

## A ENFERMIDADE PNEUMOCÓCICA INVASORA EN GALICIA, 2017-2018

**Introdución.** Rematado o estudo piloto que comezara en 2011, no que se avaliou o impacto da vacinación infantil coa vacina pneumocócica conxugada de 13 valencias (VC-13, ver o cadro 1)<sup>1</sup>, en febreiro de 2015 a VC-13 engadiuse con carácter definitivo ao calendario de vacinacións infantís<sup>2</sup> e, en xullo de 2017, ao calendario de vacinación do adulto, para ser administrada aos nados despois do 1 de xaneiro de 1952 segundo vaian cumprindo 65 anos<sup>3</sup>. Por isto último, a vacina pneumocócica non conxugada de 23 valencias (VP-23), que dende 2000 recomendábase a partir dos 65 anos<sup>4</sup>, atrasase un ano, e queda a partir dos 66<sup>3</sup>.

### Cadro 1. SEROTIPOS CUBERTOS POLAS DIFERENTES VACINAS PNEUMOCÓCICAS:

**23 valente (VP-23):** 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9V, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F e 33F.

**7 valente (VC-7):** 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F.

**10 valente (VC-10):** os da VC-7 e máis 1, 5 e 7F.

**13 valente (VC-13):** os da VC-10 e máis 3, 6A e 19A.

Pola súa banda, a vixilancia da enfermidade pneumocócica invasora (EPI), que durante estudo piloto tivo como obxectivo principal avaliar o impacto combinado –directo e indirecto– da vacinación infantil coa VC-13 e antes coa vacina conxugada de sete valencias (VC-7, ver o cadro 1)<sup>1</sup>, rematado aquel, ten como obxectivos prioritarios coñecer a evolución da incidencia de EPI debida a serotipos VC-13 e a debida a serotipos que non están cubertos pola vacina (NON VC-13), para detectar un posible remprazamento de serotipos na enfermidade.

Neste senso, lémbrese que a vacinación infantil coa VC-13 deu lugar, como antes fixera a VC-7, a un rápido e completo remprazamento de serotipos en portadores<sup>1</sup>; é dicir, que nestes, despois da vacinación os serotipos cubertos pola vacina son substituídos por outros non cubertos por ela, sen que cambie a prevalencia global de portadores. Esta substitución, na que se funda o efecto indirecto da vacinación<sup>4</sup>, non debería dar lugar a un remprazamento completo de serotipos na EPI (ie, polo remprazamento en portadores diminúe a incidencia debida a serotipos vacinais pero medra a de non vacinais, de tal xeito que a incidencia global despois da vacinación é a mesma que antes dela) porque, en principio, os serotipos NON VC-13 teñen unha moito menor capacidade de invasión (ie, de producir EPI dada a colonización)<sup>5</sup>.

Con todo, no bienio 2015/16 en Galicia observouse un importante aumento da incidencia de EPI debida a serotipos NON VC-13, sinaladamente ao serotipo 8, como tamén ocorreu noutros lugares<sup>6</sup>. Deseguido dáse conta do comportamento da EPI en Galicia no bienio 2017/18, que a diferenza de informas previos conta cunha análise da evolución da sensibilidade aos antibióticos nos pneumococos responsables dos casos de EPI e do impacto de diferentes serotipos e agrupacións de serotipos na letalidade, en ambos os dous casos de 2011 a 2018.

**Metodoloxía.** O serotipo dos pneumococos responsables dos casos de EPI realízase no laboratorio de microbioloxía do Hospital de Ferrol. A el envían todos os illados invasores (ie, os feitos en mostras de lugares habitualmente estériles) de pneumococo o resto de laboratorios do Sistema de Información Microbiolóxica de Galicia (SIMG), que son os do Sergas e máis Povisa. O serotipado realízase mediante aglutinación en látex, e as cepas que non son serotipadas con este procedemento serotípanse mediante a reacción de Quellung. Do control de calidade ocúpase o *Centro Nacional de Microbiología*, e para realizar o serotipado cóntase cunha axuda económica do laboratorio fabricante da vacina, Pfizer.

Xunto co serotipado estudouse a sensibilidade dos pneumococos a penicilina, cefotaxima, eritromicina, vancomicina, levofloxacino, cloranfenicol, tetraciclina, sulfametoxazol-trimetoprim (cotrimoxazol) e clindamicina, mediante microdilución en caldo (Sensititre, Thermo Fisher Scientific). Os resultados preséntanse como non sensibilidade; é dicir, con sensibilidade diminuída ou con resistencia, de acordo cos criterios EUCAST 2019<sup>7</sup>.

A incidencia calcúlase cos datos proporcionados polo sistema de vixilancia da incidencia de EPI disposto en Galicia dende 1998<sup>8</sup>, coas súas limitacións de exhaustividade: Inclúe só os casos diagnosticados polos laboratorios de microbioloxía do SIMG e só os diagnosticados por illamento en sangue ou en LCR. A incidencia exprésase en casos por cen mil habitantes-ano (c/10<sup>5</sup>h-a).

A efectividade, que é unha efectividade global a respecto do período prevacinal (*ie*, o anterior a que se notase o impacto da vacinación infantil coa VC-7)<sup>9</sup>, estímase como “1-Risco Relativo” de EPI en cada bienio a respecto do período de referencia prevacinal, que é diferente para os distintos grupos de idade polos motivos que se expuxeron noutro lugar<sup>10</sup>. Empréganse períodos de dous anos e non de un, por darlle estabilidade ás incidencias dos grupos de idade que as teñen máis baixas.

A mortalidade de 2011 a 2018 estudouse considerando éxitos os casos de EPI que faleceron no transcurso ou como consecuencia inmediata do cadro clínico, e neste estudo tivéronse en conta todos os casos de EPI, e non só os diagnosticados en sangue ou LCR.

A influenza que sobre a mortalidade ten o serotipo analizouse mediante unha regresión loxística na que a variable dependente foi o éxitos e como variables independentes consideráronse a presenza (si, non) dos seguintes factores de risco: patoloxía cardíaca, patoloxía respiratoria, patoloxía hepática, patoloxía renal, diabetes, alcoholismo, asplenia, inmunodeficiencia non VIH, VIH/SIDA, tabaquismo e pneumonía previa; así como o sexo, o grupo de idade (0 a 64, 65 a 74, 75 a 84 e 85 e máis anos) e unha variable con tres categorías de agrupacións de serotipos: VC-13, VP-23 NON VC-13 e NON VP-23.

