 2022-2023 hubo además un caso del serogrupo 7, un caso del serogrupo 24 y 5 del serogrupo 33, caracterizados por serogrupo pero no por serotipo, que no se presentan en la tabla.

\*\* Los 9 ST del bienio 2022-2023 que no se correspondían con los 27 más frecuentes fueron el 31 (2 casos) y el 11D, 18C, 20, 24, 24A, 31, 35A y 35F, todos con un caso.

En la figura 6 se observa el predominio del ST 3 en el bienio 2022-2023, muy por encima del porcentaje observado en el total del periodo de estudio. Otros ST que superan el 5% en el bienio 2022-2023 y que han aumentado su frecuencia relativa son el 8, el 15B, el 24F, el 10A, el 22F y el 19F. También han aumentado su frecuencia relativa pero no llegan al 5% en el bienio 2022-2023 los ST 15A, el 25A, el 6C, el 15C, el 14 y el 33F. Por el contrario, se observa la desaparición de los ST 1, 7F y 5, así como el descenso muy relevante del ST 19A.

**Figura 6. Porcentaje que representa cada ST en menores de edad respecto al total de casos con ST conocido. Periodo de estudio 2007-2023 vs bienio 2022-2023.**



Se consideran los 27 ST con al menos 10 casos en el periodo 2007-2023 y la figura se ordena por el número de casos en ese periodo.

\* Los 9 ST del bienio 2022-2023 que no se correspondían con los 27 más frecuentes fueron el 31 (2 casos) y el 11D, 18C, 20, 24, 24A, 31, 35A y 35F, todos con un caso.

\*\* En el bienio 2022-2023 hubo además un caso del serogrupo 7, un caso del serogrupo 24 y 5 del serogrupo 33, caracterizados por serogrupo pero no por serotipo, que no se presentan en la figura.

### Serotipado en adultos

De los 7.539 casos en adultos, 6.569 (87,1%) tenían ST conocido. El porcentaje de serotipado fue de 87,2% en 18-59 años, de 85,8% en 60-79 años y de 89,1% en 80 años o más. La distribución de ST en adultos se observa en la tabla 8.

**Tabla 8. Distribución de ST en adultos en el periodo de estudio completo 2007-2023 y en el bienio 2022-2023, por subgrupos de edad.**

	18-59 años		60-79 años		80 años o más		Total 18 años o más	
	Periodo	Bienio	Periodo	Bienio	Periodo	Bienio	Periodo	Bienio
	2007-2023	2022-2023	2007-2023	2022-2023	2007-2023	2022-2023	2007-2023	2022-2023
Casos ENI	3.199	356	2.618	344	1.722	193	7.539	893
Con ST conocido	2.789	302	2.245	298	1.535	171	6.569	771
ST 8	687	85	387	67	185	21	1.259	173
ST 3	241	55	306	59	219	30	766	144
ST 19A	157	13	136	10	101	7	394	30
ST 22F	91	12	126	32	86	12	303	56
ST 7F*	175	0	59	1	42	1	276	2
ST 1	165	0	44	0	19	0	228	0
ST 12F	114	6	69	5	34	1	217	12
ST 9N	95	8	64	9	50	6	209	23
ST 11A	64	9	81	4	57	5	202	18
ST 6C*	51	2	72	10	74	6	197	18
ST 14	56	6	46	3	51	4	153	13
ST 15A	41	3	53	3	57	12	151	18
ST 4	99	17	40	6	11	3	150	26
ST 31	22	1	55	7	56	5	133	13
ST 12B	81	11	32	1	16	2	129	14
ST 10A	48	4	46	10	28	4	122	18
ST 23B	45	3	41	5	32	2	118	10
ST 23A	35	7	42	8	36	10	113	25
ST 9V	33	7	34	5	44	7	111	19
ST 35B	30	4	42	6	36	4	108	14
ST 19F	45	9	38	4	19	4	102	17
ST 24F*	25	2	43	2	25	2	93	6
ST 15B	19	5	43	5	21	2	83	12
ST 33*	27	2	37	1	16	0	80	3
ST 16F	21	0	31	2	26	0	78	2
ST 25A	16	6	29	7	27	3	72	16
ST 5	47	0	18	0	4	0	69	0
ST 35F	21	4	29	3	17	2	67	9
ST 16	19	1	27	0	16	1	62	2
ST 17F	18	0	20	3	15	3	53	6
Resto ST	201	20	155	20	115	12	471	52**

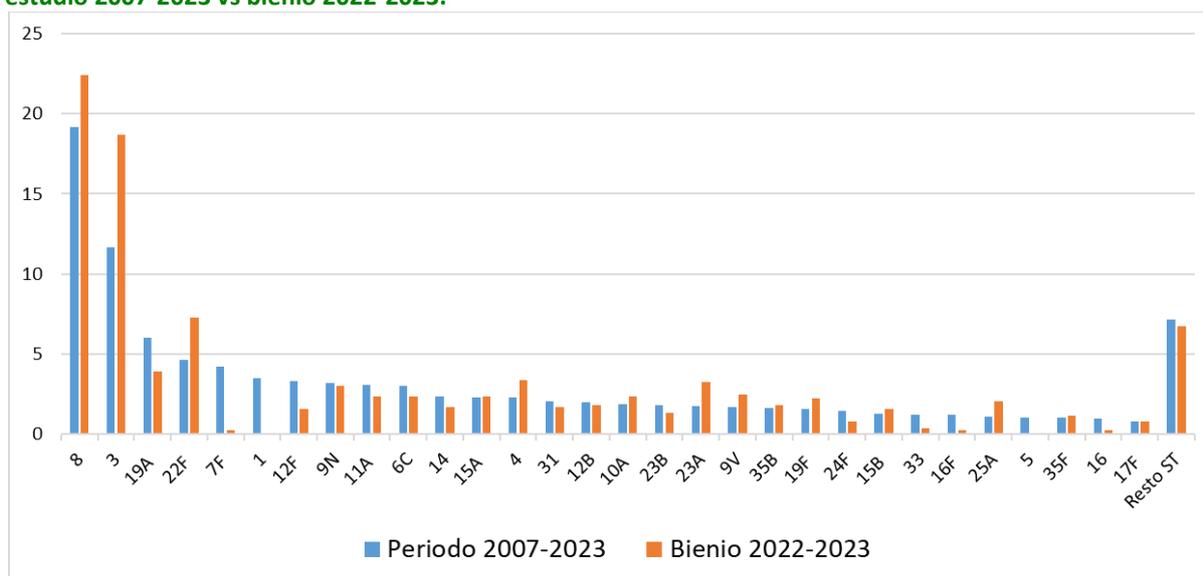
Se consideran los 30 ST con al menos 50 casos en el periodo 2007-2023 y la tabla se ordena por el número de casos en ese periodo.

\* En el bienio 2022-2023 hubo además un caso del serogrupo 7, un caso del serogrupo 18, un caso del serogrupo 24, 6 casos del serogrupo 6 y 9 del serogrupo 33, caracterizados por serogrupo pero no por serotipo, que no se presentan en la tabla.

\*\* Los 52 ST del bienio 2022-2023 que no se correspondían con los 30 más frecuentes fueron el 20 (10 casos), el 12A (5 casos), el 18C (4 casos), el 21 y 7A (3 casos cada uno), el 33F, 23F, 15C y 36 (2 casos cada uno) y el 10B, 11B, 12, 7, 13, 17A, 18, 18A, 18B, 2, 22, 35A, 38, 23, 28, 29, 34, 35 y 40 (todos con 1 caso cada uno).

En la figura 7 se observa el predominio de los ST 8 y 3 en el bienio 2022-2023, por encima del porcentaje observado en el total del periodo de estudio. Otro ST que superan el 5% en el bienio 2022-2023 y que han aumentado su frecuencia relativa es el 22F. También han aumentado su frecuencia relativa pero no llegan al 5% en el bienio 2022-2023 los ST 15A, 4, 10A, 23A, 9V, 35B, 19F, 15B, 25A y el 35F. Por el contrario, se observa la práctica desaparición de los ST 1, 7F y 5, así como el descenso relevante del ST 19A.

**Figura 7. Porcentaje que representa cada ST en adultos respecto al total de casos con ST conocido. Periodo de estudio 2007-2023 vs bienio 2022-2023.**



Se consideran los 30 ST con al menos 50 casos en el periodo 2007-2023 y la figura se ordena por el número de casos en ese periodo.

\* Los 52 ST del bienio 2022-2023 que no se correspondían con los 30 más frecuentes fueron el 20 (10 casos), el 12A (5 casos), el 18C (4 casos), el 21 y 7A (3 casos cada uno), el 33F, 23F, 15C y 36 (2 casos cada uno) y el 10B, 11B, 12, 7, 13, 17A, 18, 18A, 18B, 2, 22, 35A, 38, 23, 28, 29, 34, 35 y 40 (todos con 1 caso cada uno).

\*\* En el bienio 2022-2023 hubo además un caso del serogrupo 7, un caso del serogrupo 18, un caso del serogrupo 24, 6 casos del serogrupo 6 y 9 del serogrupo 33, caracterizados por serogrupo pero no por serotipo, que no se presentan en la figura.

### ST 8, 3, 22F y 19A en menores y adultos

En la tabla 9 se observa que hubo 12 ST con 20 casos o más en el bienio 2022-2023, entre los que destacan el 8 y el 3, colocándose en tercer lugar y a cierta distancia el 22F y en cuarto lugar el 19A. En el conjunto del periodo de estudio 2007-2023 el 8 y el 3 fueron los más frecuentes pero la desaparición del ST 1 (sin casos en 2022-2023) ha hecho que el 22F se sitúe entre los tres más frecuentes, superando al 19A que queda en el cuarto puesto para el bienio 2022-2023. También adelantan posiciones los ST 10A, 4, 23A, 15A y 19F, que no estaban en los diez primeros puestos para el conjunto del periodo, pero sí lo están en 2022-2023. Los ST 4, 23A, 9N y 6C tienen entre 0 y 2 casos en el bienio así que su situación preponderante se debe casi exclusivamente a su presencia en adultos.

En la figura 8 se observa el predominio de los ST 8, 3, 22F y 19A en adultos y el incremento de todos ellos en el año 2023. El ST 8 alcanzó el máximo en 2019, disminuyó en 2020 y 2021 y ascendió en 2022 y 2023. El máximo de casos del ST 3 corresponde al año 2023 con 21 casos en menores y 99 en adultos. El ST 22F está creciendo en adultos y ha tenido su máximo en 2023 con 46 casos (5 de ellos en menores de edad). El ST tiene una tendencia más favorable, tuvo su máximo en 2009 y en 2023 se notificaron 20 casos (2 de ellos en menores).

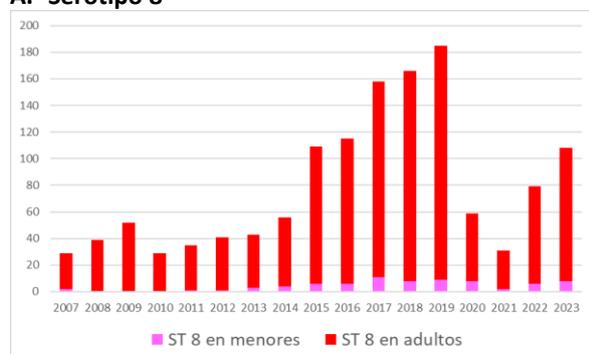
**Tabla 9. ST con 20 casos o más en el bienio 2022-2023, distribuidos por menores y adultos.**

ST	Casos en menores	Casos en adultos	Casos totales
8	14	173	<b>187</b>
3	40	144	<b>184</b>
22F	9	56	<b>65</b>
19A	5	30	<b>35</b>
10A	8	18	<b>26</b>
4	0	26	<b>26</b>
23A	0	25	<b>25</b>
15A	6	18	<b>24</b>
19F	7	17	<b>24</b>
9N	1	23	<b>24</b>
15B	9	12	<b>21</b>
6C	2	18	<b>20</b>
8	14	173	<b>187</b>
3	40	144	<b>184</b>

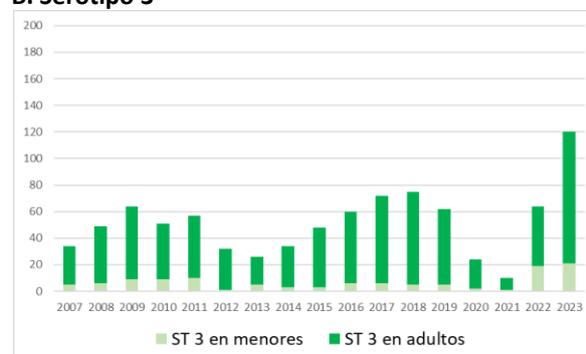
Los ST 8, 3, 22F y 19A también son los cuatro más prevalentes en España en el bienio 2022-2023<sup>10</sup> y en 2018 en la Unión Europea/Espacio Económico Europeo<sup>9</sup>.

