

Enfermedad Neumocócica Invasiva en España en 2022

Invasive pneumococcal disease in Spain 2022

Marta Soler-Soneira^{1,2,4}  0000-0002-1710-2455

Beatriz Granero-Melcón³  0000-0001-8525-5405

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

Marta Bertrán-Pérez^{4,5}  0000-0002-6226-1172

Rocío Amillategui-Dos-Santos¹  0000-0002-4481-1302

Rosa Cano-Portero^{1,2}  0009-0000-7132-6348

¹Departamento de Enfermedades Transmisibles, Centro Nacional de Epidemiología (CNE), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid 28029.

²CIBER de Epidemiología y Salud Pública, Instituto de Salud Carlos III (CIBERESP, ISCIII), Madrid 28029, España.

³Escuela Nacional de Sanidad (ENS). Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid 28029.

⁴Fellow of the European Programme for Intervention Epidemiology Training (EPIET). European Center for Disease Prevention and Control (ECDC) Stockholm 171 83.

⁵Centre for Infectious Disease Control, National Institute for Public Health and Environment (RIVM), Bilthoven, the Netherlands.

Correspondencia

Marta Soler Soneira
marta.soler@isciii.es

Contribuciones de autoría

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

Agradecimientos

A las personas que trabajan en los distintos niveles de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica mejorando día a día la notificación de los casos.

Financiación

Este trabajo no ha recibido financiación externa.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Cita sugerida

Soler-Soneira M, Granero-Melcón B, Sastre-García M, Bertrán-Pérez M, Amillategui-Dos-Santos R, Cano-Portero R. Enfermedad Neumocócica Invasiva en España en 2022. *Boletín Epidemiológico Semanal*. 2023;31(4):260-273. doi: 10.4321/s2173-92772023000400006

Resumen

Introducción: El objetivo del estudio fue describir la epidemiología de la enfermedad neumocócica invasiva (ENI) en España durante 2022 y su comparación con años anteriores.

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

Resultados: Se notificaron 3.135 casos de ENI, con una tasa de incidencia por 100.000 habitantes (TI) de 6,58. La incidencia fue más elevada en los menores de 1 año (TI de 24,89) y en el grupo de 1 a 4 años (TI de 18,42). Los serotipos 8 y 3 causaron el 42,7% de las ENI en las que se notificó el serotipo. En los grupos de menores de 1 año y de 1 a 4 años un 29,8% y un 34,4% de las ENI, fueron causadas, respectivamente, por serotipos incluidos en PCV13 (un 47,1% y 78,8 %, respectivamente, fueron causados por el serotipo 3). En el grupo de edad de 65 y más años, el 70,2% de las ENI fueron causadas por serotipos incluidos en PPV23. El 36,8% y el 64,8% de las ENI fueron causadas por los serotipos incluidos en PCV15 y PCV20, respectivamente.

Conclusiones: La TI respecto al año 2021 se incrementó en todos los grupos de edad, pero fue inferior a las TI prepandémicas, excepto en los grupos de edad 1 a 4 y de 5 a 14 años, en los que la TI fue superior. Los serotipos 8 y 3 fueron causantes del 42,7% de las ENI con serotipo conocido.

Palabras clave: Enfermedad Neumocócica Invasiva; Vacunas antineumocócicas; España;2022; Análisis epidemiológico; RENAVE.

Abstract

Introduction: The aim of the study was to describe invasive pneumococcal disease (IPD) epidemiology in Spain during 2022 and its comparison to previous years.

Method: Descriptive epidemiological analysis of cases of IPD reported to the National Epidemiological Surveillance Network (RENAVE). The variables analysed were: sex, age, date of symptom onset, place of residence, death and serotype of the *Streptococcus pneumoniae*.

Results: A total of 3,135 cases of IPDs were reported, with an incidence rate per 100,000 population (IR) of 6.58. The incidence was highest in children under 1 year of age (IR of 24.89) and in the 1 - 4 year age group (IR of 18.42). Serotypes 8 and 3 caused 42.7% of the IPDs in which the serotype was reported. In the under 1 and 1 - 4 year age groups, 29.8% and 34.4% of IPD were caused by PCV13 serotypes, respectively (47.1% and 78.8%, respectively, were caused by serotype 3). In the age group 65 years and older, 70.2% of IPDs were caused by serotypes included in PPV23 . 36.8% and 64.8% of IPD were caused by serotypes included in PCV15 and PCV20, respectively.

Conclusions: IR increased in all age groups but was lower than pre-pandemic TI except in age groups 1-4 and 5-14 where IR was higher. Serotypes 8 and 3 were responsible for 42.7% of IPDs with known serotype.

Keywords: Invasive pneumococcal disease; Pneumococcal vaccines; Spain; 2022; Epidemiological analysis; RENAVE.