Axustouse un primeiro modelo que só incorporaba esta última variable e, deseguido, incorporáronse o resto de variables polo método de regresión paso a paso cara diante. A decisión de se engadir ou non unha variable no modelo tomouse a partir do test de razón de verosimilitudes que compara pares de modelos aniñados (un completo e outro aniñado no primeiro), por medio da diferenza de “deviance” entre modelos.

Os datos de coberturas vacinais proceden do Rexistro do Programa Galego de Vacinacións (PGV).

**Resultados.** A cobertura da vacinación infantil coa VC-13 seguiu a ser moi elevada en 2017 e en 2018. En concreto, completaron a serie o 94 e o 95% dos nados en 2016 e 2017, respectivamente. Dos nados en 2018 non se proporciona a cobertura porque no momento de elaborar este informe non todos tiveran tempo de completar a serie (*ie*, non cumpriran aínda os 11 meses).

A cobertura coa VC-13 na primeira cohorte que a tivo indicada polo PGV, a de nados en 1952, é do 35%, mentres que a cobertura coa VP-23 é do 24%. Nos nados en 1953, a cobertura coa VC-13 é do 23%, e a cobertura coa VP-23 non se amosa porque no momento de elaborar este informe moitos aínda non cumpriron os 66 anos.

idade	2003/04	2005/06	2007/08	2009/10	2011/12	2013/14	2015/16	2017/18
< 2 anos	55'0	49'5	31'0	21'5	12'3	11'1	29'1	16'9
2 a 4 anos	23'1	35'5	28'6	21'2	6'7	8'2	7'9	10'9
< 5 anos	35'8	41'1	29'5	21'3	9'0	8'7	16'1	13'2
5 a 24 anos	2'0	3'4	4'1	3'7	1'2	2'4	1'9	2'6
25 a 44 anos	6'2	5'2	7'7	6'6	3'5	3'6	4'4	6'2
45 a 64 anos	7'8	11'7	12'0	10'5	9'4	7'9	8'9	11'6
65 ou máis anos	17'6	23'1	26'9	24'5	23'6	16'6	23'5	26'7
Todos	9'2	11'6	13'5	11'7	9'6	7'8	10'3	12'5

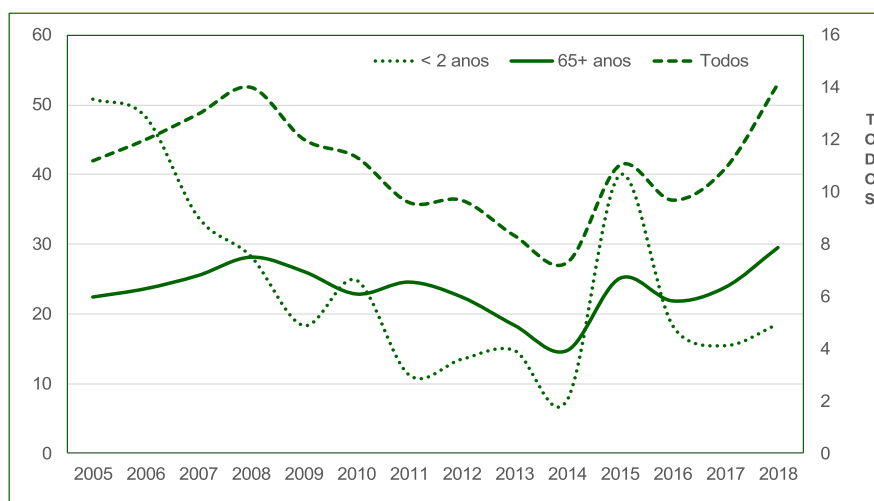
*Incidencia de EPI.* A incidencia de EPI en Galicia no bienio 2017/18 foi de 12'5 c/10<sup>5</sup>h-a, a máis elevada dende o bienio 2007/08 (13'5 c/10<sup>5</sup>h-a), e confirma a inversión da tendencia dos últimos anos (Figura 1). En

son de declaración obrigatoria urxente ao SAEG todos os casos de enfermidade con:  
Febre > 38º C, exantema máculo-papular e: tose ou rinite ou conxuntivite.

efecto, dende 2008 a incidencia de EPI en Galicia foi diminuindo ata 2014 e, a partir de aí, iniciou un ascenso que acadou en 2018 os valores de 2008 (14'1 e 14'0 c/10<sup>5</sup>h-a, respectivamente).

A respecto do bienio 2013/14, que é o de menor incidencia, en 2017/18 a incidencia medrou en todos os grupos de idade (Táboa 1), cos maiores aumentos nos de menos de 5 e nos de 65 e máis anos, malia que no primeiro fose menor que en 2015/16, debido ao descenso observado nos de menos de 2 anos (Figura 1).

Figura 1. Incidencia (c/10<sup>5</sup>h-a) de EPI en Galicia de 2005 a 2018, no conxunto da poboación e nos de menos de 2 e nos de 65 e máis anos de idade.



Con todo, a respecto do período de referencia prevacinal mantense a efectividade vacinal nos grupos de menos de 44 anos de idade (Táboa 2), cunha diferenza que é estatisticamente significativa ( $p < 0'05$ ), mentres que nos outros dous grupos e no conxunto da poboación obtéñense valores de efectividade que non son significativamente diferentes, dende o punto de vista estatístico, dos do período prevacinal.

Táboa 2. Incidencia (c/10<sup>5</sup>h-año) de EPI en Galicia, por grupo de idade, no período de referencia prevacinal (REF) e en 2017/18, xunto á efectividade vacinal (EV), co seu IC<sub>95%</sub>, en 2017/18 a respecto do período de referencia prevacinal.