**Figura 8 (A-D). Número anual de casos de los ST 8, 3, 22F y 19A.**

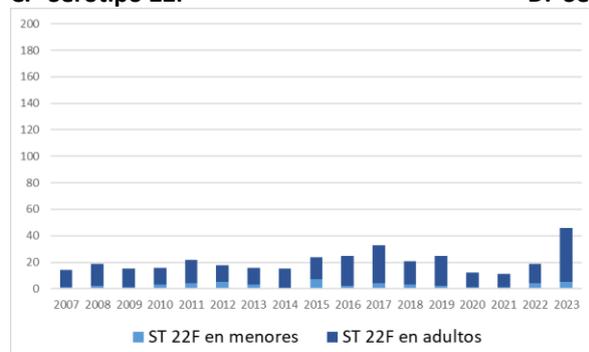
**A. Serotipo 8**



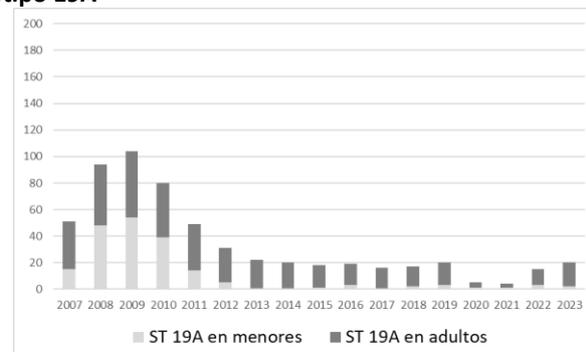
**B. Serotipo 3**



**C. Serotipo 22F**



**D. Serotipo 19A**



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

**Tabla 10. Formas de presentación clínica de enfermedad neumocócica invasiva, secuelas y letalidad según grupos de edad. Comunidad de Madrid. Años 2007-2023.**

Forma de presentación clínica	Casos	Porcentaje*	Fallecimiento	Letalidad	Secuelas	% con secuelas
<b>Neumonía con bacteriemia</b>	<b>4.464</b>	<b>48,1</b>	<b>326</b>	<b>7,3</b>	<b>49</b>	<b>1,1</b>
Menores de edad	594	34,0	1	0,2	20	3,4
De 18 a 59 años	1.660	51,9	58	3,5	17	1,0
De 60 años o más	2.210	50,9	267	12,1	12	0,5
<b>Otras neumonías**</b>	<b>619</b>	<b>6,7</b>	<b>31</b>	<b>5,0</b>	<b>28</b>	<b>4,5</b>
Menores de edad	299	17,1	0	0,0	19	6,4
De 18 a 59 años	135	4,2	10	7,4	4	3,0
De 60 años o más	185	4,3	21	11,4	5	2,7
<b>Sepsis**</b>	<b>1.610</b>	<b>17,3</b>	<b>440</b>	<b>27,3</b>	<b>77</b>	<b>4,8</b>
Menores de edad	150	8,6	17	11,3	21	14,0
De 18 a 59 años	556	17,4	108	19,4	25	4,5
De 60 años o más	904	20,8	315	34,8	31	3,4
<b>Bacteriemia sin foco</b>	<b>1.363</b>	<b>14,7</b>	<b>103</b>	<b>7,6</b>	<b>3</b>	<b>0,2</b>
Menores de edad	409	23,4	1	0,2	0	0,0
De 18 a 59 años	369	11,5	16	4,3	1	0,3
De 60 años o más	585	13,5	86	14,7	2	0,3
<b>Meningitis**</b>	<b>661</b>	<b>7,1</b>	<b>63</b>	<b>9,5</b>	<b>61</b>	<b>9,2</b>
Menores de edad	139	8,0	5	3,6	16	11,5
De 18 a 59 años	266	8,3	26	9,8	22	8,3
De 60 años o más	256	5,9	32	12,5	23	9,0
<b>Peritonitis</b>	<b>94</b>	<b>1,0</b>	<b>20</b>	<b>21,3</b>	<b>0</b>	<b>0,0</b>
Menores de edad	15	0,9	0	0,0	0	0,0
De 18 a 59 años	47	1,5	11	23,4	0	0,0
De 60 años o más	32	0,7	9	28,1	0	0,0
<b>Otras formas clínicas***</b>	<b>313</b>	<b>3,4</b>	<b>16</b>	<b>5,1</b>	<b>10</b>	<b>3,2</b>
Menores de edad	107	6,1	0	0,0	1	0,9
De 18 a 59 años	98	3,1	1	1,0	6	6,1
De 60 años o más	108	2,5	15	13,9	3	2,8
<b>Desconocida</b>	<b>160</b>	<b>1,7</b>	<b>9</b>	<b>5,6</b>	<b>0</b>	<b>0,0</b>
Menores de edad	32	1,8	0	0,0	0	0,0
De 18 a 59 años	68	2,1	3	4,4	0	0,0
De 60 años o más	60	1,4	6	10,0	0	0,0
<b>Total</b>	<b>9.284</b>	<b>100</b>	<b>1.008</b>	<b>10,9</b>	<b>228</b>	<b>2,5</b>
Menores de edad	<b>1.745</b>	<b>100</b>	<b>24</b>	<b>1,4</b>	<b>77</b>	<b>4,4</b>
De 18 a 59 años	<b>3.199</b>	<b>100</b>	<b>233</b>	<b>7,3</b>	<b>75</b>	<b>2,3</b>
De 60 años o más	<b>4.340</b>	<b>100</b>	<b>751</b>	<b>17,3</b>	<b>76</b>	<b>1,8</b>

\* Porcentajes calculados para cada población (total, menores, 18-59 y 60 años o más). \*\*Otras neumonías: incluyen las neumonías con empiema (511 casos) y las no especificadas (108 casos). No se incluyen las sepsis con neumonía (27 casos) que se clasifican con el resto de sepsis ni las meningitis con neumonía (27 casos) que se clasifican con el resto de meningitis. La sepsis con meningitis (274 casos) se incluyen en las sepsis y no en las meningitis. \*\*\*Otras formas clínicas: incluyen infecciones de cualquier localización y predominan las artritis (68 casos) y la patología de la apófisis mastoides (44 casos).

Como se observa en la tabla 10, la forma clínica más frecuente fue una neumonía bacteriémica (48,1%), seguida por la sepsis (17,3%) y la bacteriemia sin foco (14,7%).

Las neumonías con bacteriemia y las sepsis fueron más frecuentes en adultos que en menores de edad mientras que en las bacteriemias sin foco y en las otras neumonías la situación fue la contraria. En menores de edad estas otras neumonías corresponden casi exclusivamente a neumonía con empiema (296 casos).

En el bienio 2022-2023 se observó, para el conjunto de todas las edades, un incremento relativo de las sepsis con 231 casos (21,8% del total) y de las meningitis con 110 casos (10,4%).

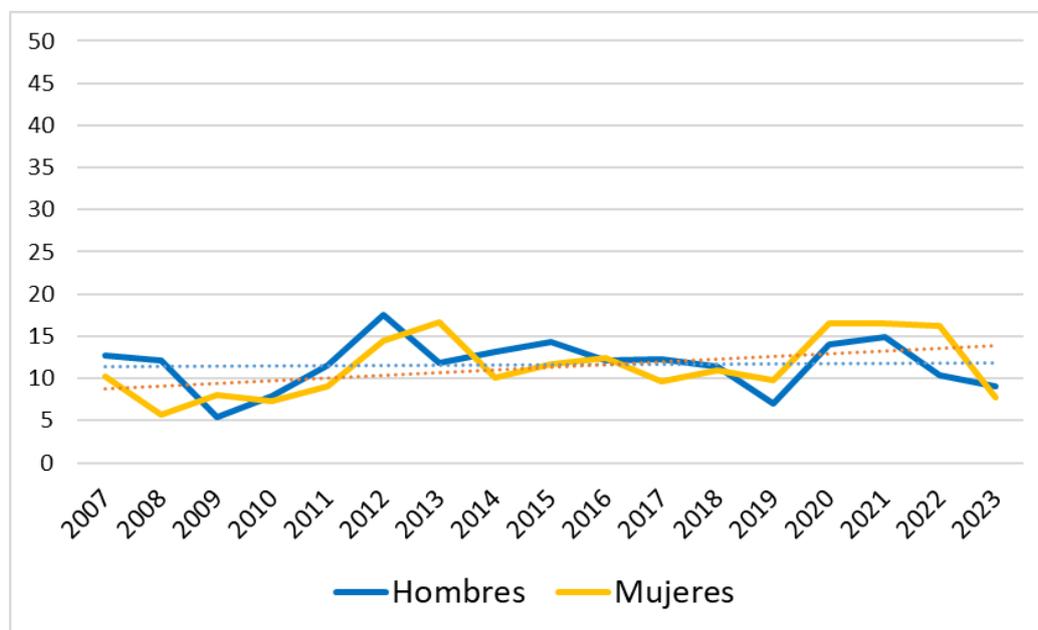
### Letalidad

Entre los 9.284 casos de ENI hubo 1.008 fallecidos (letalidad promedio de 10,9%) y fue más alta (15,2%) en el bienio 2020-2021 coincidiendo con la pandemia de COVID-19, mientras que en el bienio 2022-2023 se situó en el 10,3%.

Fallecieron por ENI 593 hombres y 415 mujeres (razón hombre/mujer de 1,4). La tasa de mortalidad promedio fue de 0,91 defunciones por 100.000 habitantes, siendo de 1,12 en hombres y de 0,72 en mujeres.

La letalidad más elevada (27,3%) correspondió a los casos con sepsis y a los casos con peritonitis (21,3%). Respecto a la evolución temporal, la letalidad para ambos sexos en conjunto osciló entre el 6,5% en 2009 y el 16,3% en 2012 y la tendencia fue estable en hombres y ligeramente creciente en mujeres (Figura 9).

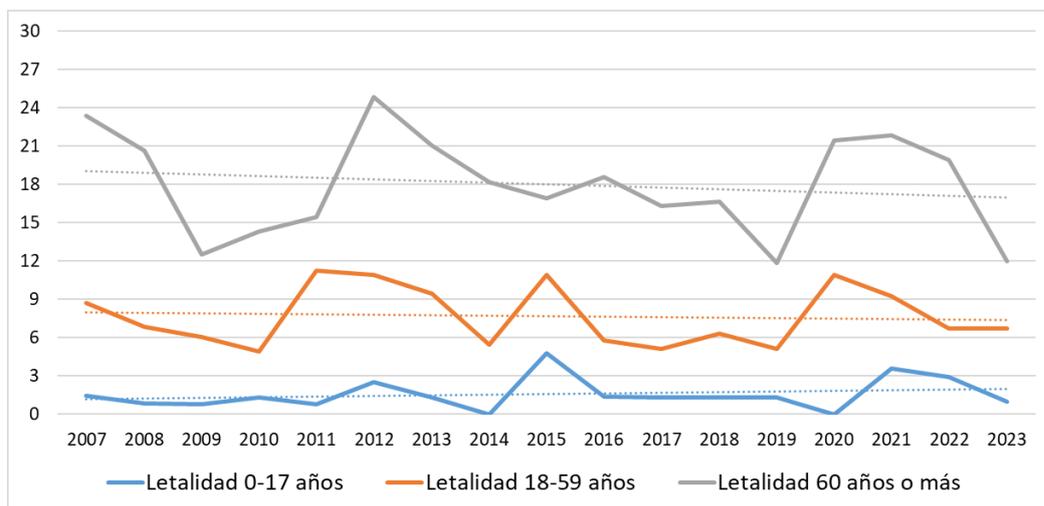
**Figura 9. Evolución anual de la letalidad por sexo. Comunidad de Madrid. Años 2007-2023.**



Fallecieron 24 menores de edad (12 hombres y 12 mujeres), 233 personas de 18 a 59 años (163 hombres y 70 mujeres) y 751 de 60 años o más (418 hombres y 333 mujeres). La letalidad en menores de edad fue de 1,4% (1,2% en hombres y de 1,6% en mujeres), entre las personas de 18 a 59 años fue de 7,3% (8,3% en hombres y de 5,7% en mujeres) y entre las de 60 años o más fue de 17,0% (17,3% en

hombres y de 16,7% en mujeres). La evolución temporal de la letalidad por grupo de edad se muestra en la figura 10, siendo ligeramente ascendente en menores y ligeramente descendente en los dos grupos de edad de adultos.