INTRODUCCIÓN

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

Actualmente hay descritos más de 100 serotipos de *S. pneumoniae*⁽¹⁾. La frecuencia de cada serotipo varía en los diferentes grupos de edad y entre áreas geográficas. El único reservorio de *S. pneumoniae* es la nasofaringe humana. El estado de portador es más frecuente en población infantil que en adultos. Por lo general, los individuos colonizados son portadores asintomáticos y no muestran síntomas. En una pequeña proporción de portadores, la bacteria invade un sitio normalmente estéril, como la sangre o las meninges, ocasionando la ENI. El neumococo se transmite de persona a persona a través de las secreciones de las vías respiratorias y tras un contacto estrecho y prolongado. El periodo de incubación varía, dependiendo del tipo de infección, en general es corto y dura de 1 a 3 días. Las personas de edad avanzada y menores de 2 años tienen mayor riesgo de padecer la enfermedad, así como personas de cualquier edad con condiciones de riesgo como asplenia funcional o anatómica, enfermedades crónicas, diabetes mellitus, asma, tabaquismo, alcoholismo, inmunodeficiencias congénitas o adquiridas, e inmunosupresión. La letalidad aumenta con la edad y la presencia de enfermedades subyacentes⁽²⁾.

La vacunación frente a *S. pneumoniae* es la medida más efectiva para prevenir la ENI. Forma parte del calendario común de vacunación a lo largo de toda la vida y se administra de manera sistemática en edad infantil a los 2, 4 y 11 meses, y a población adulta a partir de los 65 años, así como a personas de cualquier edad con condiciones de riesgo^(3,4,5). Hay cinco tipos de vacunas comercializadas en la actualidad: la vacuna polisacáridica que cubre 23 serotipos (PPSV 23) y las vacunas conjugadas que cubren 10, 13, 15 y 20 serotipos diferentes (PCV 10, PCV 13, PCV 15 y PCV 20)⁽⁶⁾. Las vacunas PCV15 y PCV20 fueron autorizadas en 2022 (en febrero y marzo de 2022, respectivamente). La vacuna PCV 15 está autorizada tanto para adultos como para menores (a partir de las 6 semanas de edad). La vacuna PCV20 está indicada para adultos a partir de los 18 años y se encuentra actualmente en evaluación la indicación pediátrica⁽⁷⁾.

El objetivo final de la vigilancia de las enfermedades transmisibles es reducir su incidencia en la comunidad. La Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) tiene entre sus funciones la recogida sistemática de la información epidemiológica, su análisis e interpretación y la difusión de los resultados. Este informe muestra la información de la ENI durante el año 2022 y la comparación con años anteriores.

MÉTODOS

El informe contiene la descripción epidemiológica de la ENI (estudio transversal descriptivo) durante el año 2022 y su comparación con los años anteriores (desde el año 2015). Los datos utilizados para el presente análisis corresponden a los datos notificados en la plataforma Sistema para la Vigilancia en España (SiViEs), la descarga de datos se realizó el 23 de octubre de 2023.

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

La declaración individualizada de casos de ENI al nivel nacional se incluyó en 2015 en el Sistema de Vigilancia, y desde entonces las comunidades y ciudades autónomas (CCAA) notifican casos de ENI a la RENAVE. Varias CCAA se incorporaron en años posteriores: Murcia a partir del año 2020, Asturias, Galicia y Baleares a partir del año 2022. En 2022 todas las CCAA notificaron casos de ENI a la RENAVE.

Las variables analizadas fueron: edad, sexo, CCAA de residencia, fecha de inicio de síntomas, detalle de la información microbiológica del *S. pneumoniae* (serotipo) y defunción (sí o no). Se presenta en este informe la calidad de estas variables y de otras variables notificadas que no han podido ser objeto de análisis.

Los datos de población utilizados como denominadores provienen del Instituto Nacional de Estadística (INE). Se han utilizado tanto para el cálculo de las tasas de incidencia por 100.000 habitantes

(TI) y por CCAA como para el detalle de edad y sexo. Para el cálculo de la TI anual, el denominador corresponde a los datos de población de las CCAA que notificaron sus casos. Todas las CCAA que declaran casos de ENI incluyen información del serotipo que causó la enfermedad, excepto Castilla-La Mancha y Galicia. Para el cálculo de la letalidad sólo se han tenido en cuenta las CCAA que han notificado la variable. En los casos de CCAA que notifican esta variable, si no se notificó la defunción se asumió la “no” defunción.