Idade	PERÍODO REF	INCIDENCIA		EV	IC <sub>95%</sub>	
		2017/18	REF			
< 2 anos	2003/04	16'9	55'0	69%	85%	43%
2 a 4 anos	2003/06	10'9	29'3	63%	82%	29%
<b>&lt; de 5 anos</b>	<b>combinada</b>	<b>13'2</b>	<b>39'6</b>	<b>67%</b>	<b>79%</b>	<b>48%</b>
5 a 24 anos	2005/08	2'6	3'8	31%	61%	-20%
25 a 44 anos		6'2	8'9	31%	47%	9%
45 a 64 anos		11'6	11'8	2%	20%	-22%
65 ou máis anos		26'7	19'4	-7%	8%	-25%
<b>Todos</b>	<b>combinada</b>	<b>12'5</b>	<b>12'6</b>	<b>1%</b>	<b>11%</b>	<b>-11%</b>

*Prevalencia dos serotipos.* No bienio 2017/18 enviáronse a serotipar 685 cepas de pneumococo illadas nun lugar habitualmente estéril, unha por caso. Delas, 671 (98%) foron illadas en sangue ou en LCR, e supoñen o 96% dos casos identificados polo sistema de vixilancia que, como quedou dito, só recolle os casos de EPI diagnosticados con eses dous tipos de mostras. Das cepas enviadas a serotipar, só en catro non se puido determinar o serotipo e catro foron non tipables.

A táboa 3 amosa as prevalencias dos distintos serotipos agrupados pola súa relación coas diferentes vacinas pneumocócicas durante 2017/18, por grupo de idade e para o conxunto de Galicia. Nela mírase un claro predominio dos serotipos NON VC-13 en todos os grupos de idade, dende o 76% nos de 65 e máis anos ata o 92% nos de 25 a 44; e mírase tamén que, en todos os grupos de idade agás no de menos de 5

son de declaración obrigatoria urgente ao SAEG todos os casos de enfermidade con:  
Febre > 38º C, exantema máculo-papular e: tose ou rinite ou conxuntivite.

anos, o predominio dos NON VC-13 débese máis aos serotipos da VP23 que non están cubertos pola VC-13 (VP-23 NON VC-13) que aos serotipos non cubertos pola VP-23 (NON VP-23).

Táboa 3. Prevalencia (%) e incidencia (c/10<sup>5</sup>h-ano) de EPI por serotipos agrupados pola súa relación coas diferentes vacinas pneumocócicas e por grupo de idade, en Galicia no bienio 2017/18.

Idade (en anos)	PREVALENCIA					INCIDENCIA				
	< 5	5 a 24	25 a 44	45 a 64	65 +	< 5	5 a 24	25 a 44	45 a 64	65 +
VC-7	8%	4%	1%	4%	3%	1'0	0'1	0'1	0'5	0'9
VC-10	8%	9%	1%	5%	4%	1'0	0'2	0'1	0'5	1'2
VC-13	15%	13%	8%	18%	24%	2'0	0'3	0'5	2'1	6'4
VP-23	50%	78%	86%	80%	66%	6'6	2'0	5'3	9'3	17'6
VC13 NON VC7	8%	9%	7%	14%	21%	1'0	0'2	0'4	1'6	5'5
NON VC-13	85%	87%	92%	82%	76%	11'2	2'3	5'7	9'6	20'3
NON VP-23	50%	22%	14%	20%	34%	6'6	0'6	0'9	2'3	9'2
VP23 NON VC13	35%	65%	78%	62%	42%	4'6	1'7	4'8	7'2	11'1

Figura 2. Prevalencia (%) de serotipos responsables da EPI en Galicia durante os bienio 2007/08 e 2011/12 a 2017/18, agrupados por formar parte da VC-13 ou formar parte da VP-23 e non da VC-13 (23-N-13), por grupo de idade (en anos).



Pola súa banda, a Figura 2 amosa a evolución das prevalencias dos serotipos VC-13, VP-23 NON VC-13 e, implicitamente, a do resto de serotipos, que non están cubertos por ningunha das vacinas. Dous feitos rechaman nesta evolución; unha relativa estabilidade dos serotipos que non están cubertos por ningunha das vacinas, especialmente a partir de 2011/12, e o progresivo aumento –especialmente notable nos dous últimos bienios– da prevalencia dos serotipos VP-23 NON VC-13 a costa da diminución da prevalencia dos VC-13.

Por serotipos, ao longo do bienio 2017/18 os máis frecuentes na EPI foron o 8 (27%) e o 3 (12%), seguidos do 22F (6%), do 12F (6%) e do 9N (5%). Nos de menos de 5 anos o máis frecuente foi o serotipo 12F (15%), mentres o 8 foino no resto de grupos de idade: 5 a 24 (52%), 25 a 44 (51%), 45 a 64 (37%) e 65 e máis (15%); mentres, o serotipo 3 foi o segundo máis frecuente só nos grupos de 45 a 64 anos (11%) e no de 65 e máis (15%).

A prevalencia do serotipo 8 medrou notablemente dende os bienios 2011/12 e 2013/14, nos que supuxo un 4% dos casos de EPI, ata o xa comentado 27% do bienio 2017/18, debido a un aumento continuo nos últimos catro anos de seguimento: do 12 pasouse ao 19% e despois ao 25 e ao 29%. A prevalencia do serotipo 3 diminuíu dende o 17% dos dous primeiros bienios ao 14 e ao 12% dos dous últimos.

*Incidencia por serotipos.* Coas prevalencias da Táboa 3 e coa incidencia identificada polo sistema de vixilancia (Táboa 1) calculouse a incidencia específica por serotipo para o bienio 2017/18, que tamén se amosa na Táboa 3 cos serotipos agrupados pola súa relación coas diferentes vacinas pneumocócicas e por grupo de idade. Nela obsérvase que en todos os grupos de idade a incidencia debida a serotipos NON VC-13 supera con claridade á debida a serotipos VC-13, e que esta débese, agás nos de menos de 5 anos, máis a serotipos da VC-13 non cubertos pola VC-7 (VC-13 NON VC-7) que aos cubertos por esta última. Algo análogo ocorre coa incidencia debida a serotipos NON VC-13, xa que, agás nos de menos de 5 anos de idade, débese máis a serotipos VP23 NON VC13 que aos que non están cubertos pola VP-23.

A Figura 3 amosa a evolución da incidencia de EPI específica por serotipos, agrupados pola súa relación coas vacinas VC-13 e VP-23, en cinco bienios, de 2007/08 a 2017/18, e nela pódese observar como a incidencia debida aos VC-13 foi diminuindo bienio a bienio, e que, aínda que pouco, tamén diminuíu de 2015/16 a 2017/18. Pola contra, a incidencia debida a serotipos NON VC-13, que se mantivo estable ata 2013/14, en 2015/16 experimentou un importante aumento en dous grupos de idade, os de menos de 5 e os de 65 e máis, e que en 2017/18 volveu a medrar neste último grupo e nos que abranguen dos 25 aos 64 anos, mentres que no de menores de 5 anos diminuíu lixeiramente.