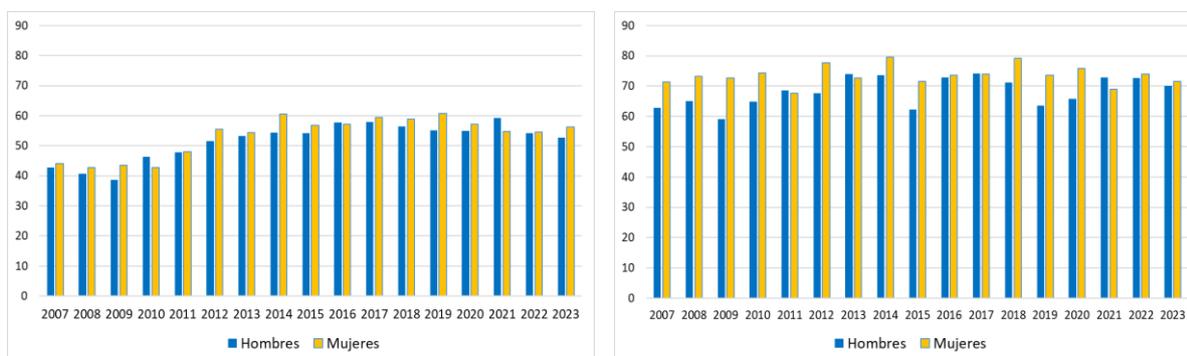
**Figura 10. Evolución de la letalidad de la ENI por grupo de edad y año. Comunidad de Madrid. Años 2007-2023.**



El promedio de edad de los casos fue más bajo hasta 2011, tanto en hombres como en mujeres situándose desde 2012 por encima de los 50 años (Figura 11). Para el conjunto del periodo 2007-2023, el promedio de edad de los hombres fue de 50,7 y el de las mujeres de 53,0 años. En el bienio 2022-2023 el promedio de edad ascendió en hombres a 53,3 y a 55,6 en mujeres.

Respecto a los fallecidos, para el conjunto del periodo 2007-2023, el promedio de edad de los hombres fue de 68,3 y el de las mujeres de 73,8 años. En el bienio 2022-2023 el promedio de edad de los fallecidos fue de 71,2 en hombres y de 73,1 en mujeres, con tendencia a igualarse.

**Figura 11 A y B. Promedio de edad de los casos y de los fallecidos por ENI, por año y sexo. Comunidad de Madrid. Años 2007-2023.**



Considerando los 896 fallecidos con ST conocido, se identificaron 58 ST distintos. El ST con más fallecimientos fue el 3 (137 defunciones), seguido por el 8 (89 defunciones), el 19A (64 defunciones) y

el 11A (52 defunciones). En 105 fallecimientos no se dispuso de información del ST causante (Tabla 11).

Entre los diez ST más prevalentes la letalidad fue de 10% (4.921 casos y 492 fallecidos). La letalidad más elevada correspondió al 11A con el 22,8% (52/228), seguido por el 9N con el 15,9% (36/226), el 3 con el 15,5% (1137/882) y el 6C con el 15,0% (32/213). Los ST de menor letalidad fueron el 1 con el 0,8% (4/496), el 7F con el 5,0% (18/358), el 12F con el 6,5% (16/248) y el 8 con el 6,7% (89/1.334). El 19A tuvo una letalidad del 10,9% (64/585) y el 22F del 12,5% (44/351).

En el bienio 2022-2023 hubo 109 fallecimientos con predominio del ST 3 con 15 defunciones, el ST 8 con 8 y el 9N, 15A y 22F con 7 defunciones cada uno.

Considerando todo el periodo 2007-2023, de los 896 fallecidos con ST identificado, en 373 casos se trataba de un serotipo incluido en la VC15 y en 523 no estaba incluido. Del mismo modo, el ST causante estaba incluido en 557 casos en la VC20 y no lo estaba en 339. De estos 339 últimos casos, el serotipo 31 (38 defunciones), el 9N (36 defunciones), el 15A (33 defunciones) y el 6C (32 defunciones) son los más frecuentes.

## Secuelas

Se conoce la presencia de secuelas en 228 pacientes (2,5%) y éstas fueron más frecuentes en los casos con meningitis (9,2% con secuelas y 11,5% si eran menores de edad). Entre los menores de edad los casos con presentación clínica en forma de sepsis también presentaron una frecuencia elevada de secuelas (14%).

La frecuencia de casos con secuelas en menores de edad fue de 4,4%, entre las personas de 18 a 59 años fue de 2,3% y entre las de 60 años o más fue de 1,8%.

Las secuelas fueron muy variadas, incluyendo crisis epilépticas, deterioro cognitivo, hemiparesia, tetraparesia y 21 casos de hipoacusia. Los ST con mayor número de casos asociados a secuelas fueron el 3 (26 casos), el 8 (21 casos), el 1 (21 casos) y el 19A (19 casos) y hubo otros treinta y un ST con 1-8 casos de secuelas cada uno. En 48 casos con secuelas el ST causante no estaba incluido en la VC20 y en otros 45 no se pudo identificar.

Potencialmente, 134 casos con secuelas se hubieran podido evitar con una vacunación universal utilizando VC20 (58 en menores, 47 en adultos de 18 a 59 años y 29 en personas de 60 y más años).

El porcentaje de casos con secuelas ha sido elevado en el bienio 2022-2023, con 32 casos que suponen el 3%. De estos 32 casos, 3 eran menores de edad, 14 tenían entre 18-59 años y otros 15 tenían 60 años o más.

**Tabla 11. Casos, defunciones y secuelas por ENI según grupos de edad y grupos de ST contenidos en las vacunas conjugadas VC15 y VC20. Comunidad de Madrid. Años 2007-2023.**

Grupo de ST	Casos	Fallecidos	Secuelas
<b>STVC15</b>	<b>3.555</b>	<b>373</b>	<b>93</b>
Menores de edad	874	7	49
De 18 a 59 años	1.175	85	28
De 60 años o más	1.506	281	16
<b>STVC15No</b>	<b>4.514</b>	<b>523</b>	<b>89</b>
Menores de edad	626	12	19
De 18 a 59 años	1.614	115	30
De 60 años o más	2.274	396	40
<b>STVC20</b>	<b>5.679</b>	<b>557</b>	<b>134</b>
Menores de edad	1.115	9	58
De 18 a 59 años	2.107	132	47
De 60 años o más	2.457	416	29
<b>STVC20No</b>	<b>2.390</b>	<b>339</b>	<b>48</b>
Menores de edad	385	10	10
De 18 a 59 años	682	68	11
De 60 años o más	1.323	261	27
<b>Total con serotipo conocido</b>	<b>8.069</b>	<b>896</b>	<b>182</b>
Menores de edad	1.500	19	68
De 18 a 59 años	2.789	200	58
De 60 años o más	3.780	677	56
<b>Total con serotipo no conocido</b>	<b>1.215</b>	<b>112</b>	<b>46</b>
Menores de edad	245	5	9
De 18 a 59 años	410	33	17
De 60 años o más	560	74	20

STVC15: serotipo incluido en vacuna conjugada 15. STVC15No: serotipo no incluido en vacuna conjugada 15.

STVC20: serotipo incluido en vacuna conjugada 20. STVC20No: serotipo no incluido en vacuna conjugada 20.

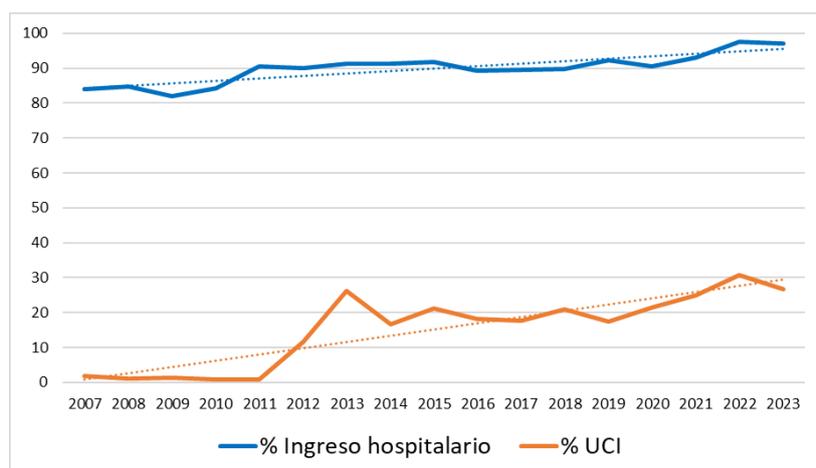
En la tabla 11 se observa que hubo 2.390 casos que no hubieran podido ser prevenidos con la VC20 ya que están asociados a 67 ST distintos que no están contenidos en ella. Los cuatro más frecuentes son el 9N (226 casos), el 6C (213 casos), el 15A (185 casos) y el 23B (170 casos).

Considerando los 926 casos con serotipo conocido del bienio 2022-2023, 651 casos, 54 fallecimientos y 24 casos con secuelas hubieran sido potencialmente prevenibles con VC20.

## 5. Hospitalización

De los 9.284 casos de ENI en 8.300 (89,5%) consta el ingreso hospitalario. En todos los años de estudio la hospitalización se situó por encima del 80% y la tendencia es ligeramente creciente, situándose desde 2019 por encima del 90%. En 1.295 de los 8.300 casos hospitalizados consta además el ingreso en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), lo que supone el 13,9% del total de casos ENI, con una tendencia claramente ascendente (Figura 12).

**Figura 12. Porcentaje anual de hospitalización y de estancia en UCI por ENI. Comunidad de Madrid, años 2007-2023.**



El porcentaje de casos de ENI hospitalizados fue superior al 90% en personas de 60 años o más y de 60 a 79 años y más bajo en menores de 2 años. El porcentaje de estancia en UCI fue más alto personas de 18 a 59 años y de 60 a 79 años de edad y más bajo en personas de 80 años o más (Tabla 12).

**Tabla 12. Casos de ENI hospitalizados y en UCI por grupo de edad. Comunidad de Madrid, años 2007-2023.**

	Casos	Hospitalizados	UCI	% Hospitalizados	% UCI
0-1 años	772	632	89	81,9	11,5
2-4 años	576	497	69	86,3	12,0
5-17 años	397	343	51	86,4	12,8
18-59 años	3.199	2.785	546	87,1	17,1
60-79 años	2.618	2.429	476	92,8	18,2
80 años o más	1.722	1.614	64	93,7	3,7
<b>Total</b>	<b>9.284</b>	<b>7.831</b>	<b>1.284</b>	<b>89,4</b>	<b>13,9</b>

Consta hospitalización en 1.593 (98,9%) y estancia en UCI en 566 (35,2%) de los 1.610 casos con sepsis como forma de presentación clínica.