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

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

RESULTADOS

Calidad de los datos y limitaciones

El análisis realizado se centra en los resultados de la notificación individualizada de casos en el año 2022 y su comparación con los resultados de la notificación de los años anteriores (2015 a 2021). La Tabla 1 muestra el porcentaje de cumplimentación de las variables más importantes. La calidad de la información individualizada de las variables básicas (distribución geográfica, sexo, fecha de inicio de síntomas y edad) de los casos declarados fue alta. Durante el periodo 2015 a 2021 la exhaustividad de otras variables como presentación clínica, defunción, serotipo o estado de vacunación fue baja. En 2022 el grado de cumplimentación de estas cuatro variables ha incrementado.

El grado de exhaustividad de la información depende, entre otros, de los sistemas de información, de los protocolos diagnósticos aplicados en los servicios sanitarios de cada CCAA, del nivel de alerta o conciencia para la detección y notificación de esta enfermedad y de los recursos y prioridades existentes en cada CCAA para la vigilancia de las enfermedades.

Tabla 1. Calidad de la información individualizada de casos de enfermedad neumocócica invasiva

Variable	Grado de cumplimentación	
	Periodo 2015 a 2021 (%)	2022 (%)
Comunidad Autónoma de Residencia	100*	100
Edad	100	100
Sexo	100	100
Presentación clínica	12,2	44,7
Defunción	31	47
Serotipo	46,6	63,9
Vacunación	16,4	28,1

Nota:* Durante el periodo 2015 a 2021 no todas las CCAA notificaron sus casos, pero en aquellas CCAA que notificaron sus casos, la variable Comunidad Autónoma de Residencia se notificó en el 100% de los casos.

Situación epidemiológica

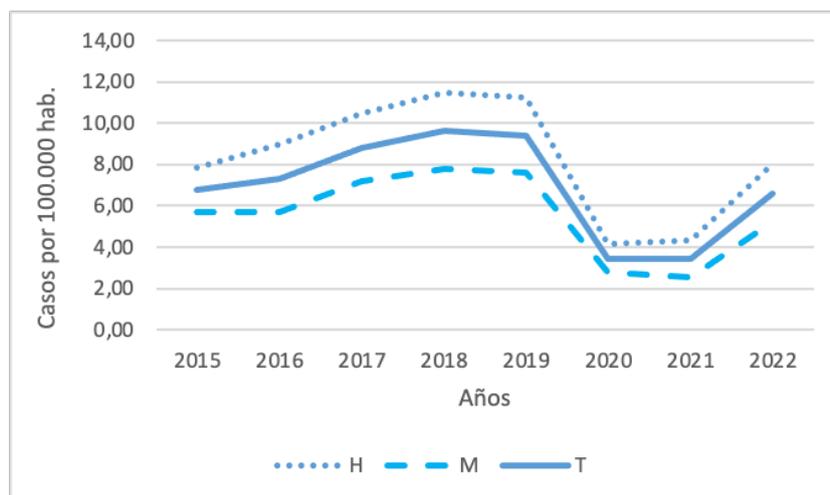
Distribución temporal y geográfica

Se notificaron un total de 3.135 de casos de ENI a lo largo del año 2022, con una TI de 6,58, 1.870 casos en hombres (TI de 8,02) y 1.263 casos en mujeres (TI de 5,20). En dos casos el sexo fue desconocido.

Durante el periodo de 2015 a 2022 se notificaron un total de 22.926 casos de ENI. No se incluyeron en el análisis 41 casos importados (30 casos del periodo 2015 a 2021 y 11 casos del año 2022).

La tendencia durante el periodo 2015-2018 fue creciente, estabilizándose en 2019, y en 2020 y 2021, años pandémicos (virus SARS-Cov-2), en los que se produjo un marcado descenso de la TI, llegando a niveles inferiores a los de 2015. Durante el año 2022 las TI se duplicaron respecto a los años previos, pero con cifras inferiores a los años prepandémicos. Estas tendencias se observaron tanto en hombres como en mujeres. Durante todo el periodo analizado la TI en hombres fue siempre superior a la TI en mujeres. (Figura 1)