Na Figura 3 mírase tamén que este aumento da incidencia de EPI por serotipos NON VC-13 débese fundamentalmente a serotipos VP23 NON VC13, que partían de incidencias moito máis baixas que as dos serotipos NON VP-23, e que nos dous últimos bienios a debida a estes últimos medrou nos de menos de 5 e nos de 65 e máis anos de idade, mais os valores de ambos os dous grupos nos dous bienios fican aínda dentro dos intervalos de confianza do 95% da incidencia estimada para 2007/08.

No que atinxe á incidencia por serotipos individuais, con 3'4 c/10<sup>5</sup>h-a a do serotipo 8 foi a máis elevada en 2017/18 (2'7 e 4'1 c/10<sup>5</sup>h en 2017 e 2018, respectivamente), o que supuxo un RR de 10'0 a respecto da incidencia de 2013/14 e de 2'2 a respecto da de 2015/16. Con todo, o serotipo que máis medrou en incidencia no último bienio foi o 12F, que case triplicou a do bienio precedente (RR=2'9), debido –como se mira na Figura 4– á incidencia do ano 2018 (1'2 c/10<sup>5</sup>h). Na Figura 4 mírase tamén que a incidencia dos outros tres serotipos con maior prevalencia en 2017/18 mantívose relativamente estable nos últimos catro anos.

O exceso de incidencia polo serotipo 8 explica o 65% do exceso observado en 2017/18 a respecto 2013/14 no conxunto da EPI, e xunto ao dos serotipos 9N (9%), 12F (11%) e 22F (7%) explica o 92%. Ora ben, como se mira na figura 4, isto varía por grupos de idade. Nos de 25 a 44 e nos de 45 a 64 o exceso pódese explicar só polo aumento do serotipo 8, mentres nos de 65 anos e máis, o 63% do aumento pódese explicar polo dos serotipos 8 (41%), 9N, 12F e 22F. Pola contra, nos de menos de 5 anos, o aumento debeuse maiormente ao experimentado polo serotipo 12F (37%), que pasou dos 0'4 aos 2'0 c/10<sup>5</sup>h-a neste grupo de idade.

Polo demais, na Figura 5 mírase que en 2017/18 aumentou tamén a incidencia de EPI debida a outros serotipos, como o 15A, que xa aumentara no bienio previo, e que seguiu a diminuír a incidencia debida a outros serotipos VC-13 distintos do 3, sinaladamente o 19A e mais o 7F. A do 6C, candidato a protección cruzada, mantívose estable dende 2011/12.

*Hospitalización.* A proporción de casos hospitalizados non variou a respecto de bienios previos: medrou coa idade, do 85% nos de menos de 5 anos ao 93% nos de 65 e máis.

son de declaración obrigatoria urxente ao SAEG todos os casos de enfermidade con:  
Febre > 38º C, exantema máculo-papular e: tose ou rinite ou conxuntivite.

Figura 3. Incidencia (c/10<sup>5</sup>h-ano) de EPI por grupo de idade en Galicia durante os bienios 2007/08 (co seu IC<sub>95%</sub>), e 2011/12 a 2017/18, debida a serotipos VC-13 (arriba esquerda), a serotipos NON VC-13 (arriba dereita), a serotipos VP-23 NON VC-13 (abaixo esquerda) e a serotipos NON VP-23 (abaixo dereita).