Entre los 10 ST más frecuentes, el 3 se asoció a un mayor porcentaje de hospitalización (94,1%) y de ingreso en UCI (23,3%), mientras que el 7F, más frecuente al inicio del estudio, presentó los valores más bajos (81,8% de hospitalización y 3,4% de ingreso en UCI).

## 6. Antecedentes patológicos

De los 9.284 casos de ENI, 5.194 (55,9%) presentaban antecedentes patológicos de interés, siendo las inmunodeficiencias, las patologías respiratorias y las cardíacas las más frecuentes. La letalidad en personas con antecedentes patológicos fue de 15,6% (812/5.194) mientras que en personas sin antecedentes fue de 4,8% (196/4.090). La esplenectomía o asplenia, la patología tumoral y la hepática se asociaron a letalidades superiores al 20% (Tabla 13).

**Tabla 13. Antecedentes patológicos\* de casos de enfermedad neumocócica invasiva y letalidad. Comunidad de Madrid. Años 2007-2023.**

Antecedentes patológicos	Casos	Porcentaje	Promedio de edad	Fallecimiento	Letalidad
Inmunodeficiencia	1.179	12,7	56,6	189	16,0
Patología respiratoria	1.056	11,4	67,5	128	12,1
Patología cardíaca	793	8,5	76,1	154	19,4
Patología tumoral	401	4,3	66,5	89	22,2
Patología hepática	386	4,2	58,3	79	20,5
Patología renal	208	2,2	67,6	38	18,3
Diabetes mellitus	180	1,9	69,0	20	11,1
Tabaquismo	138	1,5	52,1	7	5,1
Patología craneal**	111	1,1	51,4	13	11,7
Alcoholismo	66	0,7	51,5	8	12,1
Esplenectomía o asplenia	61	0,7	51,7	16	26,2
Otros	615	6,6	51,5	71	11,5
No constan antecedentes	4.090	44,1	37,9	196	4,8
<b>Total</b>	<b>9.284</b>	<b>100</b>	<b>52,2</b>	<b>1.008</b>	<b>10,9</b>

\* Solo se incluye el antecedente patológico considerado más relevante, aunque coexistan varias patologías.

\*\* Incluye traumatismo o cirugía craneal y fístula de LCR.

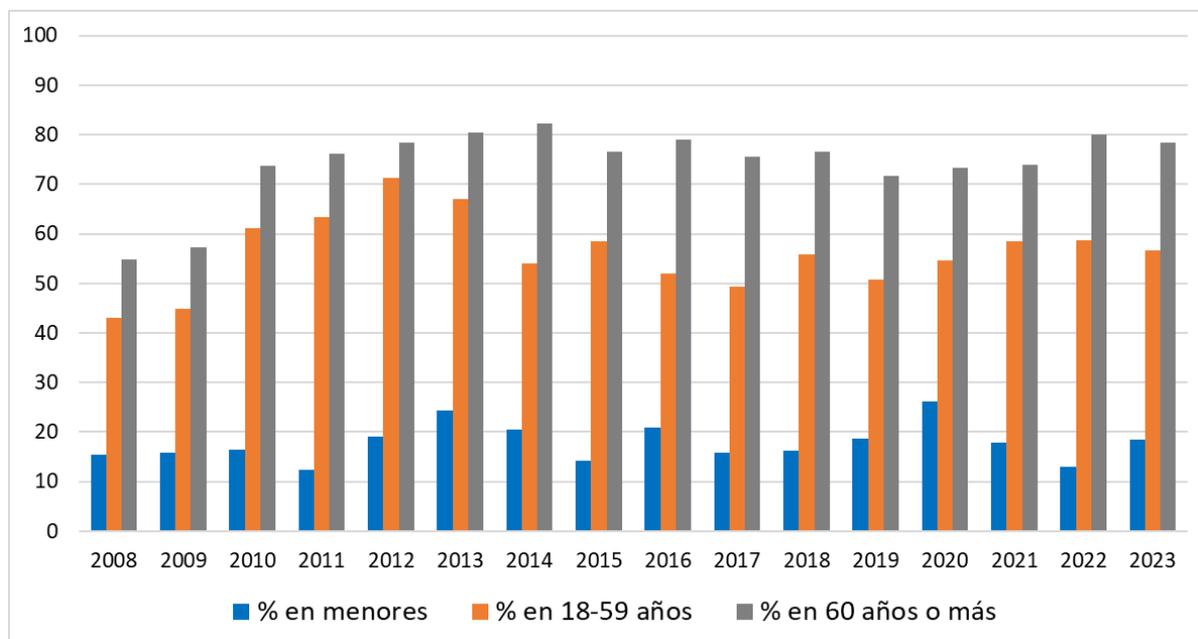
En los 1.745 casos menores de edad, 289 (16,6%) presentaban comorbilidades específicas, incluyendo 63 casos con patología respiratoria, 43 con inmunodeficiencia, 26 con patología cardíaca, 13 prematuros, 10 con síndrome de Down, y 7 con anemias hemolíticas o talasemia. De los 24 fallecidos, 13 (54,2%) presentaban patologías previas.

Entre las 3.199 personas de 18 a 59 años de edad, 1.719 (53,7%) tenían patologías previas, incluyendo 593 casos con inmunodeficiencia, 217 con patología hepática, 198 con patología respiratoria, 93 con tabaquismo, 84 con tumores y 69 con patología cardíaca. Entre los 250 casos con otras patologías hubo 38 infectados por VIH en los que no se consideró la presencia de inmunodeficiencia. De los 233 fallecidos, 186 (79,8%) presentaban antecedentes patológicos y de ellos 71 presentaban inmunodeficiencia, 40 patología hepática y 16 patología tumoral.

En 3.186 (73,4%) de los 4.340 casos de ENI en personas de 60 años o más se observaron antecedentes patológicos, incluyendo 795 con patología respiratoria, 698 con patología cardíaca y 543 con inmunodeficiencia. De los 751 fallecidos, 613 (81,6%) presentaban antecedentes patológicos y de ellos 147 tenían patología cardíaca, 116 una inmunodeficiencia y otros 116 patología respiratoria.

Desde el año 2011 el porcentaje de casos de ENI en los que consta algún antecedente patológico de interés está entre el 55% y el 66%, con porcentajes más altos en los grupos de edad superiores (Figura 13).

**Figura 13. Porcentaje de casos de ENI en los que constan antecedentes patológicos de interés, por grupo de edad y año. Comunidad de Madrid. Años 2007-2023.**



El análisis de los ST causantes de ENI entre los casos con antecedentes patológicos no muestra diferencias respecto al conjunto de casos de ENI. De los 8.069 casos con ST conocido, 4.504 (55,8%) presentaban antecedentes de interés y de los 1.215 casos con ST desconocido, 690 (56,8%) presentaban antecedentes.

Entre los 4.504 casos con antecedentes patológicos y ST conocido, el 58,3% (2.626 casos) estaban asociados a los diez ST más frecuentes, frente al 61,0% en el conjunto de casos de ENI.

El serotipo 8 con 771 casos supone el 17,1% de los 4.504 casos con ST conocido y antecedentes patológicos de interés, mientras que el serotipo 3 con 536 casos representa el 11,9%. Para el total de casos de ENI el serotipo 8 supone el 16,5% de los casos y el serotipo 3 el 10,9%.

## 7. Estado vacunal

De los 9.284 casos de ENI, en 4.143 (45,4%) constaba una vacunación antineumocócica previa. El porcentaje es de 78,2% en menores de edad, de 10,6% en 18-59 años y de 56,2% en personas de 60 años o más.

Entre los 1.719 casos de ENI en personas de 18 a 59 años con antecedentes de riesgo, 291 (16,9%) presentaban antecedente de vacunación antineumocócica.

**Figura 14 A-D. Casos de ENI según antecedente vacunal, por grupo de edad quinquenal. Comunidad de Madrid. Comparación de los bienios 2008-2009 (n=1.610), 2012-2013 (n=847), 2018-2019 (n=1.367) y 2022-2023 (n=1.060).**

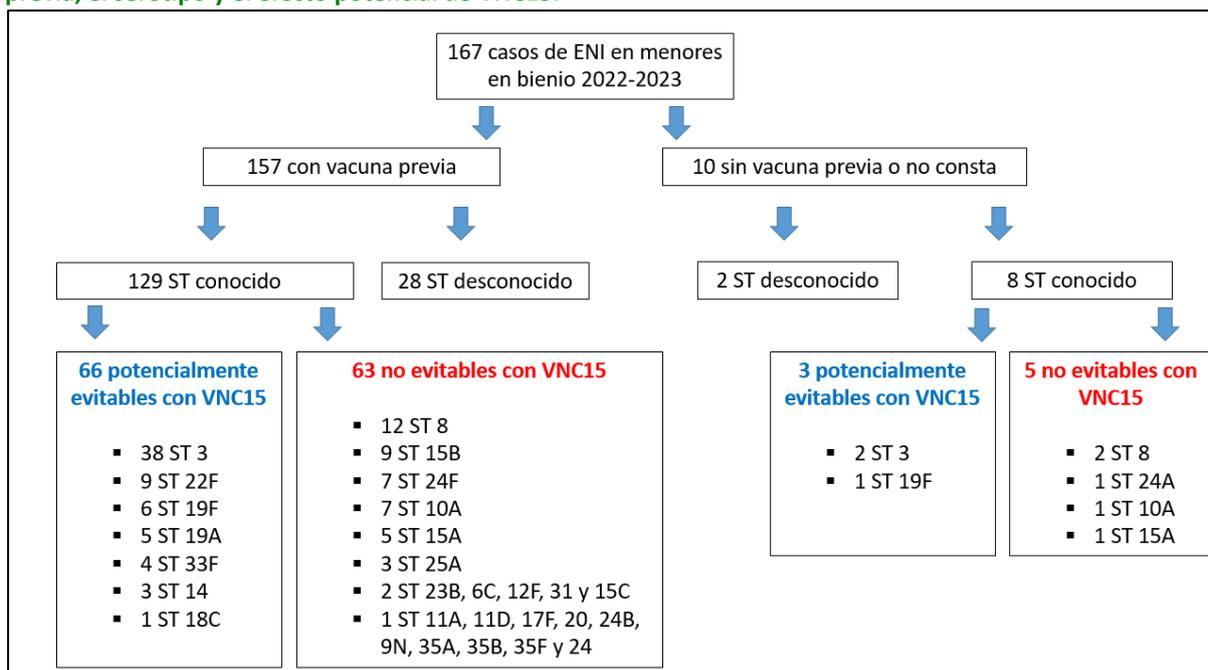


En la figura 14 se observa una disminución muy relevante del número de casos de ENI en el grupo de 0-4 años (especialmente en los que tienen vacuna previa) con estabilización tras el bienio 2012-2013, un descenso del número de casos en no vacunados en los grupos de 35-39, 40-44 y 45-49 años y un desplazamiento de la edad de los casos con vacuna previa hacia edades superiores (promedio de 28,1 años en 2008-2009, de 52,1 años en 2012-2013, de 60,3 años en 2018-2019 y de 53,9 años en 2022-2023). El promedio de edad de los casos sin vacuna previa fue de 47,6 años en 2008-2009, de 54,7 años en 2012-2013, de 55,3 años en 2018-2019 y de 54,3 en 2022-2023.