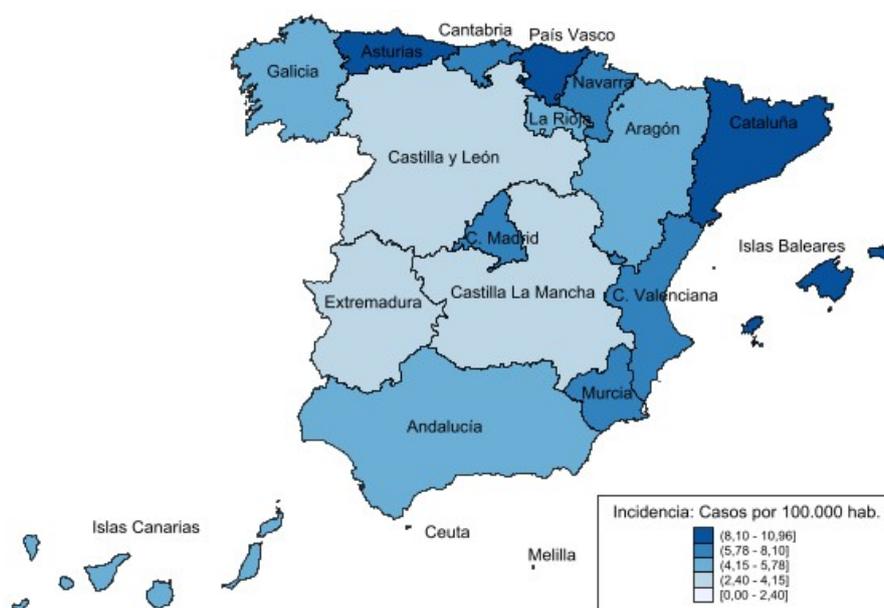
Figura 1. Tasa de incidencia acumulada por sexo de enfermedad neumocócica invasiva. España, 2015-2022



H = Hombres, M = Mujeres, T = Total
 Fuente: Red Nacional Vigilancia Epidemiológica

Las CCAA con TI más elevadas durante el año 2022 fueron: Cataluña (10,96), Asturias (8,85), Baleares (8,44) y País Vasco (8,11). Las CCAA con TI más bajas fueron Ceuta (2,43), Castilla-La Mancha (3,21), Castilla y León (3,83) y Extremadura (3,42) (Figura 2). Melilla no notificó ningún caso en el año 2022.

Figura 2. Tasa de incidencia de enfermedad neumocócica invasiva por CCAA. Año 2022

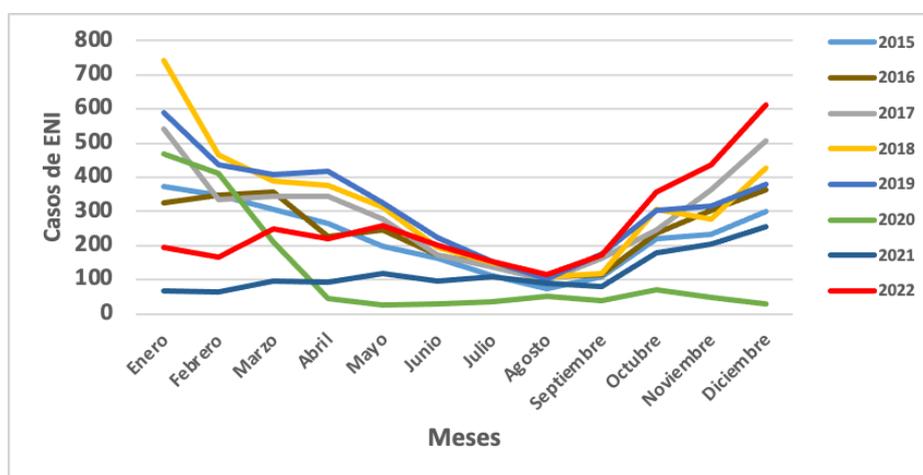


Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica

Estacionalidad de los casos

Se estudió la estacionalidad de los casos de ENI durante los últimos 8 años (Figura 3). De 2015 a 2019 se observó la distribución esperada, con un mayor número de casos en los meses de otoño e invierno. A partir del mes de marzo de 2020, con motivo de las medidas de contención establecidas frente a la COVID-19, se observó un descenso pronunciado en el número de casos. Este descenso del número de casos se mantuvo hasta septiembre de 2021, y a partir de este momento se observó un incremento del número de casos. De marzo a septiembre de 2022 el número de casos fue similar a los notificados en años preandémicos; de octubre a diciembre de 2022 se observó el mayor incremento de casos notificados de los últimos 8 años. La Tabla 2 muestra el número de casos notificados y la TI por año y por grupo de edad (periodo 2015 a 2022) durante los meses octubre, noviembre y diciembre. Durante estos últimos tres meses del año 2022 se notificaron 1.406 casos y se superaron las cifras preandémicas en todos los grupos de edad.

Figura 3. Casos de enfermedad neumocócica invasiva en función del mes de inicio de síntomas. Años 2015 a 2022



Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

Tabla 2. Casos notificados y tasa de incidencia de enfermedad neumocócica invasiva en los meses octubre, noviembre y diciembre durante el periodo 2015 a 2022.