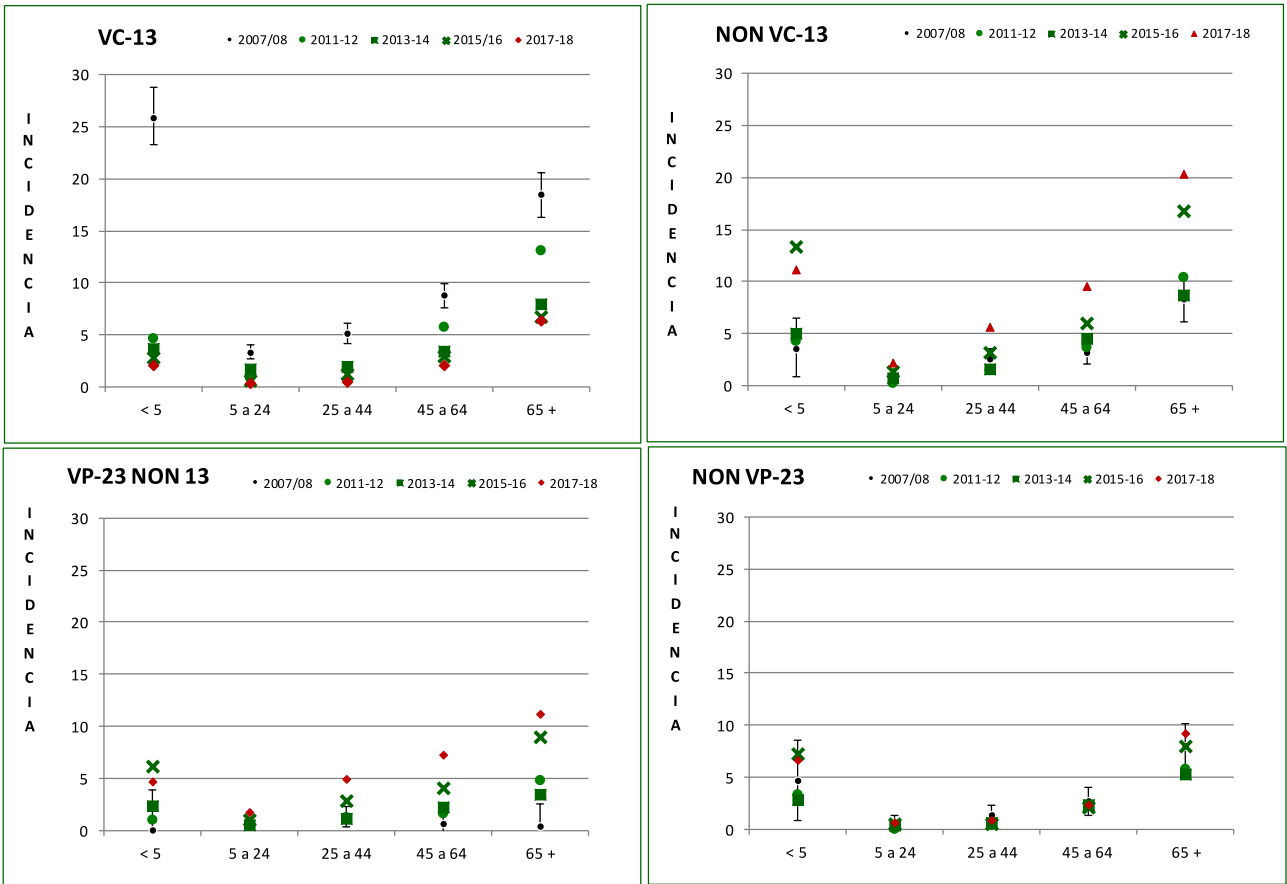
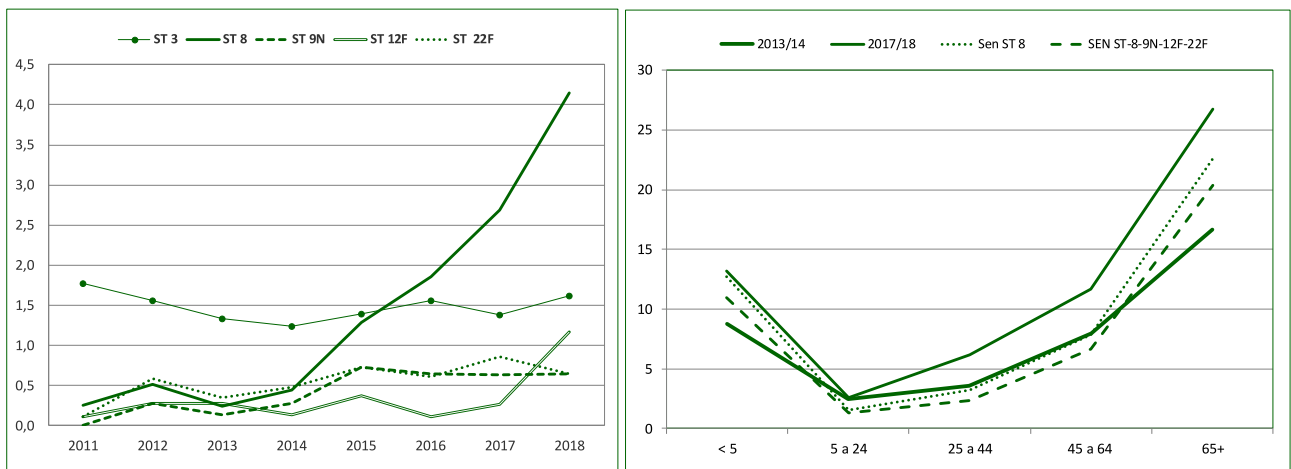
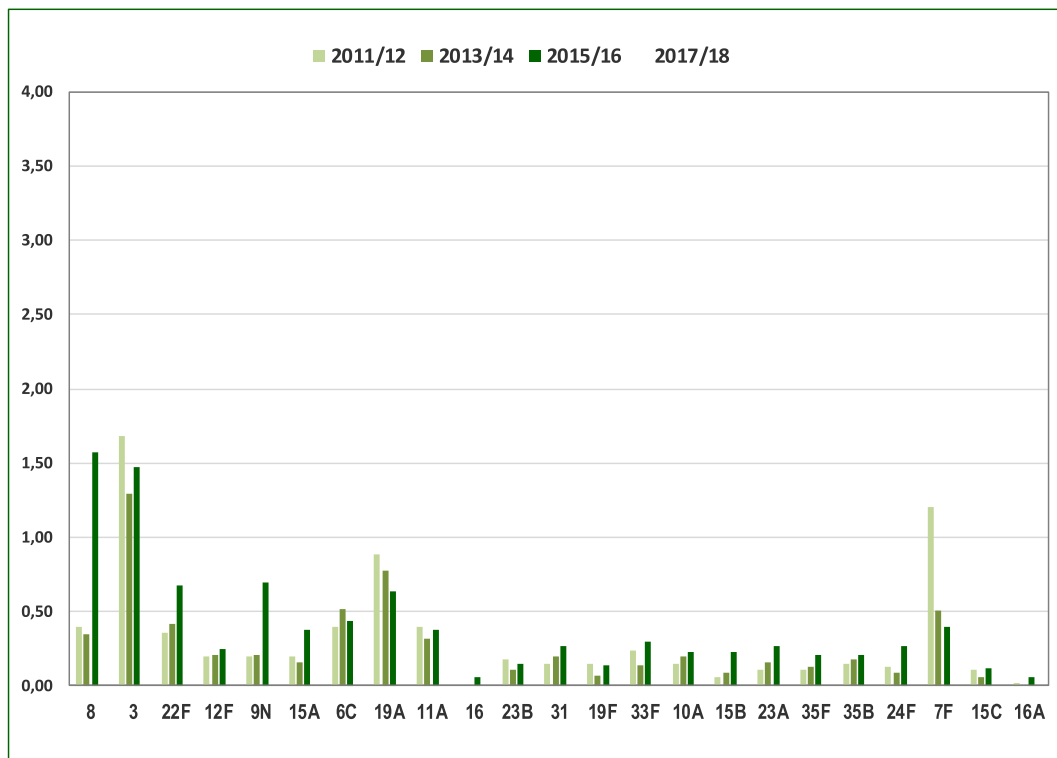


Figura 4. Esquerda: Incidencia (c/10<sup>5</sup>h-ano) de EPI debida aos serotipos 3, 8, 9N, 12F e 22F, en Galicia por ano de 2011 a 2018. Dereita: Incidencia (c/10<sup>5</sup>h-ano) de EPI en Galicia nos bienios 2013/14 e 2017/18, xunto á que sería no bienio 2017/18 se a debida ao serotipo 8 fose a mesma que a de 2013/14 (“Sen ST 8”) e se a debida aos serotipos 8, 9N, 12F e 22F fose a mesma que en 2013/14 (“Sen ST 8-9N-12F-22F”).



son de declaración obrigatoria urxente ao SAEG todos os casos de enfermidade con:  
Febre > 38º C, exantema máculo-papular e: tose ou rinite ou conxuntivite.