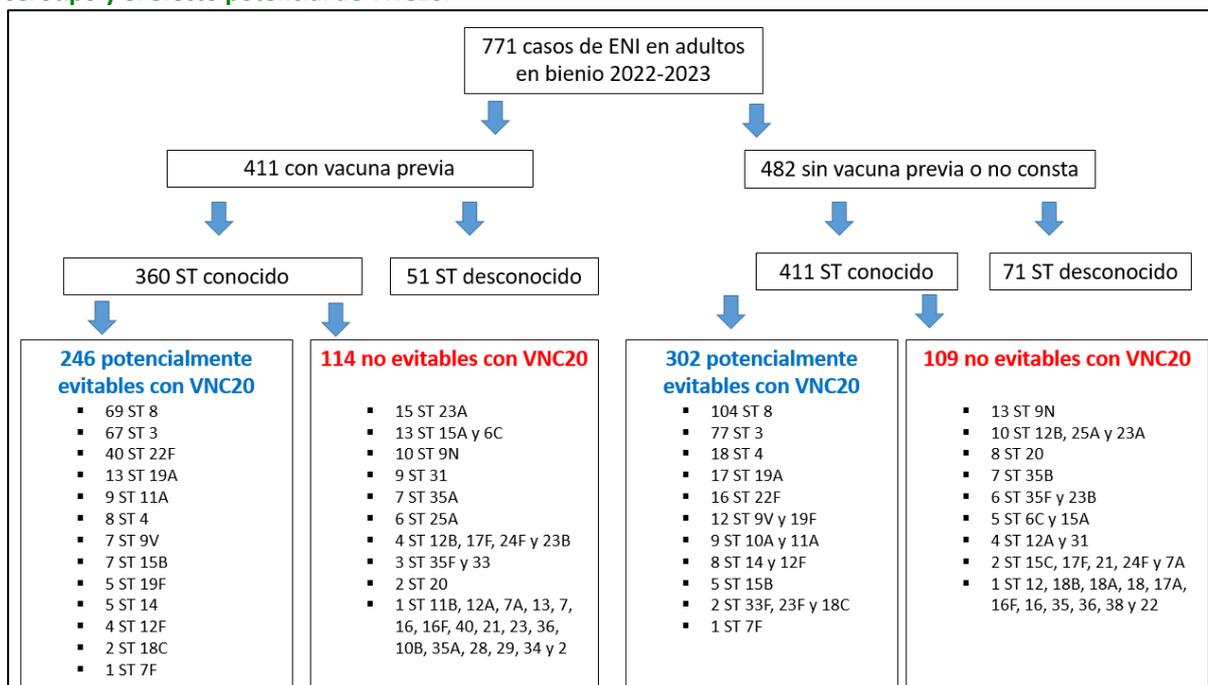
### 7.1. Situación en el bienio 2022-2023

En las figuras 15 y 16 se observa que, en el bienio 2022-2023, 69 menores y 548 adultos hubieran sido potencialmente evitables con la VNC15 y VCN20, respectivamente.

**Figura 15. Distribución de casos de ENI en menores de edad en el bienio 2022-2023 según la vacunación previa, el serotipo y el efecto potencial de VNC15.**



**Figura 16. Distribución de casos de ENI en adultos en el bienio 2022-2023 según la vacunación previa, el serotipo y el efecto potencial de VNC20.**



**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 ST contenidos en las vacunas VC13, VC15 y VC20, según grupos de edad se presenta en las Tablas 14 y 15 y Figuras 17 y 18.

**Tabla 14. Fracción evitable de casos según tres vacunas conjugadas, por grupo de edad en la Comunidad de Madrid. Periodo 2007-2023 y bienio 2022-2023.**

	Casos ENI*	VC13	Fracción atribuible VC13	VC15	Fracción atribuible VC15	VC20	Fracción atribuible VC20
<b>0-17 años</b>							
2007-2023	1.500	816	54,4	874	58,3	1.115	74,3
2022-2023	137	56	40,9	69	50,4	103	75,2
<b>18-59 años</b>							
2007-2023	2.789	1.081	38,8	1.175	42,1	2.107	75,5
2022-2023	302	109	36,1	122	40,4	231	76,5
<b>60 años o más</b>							
2007-2023	3.780	1.288	34,1	1.506	39,8	2.457	65,0
2022-2023	469	148	31,6	193	41,2	317	67,6
<b>TOTAL</b>							
2007-2023	8.069	3.185	39,5	3.555	44,1	5.679	70,4
2022-2023	908	313	34,5	384	42,3	651	71,7

\* Con serotipo conocido.

Considerando las vacunas conjugadas comercializadas con mayor número de ST, potencialmente, en menores de edad y en los dos últimos años, se hubieran podido evitar 56 casos con la VC13, 69 con la VC15 y 103 con la VC20. En personas de 18 a 59 años se hubieran podido evitar, potencialmente, 109 casos con la VC13, 122 con la VC15 y 231 con la VC20, todo ello en los últimos dos años. Del mismo modo, en personas de 60 años o más, se podrían haber evitado 148 casos con la VC13, 193 con la VC15 y 317 con la VC20.

En el bienio 2022-2023 habría 34 casos en menores no evitables con la VC20, causados principalmente por los ST 24F (7 casos) y 15A (6 casos). Para el mismo periodo y grupo de edad los 68 casos no evitables con la VC15 se deben a fundamentalmente al ST 8 (14 casos), 15B (9 casos), 10A (8 casos), 24F (7 casos) y 15A (6 casos).

Para el mismo bienio y el grupo de edad 18-59 años, los 71 casos no evitables con la VC20 están causados principalmente por el ST 12B (11 casos), 9N (8 casos), 23A (7 casos) y 25A (6 casos).

En el bienio 2022-2023 y el grupo de edad de 60 años o más, los 152 casos no evitables con la VC20 se deben fundamentalmente a los ST 23<sup>a</sup> (18 casos), 6C (16 casos), 15A (15 casos) y 9N (15 casos).

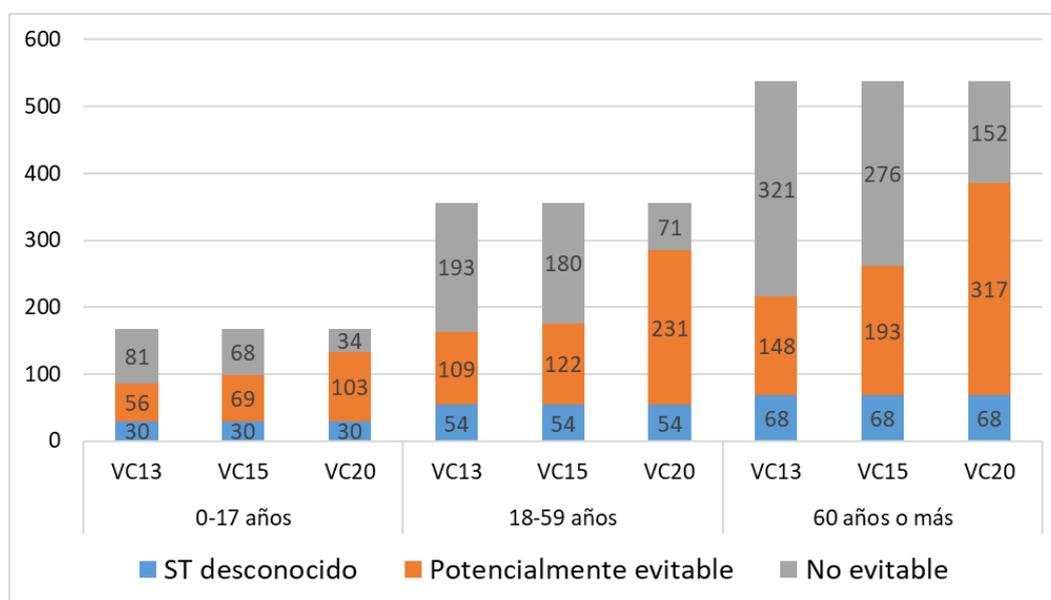
Respecto a la mortalidad, potencialmente, en menores de edad y en los últimos dos años, se hubiera podido evitar 1 defunción con la VC13, con la VC15 y con la VC20. En personas de 18 a 59 años se hubieran podido evitar, potencialmente, 4 muertes con la VC13, 5 con la VC15 y 11 con la VC20, todo ello en los últimos dos años. Del mismo modo, en personas de 60 años o más, se podrían haber evitado 24 defunciones con la VC13, 30 con la VC15 y 42 con la VC20.

**Tabla 15. Fracción evitable de defunciones según tres vacunas conjugadas, por grupo de edad en la Comunidad de Madrid. Periodo 2007-2023 y bienio 2022-2023.**

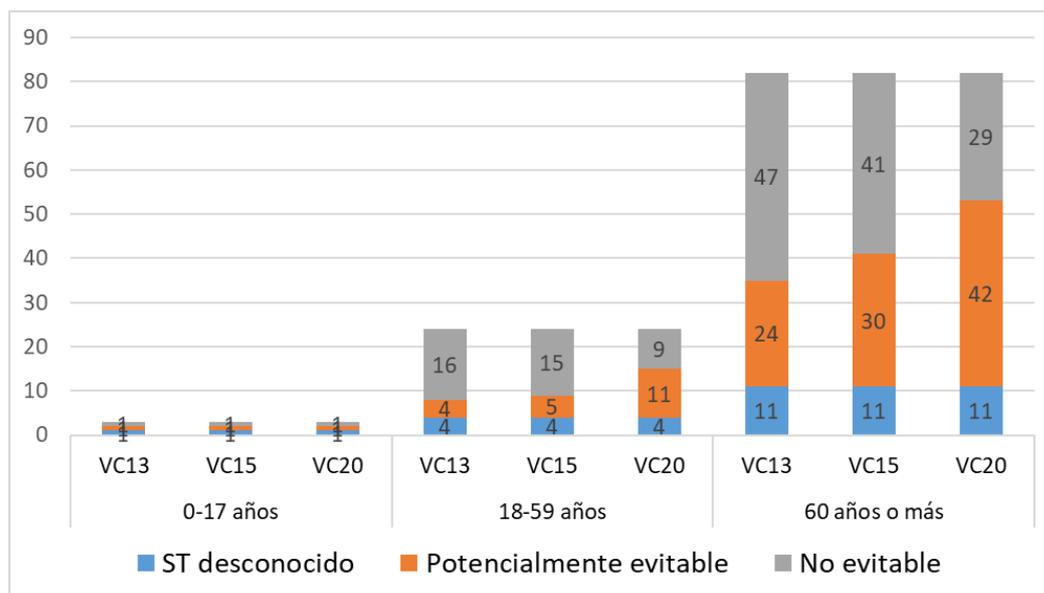
	Fallecidos ENI*	VC13	Fracción atribuible VC13	VC15	Fracción atribuible VC15	VC20	Fracción atribuible VC20
<b>0-17 años</b>							
2007-2023	19	6	31,6	7	36,8	9	47,4
2022-2023	2	1	50,0	1	50,0	1	50,0
<b>18-59 años</b>							
2007-2023	200	75	37,5	85	42,5	132	66,0
2022-2023	20	4	20,0	5	25,0	11	55,0
<b>60 años o más</b>							
2007-2023	677	247	36,5	281	41,5	416	61,4
2022-2023	71	24	33,8	30	42,3	42	59,2
<b>TOTAL</b>							
2007-2023	896	328	36,6	373	41,6	557	62,2
2022-2023	93	29	31,2	36	38,7	54	58,1

\* Con serotipo conocido.

**Figura 17. Enfermedad atribuible a ST contenidos en las diversas vacunas antineumocócicas conjugadas, por grupo de edad en el bienio 2022-2023 (1.060 casos). Comunidad de Madrid.**



**Figura 18. Defunciones atribuibles a ST contenidos en las diversas vacunas antineumocócicas conjugadas, por grupo de edad en el bienio 2022-2023 (109 defunciones). Comunidad de Madrid.**



## 8. Tipo de muestra biológica y técnica diagnóstica

Se dispone de información de la muestra biológica utilizada para el diagnóstico en el 99,3% de los casos de ENI. La muestra predominante en todos los grupos de edad es la sangre. En menores de edad el 16,3% de las muestras son de líquido pleural mientras que en adultos este tipo de muestra supone el 2,5% (Tabla 16).