Años	Grupo de edad (años)													
	<1		1-4		5-14		15-44		45-64		≥65		Total	
	Casos	TI*	Casos	TI*	Casos	TI*	Casos	TI*	Casos	TI*	Casos	TI*	Casos	TI*
2015	24	6,56	63	3,99	15	0,36	87	0,56	195	1,78	371	5,06	755	1,89
2016	24	6,69	69	4,48	10	0,24	92	0,60	247	2,22	457	6,15	899	2,24
2017	29	8,37	70	4,64	19	0,45	116	0,76	258	2,27	625	8,29	1.117	2,78
2018	32	9,70	68	4,57	18	0,42	128	0,85	276	2,39	492	6,42	1.014	2,51
2019	35	11,06	66	4,51	18	0,42	100	0,66	301	2,55	476	6,10	996	2,45
2020	6	1,87	8	0,54	6	0,14	28	0,18	37	0,30	63	0,77	148	0,35
2021	34	11,26	69	4,90	16	0,37	74	0,48	174	1,37	273	3,30	640	1,51
2022	42	12,75	132	8,88	54	1,13	185	1,09	352	2,44	641	6,66	1.406	2,95
Total	226	8,47	545	4,56	156	0,45	810	0,65	1.840	1,91	3.398	5,33	6.975	2,09

*TI=Tasa de incidencia

Características de los casos

La Tabla 3 muestra la TI y número de casos por grupo de edad y sexo a lo largo del periodo 2015-2022. La TI fue siempre superior en hombres que en mujeres en todos los grupos de edad.

En 2022 la TI aumentó en todos los grupos de edad respecto a 2021, pero este aumento no superó las TI prepandémicas en la mayoría de los grupos de edad. La excepción fue el grupo de edad de 5 a 14 años (se produjo un ligero aumento de la TI prepandémica) y el grupo de 1 a 4 años (el aumento respecto a la TI prepandémica fue mayor, la TI de 2019 fue 14,29 y en 2022 fue 18,42).

Tabla 3. Casos y tasa incidencia de enfermedad neumocócica invasiva en función del grupo de edad y sexo. Años 2015 a 2022.

G. Edad (Años)	Sexo	TI/Casos	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	
<1	H	TI	23,83	17,87	23,03	20,62	30,79	11,53	20,60	25,29	
		Casos	45	33	41	35	50	19	32	43	
	M	TI	17,49	19,53	20,21	27,50	27,92	10,89	23,19	24,46	
		Casos	31	34	34	44	43	17	34	39	
	Total <1	TI	20,76	18,67	21,66	23,96	29,39	11,22	22,19	24,89	
		Casos	76	67	75	79	93	36	67	82	
1-4	H	TI	13,51	14,37	15,57	14,22	17,01	3,69	9,81	19,50	
		Casos	110	114	121	109	128	28	71	149	
	M	TI	12,26	10,85	11,89	13,70	11,27	4,88	7,45	17,29	
		Casos	94	81	87	99	80	35	51	125	
	Total 1-4	TI	12,91	12,66	13,78	14,03	14,29	4,33	8,66	18,42	
		Casos	204	195	208	209	209	64	122	274	
5-14	H	TI	2,21	1,51	1,78	1,82	2,01	1,10	0,66	2,48	
		Casos	48	33	39	40	44	25	15	61	
	M	TI	1,37	1,51	1,65	1,65	1,46	0,70	0,66	1,69	
		Casos	28	31	34	34	30	15	14	39	
	Total 5-14	TI	1,81	1,53	1,72	1,74	1,74	0,90	0,66	2,10	
		Casos	76	65	73	74	74	40	29	100	
15-44	H	TI	2,02	2,61	2,90	3,96	3,30	1,54	1,50	3,09	
		Casos	160	203	222	301	251	121	117	265	
	M	TI	1,69	1,78	2,21	2,48	2,12	0,91	0,59	1,85	
		Casos	130	135	166	185	158	70	45	156	
	Total 15-44	TI	1,86	2,20	2,56	3,23	2,72	1,22	1,05	2,48	
		Casos	290	338	388	486	410	191	162	421	
45-64	H	TI	8,27	8,92	10,21	12,35	11,87	4,50	4,68	7,29	
		Casos	449	494	575	708	695	278	294	520	
	M	TI	5,27	5,26	5,95	6,58	7,50	2,69	2,24	4,42	
		Casos	290	295	340	383	446	169	143	321	
	Total 45-64	TI	6,76	7,09	8,07	9,45	9,67	3,59	3,45	5,85	
		Casos	739	790	916	1.092	1.141	447	437	842	
≥65	H	TI	23,28	27,52	32,57	32,54	31,66	10,99	10,34	19,85	
		Casos	736	884	1.064	1.082	1.074	390	373	832	
	M	TI	14,02	14,03	18,87	19,57	18,63	6,54	5,63	10,74	
		Casos	584	592	807	849	822	301	263	583	
	Total ≥65	TI	18,03	19,90	24,83	25,20	24,32	8,48	7,69	14,72	
		Casos	1.321	1.479	1.873	1.931	1.898	691	636	1.416	
TOTAL			TI	6,76	7,32	8,80	9,59	9,40	3,46	3,43	6,58
			Casos	2.706	2.934	3.533	3.871	3.825	1.469	1.453	3.135

H = Hombres, M = Mujeres, TI = Tasa de Incidencia

Nota: En azul se señalan los casos totales y TI total en cada año y por grupo de edad.