Figura 5. Incidencia (c/10<sup>5</sup>h-ano) de EPI no conxunto da poboación por serotipo responsable, en Galicia nos bienios 2011/12 a 2017/18. A figura amosa os 23 serotipos máis frecuentes en 2017/18 ordenados pola súa frecuencia en 2017/18. Estes serotipos deron conta do 70 e do 78% dos casos nos bienios 2011/12 e 2013/14, respectivamente, e do 90% nos bienios 2015/16 e 2017/18.



*Sensibilidade aos antibióticos.* A prevalencia de illados non sensibles a vancomicina, levofloxacino e mais a cloranfenicol foi moi baixa de 2011 a 2018, cun 0, 1 e 2%, respectivamente, polo que en diante os resultados de sensibilidade a estes antibióticos xa non se teñen en conta. A non sensibilidade aos outros antibióticos estudados foi moi semellante, e varía entre o 18 e o 23%, agás no caso da cefotaxima, que foi do 5%. Observouse tamén unha redución da non sensibilidade a todos eles no cuatrienio 2015/18 a respecto da que fora no precedente, 2011/14 (Táboa 4).

Táboa 4. Prevalencia (%) de non sensibilidade a cinco antibióticos nos pneumococos responsables de EPI en Galicia nos cuatrienios 2011/14 e 2015/18, xunto á observada en diferentes agrupamentos de serotipos no conxunto do período 2011-2108

Antibiótico	2011-14	2015-18	2011 a 2018				
			Todos	VC13	NON VC13	VP23 NON VC13	NON VP23
Penicilina	22%	17%	19%	19%	19%	6%	37%
Eritromicina	25%	21%	23%	21%	24%	12%	41%
Cefotaxima	7%	3%	5%	9%	2%	3%	1%
Tetraciclina	20%	19%	20%	16%	22%	11%	36%
Cotrimoxazol	22%	17%	18%	19%	17%	15%	21%

Esta redución da non sensibilidade débese á redución dos serotipos VC-7 e ao aumento dos VP23 NON VC13, xa que os NON VP23 teñen, en conxunto, non sensibilidades máis elevadas que os VC13 (Táboa 4). Por serotipos, nos dous máis frecuentes, 3 e 8, a prevalencia de non sensibilidade é moi baixa, mentres que noutros, como 19A, é moi elevada (Táboa 5).

son de declaración obrigatoria urxente ao SAEG todos os casos de enfermidade con:  
Febre > 38º C, exantema máculo-papular e: tose ou rinite ou conxuntivite.

Táboa 5. Prevalencia de non sensibilidade a cinco antibióticos en 27 serotipos que con maior frecuencia produciron EPI, en Galicia de 2011 a 2018. Acumulados, os serotipos que se amosan deron conta do 78% dos casos do período.

Antib.	serotipo																
	3	8	19A	7F	22F	6C	11A	9N	12F	15A	23B	33F	10A	1	31	23A	14
PENI	0%	0%	53%	0%	0%	74%	57%	1%	0%	63%	45%	0%	0%	0%	0%	0%	95%
ERIT	1%	2%	73%	1%	0%	92%	23%	6%	0%	88%	10%	94%	7%	0%	0%	68%	28%
CEFO	0%	0%	29%	0%	0%	1%	25%	0%	0%	7%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	68%
TETR	4%	2%	56%	2%	1%	86%	0%	2%	24%	90%	0%	96%	5%	0%	0%	62%	10%
CTMX	1%	1%	52%	0%	0%	1%	86%	14%	43%	24%	24%	0%	0%	2%	0%	66%	90%

PENI: penicilina; ERIT: eritromicina; TETR: tetraciclina; CTMX: cotrimoxazol; CEFO: cefotaxima.

**Mortalidade.** De 2011 a 2018 a faleceron 300 dos 2.218 casos de EPI, o que supón unha taxa de mortalidade de 1'37 c/10<sup>5</sup>h-a e unha letalidade do 14%. As dúas diminuíron co paso dos anos, pero o descenso da letalidade foi maior: pasou do 15% no cuatrienio 2011/14 ao 12% no 2015/18, mentres a taxa pasou de 1'39 a 1'34 c/10<sup>5</sup>h-a, respectivamente.

A letalidade medra coa idade, ata acadar o 25% nos de 85 e máis anos, e coa presenza de factores de risco e coa súa acumulación (supera o 20% cando estes son catro ou máis). Ademais, é lixeiramente diferente en homes e mulleres (15 e 12%, respectivamente), e varía co tipo de padecemento, chegando a acadar o 36% nos casos de sepe.

A letalidade varía segundo o serotipo responsable sexa un VC-13 (15%), un VP-13 NON VC-13 (10%) ou un NON VP-23 (17%). Na análise de regresión loxística, o modelo definitivo incorporou as variables que se amosan na Táboa 6, na que se mira que a respecto dos serotipos VC-13, a letalidade dos VP-23 NON VC-13 é máis baixa, cunha OR axustada de 0'66 (IC<sub>95%</sub>: 0'48-0'90; p<0'01), mentres que a dos NON VP-23 é semellante á dos VC-13. Ademais, ao engadir ao modelo o ano de diagnóstico, compróbase que o paso dos anos non é, de seu, un factor que inflúa na mortalidade.

Co mesmo modelo, excluído o ano de diagnóstico, comprobouse que o risco de falecer diminuía cando se comparaban os casos de EPI debidos ao serotipo 8 (cuxa letalidade bruta foi do 6%) cos debidos a calquera outro serotipo (letalidade bruta do 15%), cunha OR axustada é 0'47 (IC<sub>95%</sub>: 0'28-0'78; p=0'01). Tamén teñen unha letalidade bruta claramente por baixo da media os serotipos 12F (3%) e 22F (9%), mentres o 9N tena do 12%.

Táboa 6. Impacto de diferentes factores na mortalidade en casos de EPI ocorridos en Galicia de 2011 a 2018, modelo definitivo.