**Tabla 16. Muestra biológica utilizada para el diagnóstico de los casos de ENI. Comunidad de Madrid. Años 2007-2023.**

Tipo de muestra	Menores de edad		18-59 años		60 años o más		Total	
	Casos	%	Casos	%	Casos	%	Casos	%
Sangre	1.227	70,3	2.709	84,7	3.809	87,8	<b>7.745</b>	<b>83,4</b>
Líquido pleural	284	16,3	87	2,7	103	2,4	<b>474</b>	<b>5,1</b>
LCR	96	5,5	193	6,0	154	3,5	<b>443</b>	<b>4,8</b>
LCR y sangre	71	4,1	82	2,6	110	2,5	<b>263</b>	<b>2,8</b>
Líquido peritoneal	9	0,5	26	0,8	23	0,5	<b>58</b>	<b>0,6</b>
Líquido articular	12	0,7	12	0,4	28	0,6	<b>52</b>	<b>0,6</b>
Otras	40	2,3	56	1,8	88	2,0	<b>184</b>	<b>2,0</b>
Sin identificar	6	0,3	34	1,1	25	0,6	<b>65</b>	<b>0,7</b>
<b>Total</b>	<b>1.745</b>	<b>100</b>	<b>3.199</b>	<b>100</b>	<b>4.340</b>	<b>100</b>	<b>9.284</b>	<b>100</b>

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

La técnica diagnóstica empleada se conoce en 9.141 casos (98,5%). El aislamiento de neumococo fue la más frecuente seguida por la PCR. En 143 casos (1,5%) se desconoce la técnica diagnóstica utilizada. La PCR como técnica diagnóstica se utilizó con más frecuencia en menores de edad (Tabla 17).

**Tabla 17. Técnica utilizada para el diagnóstico de los casos de ENI. Comunidad de Madrid. Años 2007-2023.**

Tipo de muestra	Menores de edad		18-59 años		60 años o más		Total	
	Casos	%	Casos	%	Casos	%	Casos	%
Aislamiento	1.482	84,9	3.021	94,4	4.154	95,7	8.657	93,2
PCR	196	11,2	43	1,3	35	0,8	274	3,0
Detección de antígeno	43	2,5	54	1,7	104	2,4	201	2,2
Otras	0	0,0	6	0,2	3	0,1	9	0,1
Sin identificar	24	1,4	75	2,3	44	1,0	143	1,5
<b>Total</b>	<b>1.745</b>	<b>100</b>	<b>3.199</b>	<b>100</b>	<b>4.340</b>	<b>100</b>	<b>9.284</b>	<b>100</b>

\* Otras: combinaciones de pruebas.

### PCR en muestra de líquido pleural y serotipo 3 para menores de edad

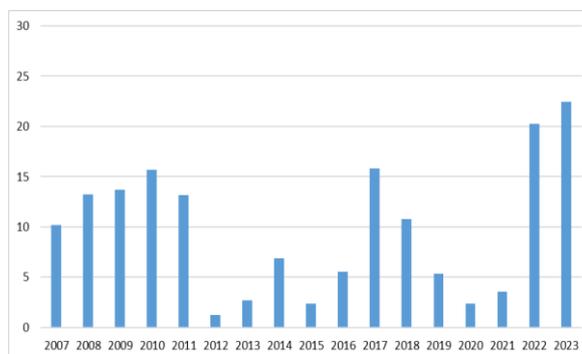
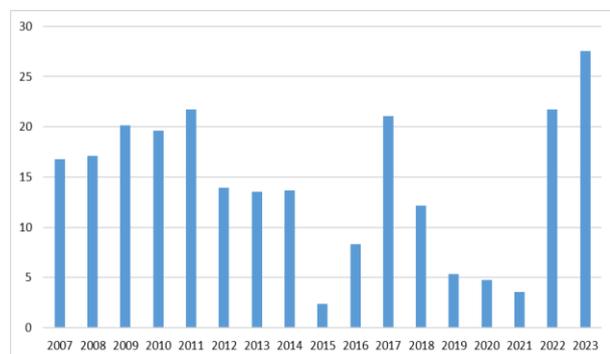
En la figura 19 se observa que el porcentaje de utilización del líquido pleural como muestra biológica en menores es creciente como también lo es el uso de la PCR como técnica diagnóstica en este grupo de población. La combinación de líquido pleural como muestra biológica y PCR como técnica diagnóstica se utilizó en menores de edad en 170 casos, de los que 56 no tenían ST identificado, 39 se debieron a ST 3, 31 a ST 1, 16 a ST 19A y 28 casos a otros diez ST distintos.

En el bienio 2022-2023 esa combinación de muestra biológica y técnica diagnóstica se utilizó en 30 casos de ENI en menores y 24 correspondieron a ST 3.

**Figura 19 A y B. Porcentaje que supone la muestra biológica de líquido pleural y la PCR como técnica diagnóstica sobre el total de casos en menores de edad. Comunidad de Madrid 2007-2023.**

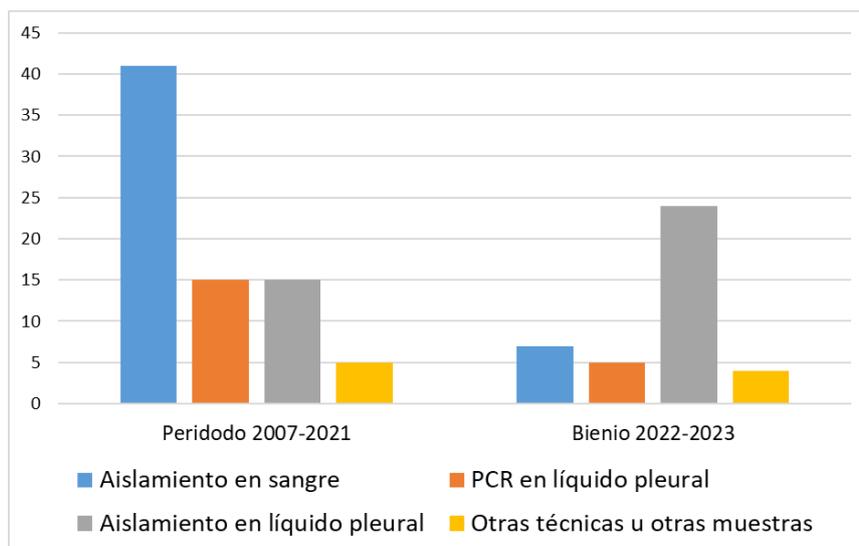
**A. Líquido pleural como muestra biológica en menores.**

**B. PCR como técnica diagnóstica en menores.**



En menores se diagnosticaron 116 casos debidos a ST 3 en menores en el periodo 2007-2023, de los que 40 (34,5%) correspondieron al bienio 2022-2023. La distribución de los casos del ST 3 en el periodo 2007-2021 y en el bienio 2022-2023 se muestra en la figura 20, en la que se observa el incremento de la identificación del ST 3 mediante PCR de líquido pleural en menores de edad.

**Figura 20. Casos de ENI debidos al ST 3 en personas en menores de edad, por técnica diagnóstica y muestra biológica. Comparación del periodo 2007-2021 con el bienio 2022-2023. Comunidad de Madrid.**

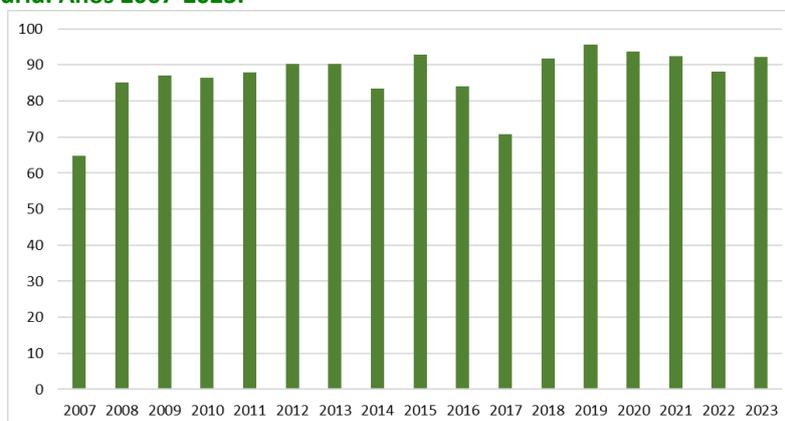


De las 36 PCR realizadas en menores de edad en el bienio 2022-2023, 25 permitieron identificar el ST 3 (24 en líquido pleural y 1 en LCR), 7 no identificaron serotipo y 4 identificaron ST distintos (19A, 22F, 31 y 33F, un caso de cada serotipo).

## 9. Sensibilidad antibiótica

Según la información disponible, en 8.017 (86,4%) de los 9.284 casos de ENI consta la realización del estudio de sensibilidad a tres antibióticos indicadores (penicilina para betalactámicos, eritromicina para macrólidos y levofloxacina para quinolonas), con porcentajes próximos 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 64,8% y el año 2017 con el 70,8% (Figura 21).

**Figura 21. Porcentaje de casos de ENI con prueba de sensibilidad antibiótica realizada, por año, según SISPAL. Comunidad de Madrid. Años 2007-2023.**



Sin embargo, a lo largo de estos años se han producido varios cambios en los criterios de interpretación de los resultados de EUCAST, en los términos cualitativos de sensibilidad o resistencia, recogidos en el Sistema de EDO. Esta variación de definiciones de EUCAST dificulta enormemente realizar un análisis homogéneo de todo el periodo comprendido entre 2007 y 2023.

Secularmente, para la graduación de los resultados de sensibilidad antibiótica se han empleado los términos de sensible, intermedio, resistente (y no-sensible para aquellos casos con sensibilidad intermedia o resistencia). No obstante, la clasificación de intermedio se sustituyó por la de sensible con dosis o exposición incrementada, para diferenciarla de la sensible a dosis estándar<sup>51,52</sup>.

Además de la crucial importancia de estos cambios metodológicos concernientes la definición categórica, la mayor relevancia de los niveles de sensibilidad o resistencia antibiótica se centra en los últimos años. Por este motivo, en el presente informe, el análisis de los resultados de sensibilidad antibiótica se ha llevado a cabo en el periodo 2022-2023. Para ello se han utilizado los criterios de sensibilidad, sensibilidad intermedia (o sensibilidad con aumento de la exposición en el caso de levofloxacina) o resistencia de acuerdo con la versión 13.0 de EUCAST 2023. Pese a que en esta versión el punto de corte de resistencia para eritromicina cambió respecto la versión previa 12.0 de EUCAST 2022 (pasó de >0,51 mg/L a >0,251 mg/L), para poder comparar la evolución en este bienio se ha optado por considerar este criterio en ambos años<sup>49,50</sup>.

En 2022 y 2023 se contó con datos de sensibilidad de 878 casos (82,8% de los 1.060 registrados para este periodo). De ellos, 341 casos correspondieron a 2022 (77,9% de los 438 registrados ese año) y 537 casos a 2023 (86,3% de los 622 registrados ese año). La resistencia más frecuentemente identificada en 2022-2023 fue a eritromicina, con 183 casos (20,8%), seguida por levofloxacina con 25 casos (2,8%) y penicilina con 17 casos (1,9%). La no susceptibilidad a penicilina se observó en 159 casos (18,1%). En cuanto a resistencia combinada a más de una familia antibiótica, la resistencia simultánea a dos familias de antibióticos fue rara, sólo se dio en 20 de 878 casos (2,3%). En 12 casos (1,4%) se detectó co-resistencia a penicilina y eritromicina y en 8 (0,9%) co-resistencia a eritromicina y levofloxacina. En la mayoría de los casos infectados por cepas resistentes a penicilina (70,6% [12/17]) se detectó co-resistencia a eritromicina. El 4,4% (8/183) de las cepas de los casos infectados por cepa resistentes a eritromicina eran co-resistentes a levofloxacina.