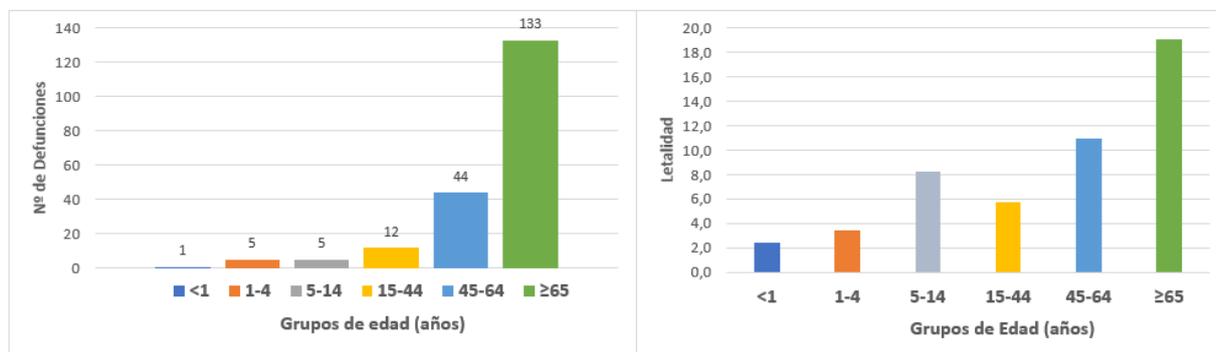
En gris se señalan los datos del año 2022.

Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica

La presentación clínica de la enfermedad fue informada en el 44,7 % de los casos. En los casos en los que se notificó esta variable la clínica fue en el 65,5 % de los casos neumonía bacteriémica, en un 12,5 % sepsis, en un 12,1 % meningitis, en un 0,6 % meningitis y sepsis y en un 9,3 % fue otra (endocarditis, pericarditis, empiema, etc.). La mayor letalidad se presentó en los casos de meningitis y sepsis (28,6%) y sepsis (21,8%).

En el año 2022 se notificaron un total de 200 defunciones por ENI. La Figura 4 muestra el número de defunciones notificadas por grupo de edad (no todas las CCAA han comunicado esta información). La gran mayoría de las defunciones se produjeron en los grupos de mayor edad; 133 defunciones en el grupo de edad a partir de los 65 años, constituyendo el 66,5% del total de fallecidos y 44 defunciones en el grupo de 45-64 años (constituyendo el 22,0% del total).

Figura 4. Defunciones y letalidad de la enfermedad neumocócica invasiva por grupo de edad en 2022



Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

Nota: las CCAA; Asturias, Cataluña, Castilla La Mancha, Galicia y Madrid no notificaron la variable defunción. No se tuvieron en cuenta los casos de estas CCAA para el cálculo de la letalidad.

Información microbiológica del agente patógeno

Durante el año 2022 se informó del serotipo que causó la enfermedad en el 63,9% de los casos: 1.987 casos con identificación de serotipo completa (Tabla 6) y 16 casos con identificación incompleta (Tabla 7). Un 7,8% de los casos fueron no tipables (245 casos) y en 903 casos (28,8%) la información del serotipo fue desconocida.

La Tabla 4 muestra los serotipos incluidos en todas las vacunas autorizadas: la vacuna polisacáridica PPSV23 y las vacunas conjugadas PCV10, PCV 13, PCV15 y PCV20. Las celdas coloreadas en cada fila muestran los serotipos incluidos en las distintas vacunas. Cada vacuna amplía el número de serotipos incluidos, excepto la vacuna PCV21 (vacuna en fase III de investigación) que incluye los serotipos marcados en la Tabla y los serotipos adicionales mostrados en el pie de la Tabla 4.

Tabla 4. Serotipos incluidos en las vacunas autorizadas conjugadas (PCV10, PCV13, PCV15, PCV20) y polisacáridica (PPSV23) y la vacuna PCV21* (vacuna en fase III de investigación).