Variables		OR	EE	z	Valor p	IC 95%	
Serotipos	VC-13	1					
	VP-23 NON VC-13	0'66	0'10	-2'65	0'01	0'48	0'90
	Resto	1'01	0'16	0'09	0'93	0'75	1'38
Ter patoloxía cardíaca		1'10	0'16	0'64	0'52	0'82	1'47
Ter patoloxía hepática		2'50	0'46	5'03	0'00	1'75	3'58
Ter unha inmunodeficiencia		1'74	0'24	4'07	0'00	1'33	2'28
Idade (anos)	65-74	1'63	0'33	2'44	0'02	1'10	2'42
	75-79	2'32	0'53	3'68	0'00	1'48	3'64
	80-84	3'60	0'76	6'08	0'00	2'38	5'44
	85+	4'74	0'96	7'68	0'00	3'19	7'05
Ter patoloxía respiratoria		0'71	0'11	-2'22	0'03	0'52	0'96
Alcoholismo		1'53	0'27	2'38	0'02	1'08	2'16
Constante		0'06	0'01	-16'83	0'00	0'05	0'09



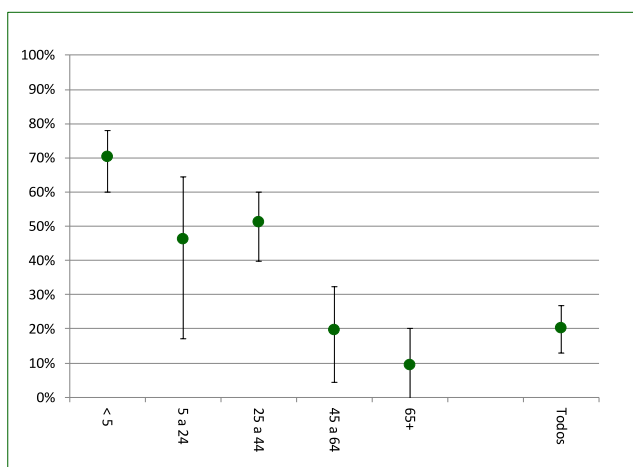
son de declaración obrigatoria urgente ao SAEG todos os casos de enfermidade con:  
Febre > 38º C, exantema máculo-papular e: tose ou rinite ou conxuntivite.

**Comentario.** No bienio 2017/18, a incidencia de EPI en Galicia volveu medrar a respecto do mínimo histórico do bienio 2013/14; e, como ocorrera no bienio 2015/16, o aumento protagonizárono os serotipos VC23 NON VC13, sinaladamente o serotipo 8. Ademais, o aumento observouse en todos os grupos de idade, agás no de menores de 5 anos, debido á incidencia tan elevada que no ano 2015 aconteceu nos de menos de 2 anos.

Este aumento implica que, a respecto do período prevacinal (*ie*, o anterior ao impacto da vacinación infantil coa VC-7), no conxunto da poboación xa non se observa unha redución da incidencia de EPI debida a calquera serotipo, malia que a redución se mantén nos de menos de 5 (67%) e nos de 5 a 44 anos de idade (31%).

Con todo, no conxunto da poboación aínda hai unha redución acumulada do 20% (IC<sub>95%</sub>: 13-27%) dende o inicio da vacinación infantil coa VC-13, que chega ao 70% (IC<sub>95%</sub>: 60-78%) nos nenos de menos de 5 anos, mentres que a redución observada nos de 65 anos e máis (9%, IC<sub>95%</sub>: -3, 20%) non é estatisticamente significativa (Figura 6).

*Figura 6. Redución da incidencia de EPI (efectividade vacinal global, en porcentaxe, cos seus IC<sub>95%</sub>) debida a calquera serotipo acumulada de 2011 a 2018, por grupos de idade e no conxunto da poboación (Todos) de Galicia.*



En 2017/18 a incidencia de EPI debida a serotipos VC-13, aínda que pouco, volveu diminuír, polo descenso dos serotipos 7F e 19A, que están a descender dende que se introduciu a vacinación infantil, máis rápido a do primeiro e máis amodo a do segundo. Pola contra, como ocorre noutros lugares<sup>11</sup>, a incidencia debida ao serotipo 3 mantense estable dende entón, feito que suxire que a vacinación infantil non da lugar a un efecto indirecto, en consonancia coa características propias deste serotipo<sup>12</sup> e un discutible efecto na prevalencia de portadores<sup>13</sup>. No que atinxe á protección directa, unha metaanálise recente achou que a protección en nenos era do 63% (IC<sub>95%</sub>: 37-90%)<sup>14</sup>.

A incidencia debida ao serotipo 6C, para o que se espera certa protección cruzada, mantívose estable dende o inicio da vacinación infantil coa VC-13, mentres que en Inglaterra e Gales (E&W) experimentou un importante descenso, que foi máis notable nos adultos<sup>11</sup>.

Sen dúbida, a irrupción do serotipo 8 é o feito máis salientable da epidemioloxía da EPI en Galicia nos últimos anos: no bienio 2017/18 foi responsable do 27% dos casos, mentres que o segundo máis frecuente, o 3, foino de só o 12%; e el só explica o 65% do aumento observado en 2017/18 a respecto de 2013/14. Como se comentou no informe anterior sobre a EPI en Galicia<sup>6</sup>, trátase dun serotipo moi raro en portadores que ten unha elevada capacidade de invasión.

O serotipo 8 diferénciase do 19A, cuxa incidencia experimentou un gran aumento despois de iniciada a vacinación coa VC-7, porque este é frecuente en portadores e o aumento da súa incidencia estaba relacionado co desenvolvemento de resistencias a antibióticos, que no caso do serotipo 8 non son relevantes.

Dos seguintes serotipos en frecuencia no bienio, 22F, 9N e 12F, os dous primeiros, que xa foran relevantes no bienio anterior<sup>6</sup>, non medraron en incidencia no bienio 2017/18, como fixo o 12F, que é outro serotipo raro en portadores con elevada capacidade de invasión. Nestes serotipos, a non sensibilidade a penicilina, a

eritromicina e a cefotaxima é practicamente nula; como tamén o é a non sensibilidade a tetraciclina no 12F e no 22F, e a non sensibilidade a cotrimoxazol no 12F.

A epidemioloxía da EPI en Galicia é moi semellante á de E&W<sup>11</sup>, tanto no comportamento cualitativo e cuantitativo dos serotipos, como na súa evolución temporal. Ademais, alí véñense realizando estudos periódicos de portadores dende antes de introdución da VC-7 no calendario de vacinación infantil en 2006, que permiten estimar a capacidade de invasión dos distintos serotipos. Fano como a razón entre casos e portadores (*Case Carrier Ratio*) por cen mil habitantes, que calculan, con datos do período de estudo e de E&W, como o cociente entre os casos de EPI debidos a un serotipo e a súa prevalencia en portadores multiplicada pola poboación de E&W.