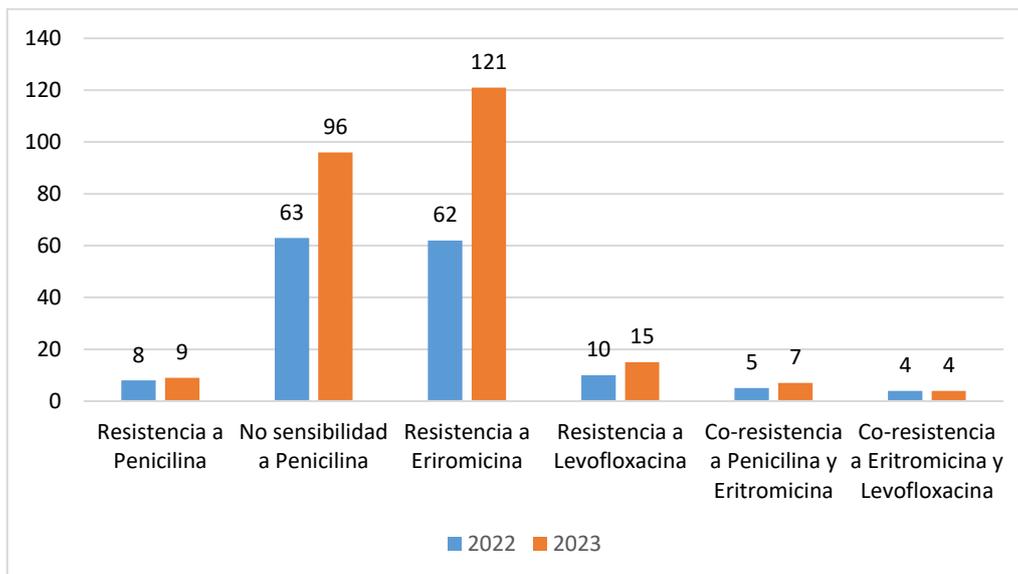
La evolución temporal de los porcentajes de no sensibilidad o resistencia fue muy similar en los años 2022 y 2023, con un leve descenso de la proporción de resistencia (2,3% [8/341] en 2022 versus 1,7% [9/537] en 2023) o no sensibilidad a penicilina (18,5% [63/341] en 2022 versus 17,9% [96/537] en 2023) y un ligero aumento de resistencia a eritromicina (18,2% [62/341] en 2022 versus 22,5% [121/537] en 2023). La resistencia a levofloxacina se mantuvo estable 2,9% [10/341] en 2022 versus 2,8% [15/537] en 2023) (Figura 22).

Los niveles de no sensibilidad a penicilina, resistencia a penicilina, resistencia a eritromicina y resistencia a levofloxacina en personas de 0 a 17 años fueron respectivamente 21,2% (22/104), 1,9% (2/104), 30,8% (32/104) y 1,0% (1/104).

En adultos de 18 a 59 años los porcentajes de no sensibilidad a penicilina, resistencia a penicilina, resistencia a eritromicina y resistencia a levofloxacina fueron respectivamente 19,1% (57/299), 3,7% (11/299), 21,4% (64/299) y 1,7% (5/299).

En personas de 60 años o más, los porcentajes de no sensibilidad a penicilina fueron 16,8% (80/475), los de resistencia a penicilina 0,8% (4/475), los de resistencia a eritromicina 18,3% (87/475) y los de resistencia a levofloxacina 4,0% (19/475).

**Figura 22. Casos de ENI con prueba de sensibilidad antibiótica realizada con resistencia (o no sensibilidad) y con co-resistencia antibiótica por año. Comunidad de Madrid. Años 2022-2023.**



En la tabla 18 se muestra la resistencia o no sensibilidad a los tres antibióticos indicadores por ST. Se observó que los ST 11A, 19A, 14, 9V y 23F se asociaron significativamente (test exacto de Fisher  $p < 0,05$ ) con resistencia a penicilina y supusieron en conjunto el 94,1% de la resistencia a este antibiótico.

Los ST 19A, 9V, 11A, 14, 24F, 23B, 6C, 36 y los serogrupos 16 y 24 (en estos últimos casos no se logró la identificación a nivel de serotipo, pero probablemente la mayoría de ellos pudieran corresponder a ST 16F y 24F), se asociaron significativamente (test exacto de Fisher  $p < 0,05$ ) con no sensibilidad a penicilina y englobaron el 84,3% de la no sensibilidad a este antibiótico.

En lo que concierne a eritromicina, los ST 15A, 19A, 6C, 24F, 14 y 9V, así como los serogrupos 24 y 33 se asociaron significativamente (test exacto de Fisher  $p < 0,05$ ) con resistencia y supusieron el 64,5% de esta resistencia (aquí los casos por cepas de los serogrupos 24 y 33 también pudieron tratarse realmente en la mayoría de las ocasiones de los ST 24F y 33F). El conjunto de estos seis ST y dos serogrupos supusieron el 64,5% de la resistencia a este antibiótico.

Finalmente, el ST 9V y el serogrupo 7 (no identificado en todos los casos como 7F) se asociaron significativamente (test exacto de Fisher  $p < 0,05$ ) con resistencia a levofloxacina, representando el 40,0% de la resistencia a este antimicrobiano.

**Tabla 18. Serotipos/serogrupos específicamente asociados con resistencia (o no sensibilidad) a penicilina, eritromicina y levofloxacina. Comunidad de Madrid. Años 2022-2023.**

	<b>Resistencia a penicilina</b>	
	% de casos ENI por cepas resistentes a penicilina en el serotipo correspondiente	% de casos ENI por cepas resistentes a penicilina respecto al total de casos con esa resistencia
ST 11A	25,0	29,4
ST 19A	15,2	29,4
ST 14	18,8	17,6
ST 9V	11,1	11,8
ST 23F	100	5,9
	<b>No sensibilidad a penicilina</b>	
	% de casos ENI por cepas no sensibles a penicilina en el serotipo correspondiente	% de casos ENI por cepas no sensibles a penicilina respecto al total de casos con esa característica
ST 19A	63,6	13,2
Serogrupo 24	100	11,3
ST 9V	94,4	10,7
ST 11A	85,0	10,7
ST 14	87,5	8,8
ST 24F	100	8,2
ST 23B	92,9	8,2
ST 6C	57,9	6,9
Serogrupo 16	72,7	5,0
ST 36	100	1,3
	<b>Resistencia a eritromicina</b>	
	% de casos ENI por cepas resistentes a eritromicina en el serotipo correspondiente	% de casos por cepas resistentes a eritromicina respecto al total de casos con esa resistencia
ST 15A	79,2	10,4
ST 19A	54,5	9,8
ST 6C	84,2	8,7
ST 24F	76,9	5,5
ST 14	62,5	5,5
ST 9V	55,6	5,5
Serogrupo 24	72,2	7,1
Serogrupo 33	100	12,0
	<b>Resistencia a levofloxacina</b>	
	% de casos ENI por cepas resistentes a levofloxacina en el serotipo correspondiente	% de casos por cepas resistentes a levofloxacina por respecto al total de casos con esa resistencia
ST 9V	44,4	32,0
Serogrupo 7	22,2	8,0

**Sensibilidad antibiótica, serotipos y grupo de edad**

En el grupo de 0 a 17 años de edad, las cepas de los dos únicos casos resistentes a penicilina pertenecieron a los ST 14 y 19A. Sin embargo, los aislamientos incluidos en el serogrupo 24 supusieron el 50% de los casos por cepas no sensibles a penicilina. La resistencia a eritromicina en este grupo de edad estuvo causada en el 28,1% de los casos por el serogrupo 33, el 21,9% por el serogrupo 24 y en el 18,8% por el ST 15A. Sólo una cepa perteneciente al serogrupo 7 presentó resistencia levofloxacina en este grupo.

En adultos de 18 a 59 años, el ST 19A representó el 27,3% de las resistencias a penicilina mientras que los ST 19A, 11A y 9V supusieron respectivamente el 15,8% el 15,8% y el 10,5% de los casos de no sensibilidad a este antibiótico. En este grupo, los ST 3 y 19A causaron el 29,7% y el 10,9% de los casos con resistencia a eritromicina y el 40% de los casos con resistencia a levofloxacina se debieron al ST 8.

En personas de 60 o más años, los únicos 4 casos con resistencia a penicilina se debieron al ST 11A (dos casos) y a los ST 14 y 19A (un caso de cada uno). En este grupo etario, la no sensibilidad a penicilina se debió principalmente a los ST 9V (13,8%), 19A (12,5%), 11A (10,0%) y 14 (8,8%). La resistencia a eritromicina fue principalmente por los ST 6C (16,1%), 3 (11,5%), 15A (11,5%), 19A (11,5%) y el serogrupo 33 (12,6%). La resistencia a levofloxacina se asoció principalmente al ST 9V (42,1%), al ST 3 (15,8%), al ST 4 y ST 19A (10,5% cada uno) y a los ST 8, 15A, 17F y 22F (5,3% cada uno).

Como resumen de este apartado puede destacarse que los ST 14 y 19A causan casos con resistencia a penicilina en todas las edades, y que, pese a que están cubiertos por la VNC13, son los únicos que aparecen en niños. Los ST 11A y 9V resistentes a penicilina aparecen sólo en adultos. En cuanto a la no sensibilidad a penicilina en menores de 18 años destacan el serogrupo 24 y el ST 23B.

Los serogrupos 24 y 33 y el ST 15A originan resistencia a eritromicina en todas las edades, pero sobre todos en niños. Por el contrario, los ST 3 y en menor medida el 9V producen resistencia a eritromicina en adultos (destaca especialmente el ST 3 en casos de 18 a 59 años). El ST 6C ocasiona resistencia a eritromicina en todas las edades, pero sobre todo en adultos de 60 años o más.

El único caso en el grupo de 10 a 17 años con resistencia a levofloxacina correspondía al serogrupo 7. En la resistencia a este antibiótico en el grupo de 18-59 años también se observan otros ST como el 8, 19A y 6C. El número de ST implicados en la resistencia a levofloxacina en personas de 60 años o más es más amplio, e incluye al 9V, 3, 4, 15A, 17F y 22F.

### Concentración mínima inhibitoria 50% y 90%

Los términos de concentración mínima inhibitoria 50% (CMI<sub>50</sub>) y concentración mínima inhibitoria 90% (CMI<sub>90</sub>) se establecen para un binomio antibiótico-especie bacteriana e indican respectivamente el punto (concentración en mg/L) que inhibe al 50% y al 90% de los microorganismos testados en una determinada serie. Estos parámetros son importantes por aportar, más allá de las clasificaciones cualitativas, información en cuanto al mayor o menor grado de sensibilidad del antibiótico para esa bacteria. En este informe se han calculado los puntos de CMI<sub>50</sub> y CMI<sub>90</sub> para los ST significativamente asociados con no sensibilidad o resistencia a penicilina y resistencia a eritromicina y levofloxacina.

**Tabla 19. Concentración mínima inhibitoria al 50% (CMI<sub>50</sub>) y concentración mínima inhibitoria al 90% (CMI<sub>90</sub>) para penicilina en el total de serotipos y en los estadísticamente asociados con resistencia a este antibiótico. Comunidad de Madrid. Años 2022-2023.**

	Cepas 2022-2023	ST 19A	SG* 24	ST 9V	ST 11A	ST 14	ST 24F	ST 23B	ST 6C	SG* 16	ST 36
CMI <sub>50</sub>	0,023	0,5	0,5	2	1	1	0,5	0,19	0,094	0,25	0,125
CMI <sub>90</sub>	0,5	3	0,75	3	3	3	0,75	0,25	0,125	0,25	0,25

(Sensible  $\leq 0,06$  mg/L; Resistente  $> 2$  mg/L); ST: serotipo y SG: serogrupo.

En penicilina, la CMI<sub>50</sub> se situó en el total de aislamientos en el rango categórico de sensible, mientras que la CMI<sub>90</sub> estuvo en el rango de no sensibilidad. Entre los ST asociados con resistencia a penicilina,

el 9V, el 11A, el 14 y el 19A fueron los que presentaron niveles más elevados de CMI<sub>50</sub> (este en el rango de no sensibilidad) y CMI<sub>90</sub> (este en el rango de resistencia). Los serogrupos 24 y 16 y los ST 24F, 23B, 6C y 36, también asociados con resistencia a penicilina, mostraron valores de CMI más bajos que los anteriores, con niveles de CMI<sub>50</sub> y CMI<sub>90</sub> dentro del rango de no sensibilidad.

**Tabla 20. Concentración mínima inhibitoria al 50% (CMI50) y concentración mínima inhibitoria al 90% (CMI90) para eritromicina en el total de serotipos y en los estadísticamente asociados con resistencia a este antibiótico. Comunidad de Madrid. Años 2022-2023.**

	Cepas 2022-2023	ST 15A	ST 19A	ST 6C	ST 24F	ST 14	ST 9V	SG* 24	SG* 33
CMI50	0,125	>256	>256	>256	>256	>256	16	>256	>256
CMI90	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256

(Sensible  $\leq 0,25$  mg/L; Resistente  $>0,25$  mg/L); ST: serotipo y SG: serogrupo.