VACUNA	Serotipos																							
	1	3	4	5	6A	6B	7F	9V	14	18C	19A	19F	23F	22F	33F	8	10A	11A	12F	15B	2	9N	17F	20
PCV10																								
PCV13																								
PCV15																								
PCV20																								
PPSV23																								
PCV21* (V116)		x			x		x				x			x	x	x	x	x	x			x	x	x

*La vacuna PCV21 contiene los serotipos marcados y los serotipos adicionales: 15A, 15C, 16F, 23A, 23B, 24F, 31 y 35B

La Tabla 5 muestra los serotipos de los casos de ENI notificados a la RENAVE durante el año 2022. En la columna de serotipos, se muestran sombreados en azul claro los serotipos vacunales y en las cinco primeras columnas de la Tabla 5 se indica cuáles son las vacunas que incluyen cada serotipo. Se notificaron 55 serotipos distintos durante el año 2022. Los serotipos 8 y 3 causaron el 42,7 % de las ENI en las que se notificó el serotipo y la proporción de casos debido a estos serotipos aumentó un 5,5% y un 2,8%, respectivamente, en comparación con el periodo 2015-2021. Aunque en menor medida, también aumentó la proporción de casos debido a los serotipos 10A (un 1%), fundamentalmente en el grupo de edad de 1-4 años y el serotipo 4 (un 0,8%) en los grupos de 15-44 años y 45-64 años. Al contrario, la proporción de casos por algunos serotipos descendió (22F, 9N, 15A, 12F).

Tabla 5. Casos de enfermedad neumocócica invasiva notificados a la RENAVE en 2022 en función del serotipo. Comparación del porcentaje de serotipos notificados en 2022 respecto al periodo 2015-2021.

Vacunas					Casos ENI notificados en 2022							Porcentaje 2022	Porcentaje periodo 2015-2021	
PCV 10	PCV 13	PCV 15	PCV 20	PPSV 23	Serotipo	Grupo de edad (años)								Casos totales 2022
						<1	1-4	5-14	15-44	45-64	≥65			
					8	4	7	7	117	156	171	462	23,3%	20,4%
					3	8	41	16	42	92	187	386	19,4%	13,9%
					19A	3	6	4	9	25	37	84	4,2%	4,0%
					22F	4	4	1	13	18	42	82	4,1%	5,1%
					10A	5	21	2	4	15	25	72	3,6%	2,6%
					23A		2	1	5	9	41	58	2,9%	2,3%
					9N		2		4	27	25	58	2,9%	4,6%
					11A	1	1	1	5	13	32	53	2,7%	3,0%
					24F	6	19	1		10	17	53	2,7%	2,8%
					15A	3	6		3	6	28	46	2,3%	3,3%
					6C			2	6	9	29	46	2,3%	2,7%
					4	1			12	26	5	44	2,2%	1,4%
					19F	4	4		7	13	16	44	2,2%	1,6%
					23B	1	8	6	2	8	16	41	2,1%	2,8%
					15B	2	7		2	12	15	38	1,9%	1,7%
					16F	1	4	1	1	6	25	38	1,9%	1,6%
					12F	2	2		7	14	11	36	1,8%	4,0%
					31	1		2	3	4	25	35	1,8%	2,0%
					35F	3	1	1	3	6	20	34	1,7%	1,1%
					35B	1	1	1	3	7	19	32	1,6%	1,5%
					14	1	1		3	10	16	31	1,6%	2,8%
					33F	2	3	3		12	8	28	1,4%	1,5%
					17F	1	1	1	1	3	21	27	1,4%	0,7%
					15C	1	7			1	7	16	0,8%	0,8%
					20				1	6	6	13	0,7%	0,5%
					18C			1	4	4	3	12	0,6%	0,6%
					9V				2	10	12	24	0,6%	0,9%
					38		1			1	9	11	0,6%	0,8%
					34					7	3	10	0,5%	0,2%
					12B				3	3	2	8	0,4%	1,3%
					21		1	1		1	4	7	0,4%	0,4%
					7B	1	1			2	3	7	0,4%	0,1%
					7C				1	1	5	7	0,4%	0,2%
					6B					6	6	12	0,3%	0,6%
					7F				2	4	6	12	0,3%	1,3%
					23F					4	1	5	0,3%	0,4%
					37				2	2	4	8	0,2%	0,1%
					12A					3	1	4	0,2%	0,1%
					18A					1	3	4	0,2%	0,0%
					13					1	2	3	0,2%	0,3%
					6A					3	3	6	0,2%	0,4%
					1					2		2	0,1%	0,7%
					27	1		1				2	0,1%	0,0%
					29						2	2	0,1%	0,2%
					10B					1	1	2	0,1%	0,0%
					11B					2		2	0,1%	0,1%
					24A	1					1	2	0,1%	0,1%
					7A					1	1	2	0,1%	0,0%
					16C						1	1	0,1%	0,0%
					17A				1			1	0,1%	0,0%
					18F					1		1	0,1%	0,0%
					25A					1		1	0,1%	0,4%
					28A					1		1	0,1%	0,0%
					33B				1			1	0,1%	0,0%
					9L						1	1	0,1%	0,0%
					Total	57	151	53	269	549	908	1.987	100,0%	99%*

Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica

*Durante el periodo 2015-2021 se notificaron en total un 1% de los siguientes serotipos: 24B, 9A, 15F, 35A, 5, 2, 27, 6D, 11C, 22A, 39, 11D, 18B, 19C, 25F, 28F, 33A, 35C, 44 que no fueron notificados en 2022.