No último, que se realizou en 2015/16, seis anos despois da introdución da VC-13 no calendario infantil, acharon, ademais dun remprazamento case completo con serotipos non VC-13, que “a meirande parte dos serotipos NON VC-13 teñen unha capacidade de invasión relativamente baixa a respecto dos da VC-13, coa excepción dos serotipos 8, 12F e 20”, e que “ao comparar a capacidade de invasión de 2015/16 coa de 2012/13, ningún dos serotipos NON VC-13 por separado amosa un aumento substantivo, mais ao combinar as capacidades de invasión individuais, as dos NON VC-13 amosan un aumento significativo, de 10'9 a 16'8. A dos VC-13 seguía a ser significativamente maior (118'9), e non cambiou de 2012/13 a 2015/16”.

Este aumento da capacidade de invasión conxunta dos serotipos NON VC-13, que se debe a unha maior presenza entre os casos de EPI dos serotipos con maior capacidade de invasión, probablemente ocorre tamén en Galicia, porque a distribución dos serotipos na EPI é semellante.

Por outra banda, este probable aumento conxunto da capacidade de invasión dos serotipos responsables da EPI en Galicia de 2011 a 2018 debería acompañarse dunha redución da letalidade, pola relación inversa que hai entre unha e outra<sup>16</sup>. Semella que ocorreu deste xeito, porque a letalidade se reduciu e os serotipos con maior responsabilidade no aumento da incidencia ocorrido a partir de 2015, agrupados como VP-13 NON PC-13 ou individualmente, están asociados a unha menor letalidade.

Polo tanto, o aumento da incidencia debida aos serotipos non vacinais ven acompañado dun aumento da sensibilidade aos antibióticos e unha redución da letalidade, que repercute noutra, menor polo aumento da incidencia, na taxa de mortalidade.

Para rematar, compre salientar que o progresivo remprazamento con serotipos NON VC-13 pasados catro anos da introdución da vacinación infantil coa VC-13, tan semellante Galicia en e en E&W, observouse tamén noutros lugares. Algúns deles cítanse nun traballo no que Lewnard e Hanage<sup>17</sup> analizan varias posibles explicacións para o que sen dúbida é o feito máis rechamante da epidemioloxía actual da EPI, que pasados máis de sete anos de iniciada a vacinación, nos EEUU, a diferenza da meirande parte do resto de lugares, medrase tan pouco a incidencia debida a serotipos NON VC-13. No seu exame, achan que nin as diferenzas no sistema de vixilancia, nis as poboacionais (estrutura de contactos, calendario vacinal), nin as que poda haber nas distribucións de factores de risco, nin nas características microbiolóxicas dos serotipos prevalentes, poden explicar por que nos EEUU non ocorre como no resto de lugares.

Sen dúbida, poder explicar esta diferenza axudaría a comprender o por que do incremento dos serotipos NON VC-13 e, en concreto, a determinar que papel xoga nel —e en que grao— a vacinación infantil, e cal xogan outros factores, como os ciclos seculares dos serotipos individuais<sup>15,18</sup>.

## Bibliografía

- <sup>1</sup> DXSP. A vacinación infantil coa VC-13 en Galicia: os catro anos de estudo piloto. *Boletín Epidemiolóxico de Galicia* 2013; vol. XXVII, nº 3.
- <sup>2</sup> DXSP. Calendario de vacinación infantil 2015. *Programa Galego de Vacinacións*. [\[Ligazón\]](#)
- <sup>3</sup> DXSP. Vacinación de adultos. *Programa Galego de Vacinacións*. [\[Ligazón\]](#)
- <sup>4</sup> Tsaban G, Ben-Shimol S. Indirect (herd) protection, following pneumococcal conjugated vaccines introduction: A systematic review of the literature. *Vaccine* 2017; 35: 2882-91.
- <sup>5</sup> Flasche S et al. Effect of pneumococcal conjugate vaccination on serotype-specific carriage and invasive disease in England: A cross-sectional study. *PLoS Med* 2011; 8(4): e1001017.
- <sup>6</sup> DXSP. A enfermidade pneumocócica invasora en Galicia, 2015-2016. *Boletín Epidemiolóxico de Galicia* 2017; vol. XXIX, nº 3.
- <sup>7</sup> EUCAST. Clinical breakpoints - bacteria (v 9.0) - (1 Jan, 2019). [\[Ligazón\]](#)
- <sup>8</sup> DXSP. Enfermidade pneumocócica invasora en Galicia: 1998-2010. *Boletín Epidemiolóxico de Galicia* 2012; vol. XXIV, nº 3.
- <sup>9</sup> DXSP. Impacto da vacinación antipneumocócica conxugada en Galicia nos de menos de 5 anos de idade. *Boletín Epidemiolóxico de Galicia* 2012; vol. XIV, nº 3.
- <sup>10</sup> DXSP. A vacinación infantil coa VC-13 en Galicia: dous anos de estudo piloto. *Boletín Epidemiolóxico de Galicia* 2012; vol. XXV, nº 3.
- <sup>11</sup> Ladhani SH et al. Rapid increase in non-vaccine serotypes causing invasive pneumococcal disease in England and Wales, 2000–17: a prospective national observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2018; 18: 441-51.
- <sup>12</sup> De Wals P. Commentary on paradoxical observations pertaining to the impact of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on serotype 3 *Streptococcus pneumoniae* infections in children. *Vaccine* 2018; 36: 5495–96.
- <sup>13</sup> WHO. Pneumococcal conjugate vaccines in infants and children under 5 years of age: WHO position paper – February 2019. *Weekly epidemiological record* 2019; vol 94, nº 8.
- <sup>14</sup> Sings HL. Effectiveness of 13-Valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive disease caused by serotype 3 in children: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Clin Infect Dis* 2019; 68:2135-43.
- <sup>15</sup> Southern J et al. Pneumococcal carriage in children and their household contacts six years after introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in England. *Plos One* 2018; 13: e0195799.
- <sup>16</sup> Weimberger DM et al. Association of serotype with risk of death due to pneumococcal pneumonia: A meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2010; 2010: 692-9.
- <sup>17</sup> Lewnard JA, Hanage WP. Making sense of differences in pneumococcal serotype replacement. *Lancet Infect Dis* 2019; 19: e213-20.
- <sup>18</sup> Weimberger DM et al. Differences in the impact of pneumococcal serotype replacement in individuals with and without underlying medical conditions. *Clin Infect Dis* 2019; 69: 100–6.