En lo referente a eritromicina, la CMI<sub>50</sub> se situó, en el total de aislamientos, en el rango categórico de sensible, pero la CMI<sub>90</sub> en el rango de resistencia. Los ST 15A, 19A, 6C, 24F, 14, 9V y los serogrupos 24 y 33, asociados con resistencia a este antibiótico, presentaron valores tanto de CMI<sub>50</sub> como de CMI<sub>90</sub> en el rango de resistencia.

**Tabla 21. Concentración mínima inhibitoria al 50% (CMI50) y concentración mínima inhibitoria al 90% (CMI90) para levofloxacina en el total de serotipos y en los estadísticamente asociados con resistencia a este antibiótico. Comunidad de Madrid. Años 2022-2023.**

	Cepas 2022-2023	ST 9V	SG 7
CMI50	1,5	>32	3
CMI90	2	>32	3

(Sensible  $\leq 0,001$  mg/L; Sensible a dosis incrementada  $>0,001-2$  mg/L; Resistente  $>2$  mg/L). ST: serotipo y SG: serogrupo.

En levofloxacina, los valores de CMI<sub>50</sub> y de CMI<sub>90</sub> se situaron en el rango de sensibilidad a dosis incrementada. El serogrupo 7 y, especialmente, el ST 9V, que se asociaron con resistencia este antibiótico, mostraron niveles muy elevados de CMI<sub>50</sub> y de CMI<sub>90</sub>, en ambos casos dentro de rango de resistencia.

## DISCUSIÓN

La incidencia anual de ENI en la CM en el periodo en que se realiza vigilancia epidemiológica presenta una tasa promedio de 8,41 casos por 100.000 habitantes y muestra en su conjunto una tendencia ligeramente descendente. Las tasas más elevadas correspondieron al bienio 2008-2009 en el que se superaron los 12 casos por 100.000 habitantes, con una estabilización posterior en tasas entre 6 y 10 casos por 100.000 habitantes de 2010 a 2016 y un ascenso a valores superiores a 10 casos por 100.000 en 2017-2019.

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) volvieron 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>13</sup>.

En los diecisiete años de estudio la incidencia ha sido más alta en hombres que en mujeres y las tasas de incidencia son mayores en los menores de 2 años y las personas de 80 años o más. En menores de edad se observa un descenso de la incidencia tanto en menores de 2 años como en el grupo de 2 a 4 años y el de 5 a 17 años, presentando este último grupo las tasas más bajas. 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, especialmente en hombres, situándose en el año 2023 en tasas por encima de 40 casos por 100.000 habitantes en hombres y cercanas a 25 en mujeres. 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>3,9,53</sup>.

La tendencia descendente en la incidencia desde la introducción de las vacunas antineumocócicas, tanto en población pediátrica como adulta, avala la estrategia de vacunación que se viene implementando en la CM desde 2007 con vacunas conjugadas<sup>13,53</sup>, evidenciando una protección indirecta en los adultos, debido al efecto rebaño por la vacunación pediátrica<sup>27,45,46</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, que puede deberse al reemplazo de ST<sup>46</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 ST circulantes.

La letalidad de ENI en la CM para todas las edades fue de 10,9% en el periodo de estudio, alcanzando el 17% en el grupo de edad de 60 años o más y presentando una ligera tendencia evolutiva ascendente. Estas cifras son similares a las presentadas a nivel nacional y europeo y que muestran la gravedad de esta enfermedad y la importancia de su prevención<sup>9,53</sup>.

Casi de la mitad de los casos de ENI 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, 28-31</sup>.

En la CM se han identificado 87 ST distintos asociados a la enfermedad desde 2007. Los diez ST más frecuentes suponen más del 60% de los casos y uno de ellos, el ST 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>9,10</sup>. En menores de edad se observa un incremento del ST 3 asociado a cambios en la frecuencia de su determinación mediante PCR en muestras de líquido pleural<sup>54</sup> y para el conjunto de todas las edades se asocia a mayor letalidad que el serotipo 8<sup>34</sup>. Entre los diez ST más prevalentes la

letalidad más elevada correspondió al 11A (22,8%), seguido por el 9N (15,9%), el 3 (15,5%) y el 6C (15,0%).

Los cambios en la incidencia de los ST están claramente influidos por la introducción de las vacunas, en especial las conjugadas. La distribución de ST va cambiando con el tiempo<sup>7,43,47</sup>. Algunos ST, 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 ST<sup>45,46</sup>.

La disponibilidad de información actualizada y exhaustiva respecto a los ST circulantes es muy relevante para el diseño de programas de vacunación adecuados. En este sentido la información publicada por el ECDC no resulta adecuada por el retraso en la notificación o en su análisis y a finales de 2024 solo se dispone de la información referida al año 2018<sup>9</sup>. A nivel nacional también se observa que el grado de cumplimentación de las variables básicas tiene un gran margen de mejora<sup>10</sup>, en especial la determinación del ST (62,3%), valor muy inferior al 86,9% de la CM en el conjunto del periodo 2007-2023.

Cerca del 56% de los casos de ENI estudiados en la CM presentan antecedentes patológicos (16% 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 16,9% constaba vacunación previa, 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 56,2 de los casos constaba vacunación (ya sea con VNC13 o VNP23). Estas coberturas, en el entorno de las encontradas en población general de la CM, 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>.

Las estrategias de vacunación siempre son coste-efectivas, ya que el gasto de la hospitalización es alto independientemente de la edad o las comorbilidades<sup>55</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.

Los niveles de no sensibilidad a penicilina, resistencia a penicilina, resistencia a eritromicina y resistencia a levofloxacina en personas de 0 a 17 años fueron respectivamente 21,2%, 1,9%, 30,8% y 1,0%. En adultos de 18 a 59 años fueron 19,1%, 3,7%, 21,4% y 1,7%. En personas de 60 años o más, los porcentajes fueron 16,8%, 0,8%, 18,3% y 4,0%.

La reciente modificación (abril de 2023)<sup>36</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 ST más frecuentes identificados en la CM.

La monitorización de la evolución de ENI a lo largo de un período de diecisiete años de vigilancia epidemiológica como el analizado en el presente estudio permite 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.

## CONCLUSIONES

- La enfermedad neumocócica invasiva (ENI) en la Comunidad de Madrid sigue presentando una elevada incidencia y letalidad, afectando fundamentalmente a los extremos de la vida y con una razón de tasas promedio hombre/mujer de 1,46.
- En el periodo 2007-2023 se muestra una ligera tendencia descendente en la incidencia, especialmente marcada en los años 2020 y 2021 de pandemia COVID-19, tras los cuales vuelve a incrementarse. La tendencia es descendente en menores de edad y estable en adultos.
- Los ST 8 y 3 son los más frecuentemente identificados, siendo responsables de un 27,4% de los casos y son predominantes en adultos. El patrón de ST se va modificando con los años, conformando también en la Comunidad de Madrid un reemplazo de ST.
- La neumonía bacteriémica y la sepsis son las formas clínicas principales de presentación de ENI en el estudio.
- La mayor letalidad se asocia con la forma clínica de sepsis, edad avanzada, tener antecedentes patológicos previos e infección por una cepa con resistencia antibiótica.
- El 45,4% de los pacientes estaba vacunado. De los casos entre 18 y 59 años con comorbilidades previas consta la vacunación en el 16,9%, siendo necesario insistir en la vacunación de adultos con factores de riesgo.
- La monitorización de la sensibilidad antibiótica por serotipos y grupos de edad es una tarea básica de la vigilancia epidemiológica de la enfermedad.
- Según la cobertura teórica, es esperable que la reciente incorporación de vacunas como la conjugada VNC20 suponga la prevención de numerosos casos de ENI, incluyendo aquellos por los ST emergentes más asociados a resistencia antibiótica.
- La vigilancia epidemiológica es fundamental para evaluar el impacto de los programas de vacunación en la incidencia y la letalidad, en los cambios en los ST circulantes y en las resistencias antibióticas.

**Informe elaborado por:** Jesús Íñigo con la colaboración en vigilancia de Fernando Martín y Esther Córdoba y con el trabajo de laboratorio de Rodrigo Martínez, Marta Pérez Abeledo 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 ST y gestión de los programas de vacunación.

**Cita recomendada:** Dirección General de Salud Pública. Enfermedad Neumocócica Invasiva en la Comunidad de Madrid. Evolución 2007-2023. Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid. Número 2. Volumen 30. Febrero 2025.

## 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.; Christopoulou, 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. Soler-Soneira M, Del Águila-Mejía J, Acosta-Gutiérrez M, Sastre-García, Amillategui-Dos-Santos R, Cano-Portero R. Enfermedad Neumocócica Invasiva en España en 2023. *Boletín Epidemiológico Semanal.* 2024;32(2):74-93.
11. Enfermedad neumocócica invasiva 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. Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid. Enfermedad neumocócica invasiva en la Comunidad de Madrid. Evolución 2007-2022. *Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid.* Nº 8. Volumen 28. Agosto 2023.
14. 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.
15. Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid. Protocolo de vigilancia de la enfermedad neumocócica invasora. Julio de 2023.
16. 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.
17. 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)
  18. 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.
  19. 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.
  20. Ficha técnica Vaxneuvance 15. Disponible en: Ficha técnica Vaxneuvance suspensión inyectable en jeringa precargada. Última actualización: 12/2022. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1211591003/FT\\_1211591003.html.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1211591003/FT_1211591003.html.pdf)
  21. 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)
  22. Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid. Revisión de la estrategia de vacunación frente a neumococo en población menor de 18 años. Febrero de 2024.
  23. Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid. Vacunación frente a neumococo en el adulto. Información para profesionales sanitarios. Marzo de 2023.
  24. 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.
  25. 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.
  26. 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.
  27. 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.
  28. 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.
  29. 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.
  30. 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.

31. Løvlie A., Vestrheim 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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)
37. 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.
38. 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.
39. Sempere J, Llamas 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
40. Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN) 2022-2024. <https://www.resistenciaantibioticos.es/es>
41. De la Fuente-Nunez, C. Antibiotic discovery with machine learning. *Nat. Biotechnol.* 2022, 40, 833–834.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
  48. 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)
  49. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 12.0, 2022.  
[https://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints](https://www.eucast.org/clinical_breakpoints)
  50. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 13.0, 2023.  
[https://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints](https://www.eucast.org/clinical_breakpoints)
  51. Kahlmeter G; EUCAST Steering Committee. EUCAST proposes to change the definition and usefulness of the susceptibility category 'Intermediate'. *Clin Microbiol Infect.* 2017 Dec;23(12):894-895.  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1198743X17304615?via%3Dihub>
  52. Larrosa MN, Canut-Blasco A, Benito N, Cantón R, Cercenado E, Docobo-Pérez F, Fernández-Cuenca F, Fernández-Domínguez J, Guinea J, López-Navas A, Moreno MÁ, Morosini MI, Navarro F, Martínez-Martínez L, Oliver A. Spanish Antibiogram Committee (COESANT) recommendations for cumulative antibiogram reports. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2023 Aug-Sep;41(7):430-435.  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2529993X22001770?via%3Dihub>
  53. 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.
  54. Pérez-Abeledo M, Zaragoza G, Ramos B, Sanz JC. High frequency of *Streptococcus pneumoniae* serotype 3 in negative pleural fluid cultures from paediatric samples obtained in the Madrid region from 2018 to 2022, detected by direct identification using PCR-reverse-hybridization strip-based assay. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2023 Aug-Sep;41(7):447-448.
  55. Vallejo Torres L, Linertová R, Castilla I, Ramos García V, Castilla Catalán J, Barricarte Gurrea A, Torres de Mier MV, Herrera Ramos E, Imaz Iglesia I, Serrano-Aguilar PG. Coste-efectividad de la vacunación antineumocócica en adultos > 60 años. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2017. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.