La Tabla 6 muestra los casos de ENI notificados en 2022 en los que la identificación del serotipo fue incompleta. En 16 casos de ENI en 2022 se notificó una identificación incompleta del serotipo.

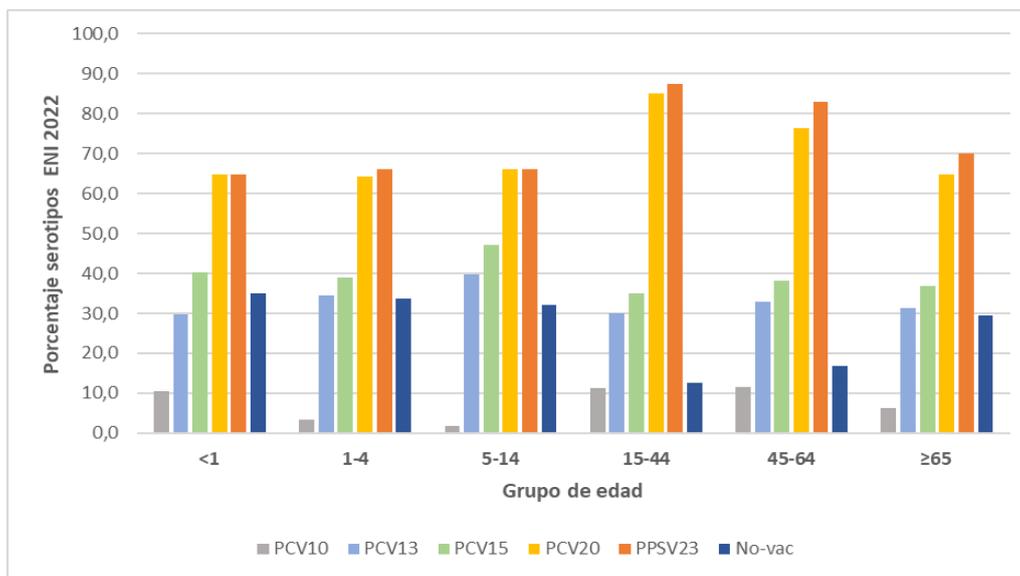
Por último, la Figura 5 muestra el porcentaje de serotipos vacunales (en función de las distintas vacunas) y no vacunales notificados por grupo de edad en 2022.

Tabla 6. Casos de enfermedad neumocócica invasiva notificados en 2022 con identificación incompleta del serotipo.

Serotipo (identificación incompleta)	2022
16	2
33	4
12	1
7	2
24	3
11	2
19	1
35	1
Total	16

Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica

Figura 5. Porcentaje de casos de enfermedad neumocócica invasiva por serotipos vacunales y no vacunales, en función del grupo de edad, notificados a la RENAVE en 2022.



Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica

DISCUSIÓN

Durante el año 2022 se notificaron un total de 3.135 casos de ENI, con una TI de 6,58 por 100.000 habitantes, duplicando la TI de 2021 (1.453 casos y TI 3,43).

Las CCAA con TI más elevadas durante el año 2022 fueron: Cataluña (10,96), Asturias (8,85), Baleares (8,44) y País Vasco (8,11).

La TI fue siempre superior en hombres que en mujeres en todos los grupos de edad. Como en años anteriores la diferencia es mayor en los grupos de mayor edad.

La ENI muestra un patrón estacional con un mayor número de casos en otoño e invierno. En 2022, en los meses de octubre a diciembre se observó el mayor número de casos notificados de los últimos 8 años (se notificaron un total de 1.406 casos, un 41,2 % más que en 2019). Los cambios en número de casos respecto a años anteriores deben interpretarse con precaución, debido al aumento de las CCAA que notificaron casos a la RENAVE. Sin embargo, las TI calculadas a lo largo del informe han sido ajustadas acorde y son comparables. La misma tendencia se observó en España con otras enfermedades invasivas como por ejemplo la enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae* (EIH)⁽⁸⁾, y también se observó en otros países europeos como Alemania⁽⁹⁾, Holanda⁽¹⁰⁾, Finlandia⁽¹¹⁾, Bélgica⁽¹²⁾ y Noruega⁽¹³⁾ (en Noruega el aumento comenzó desde el mes de agosto). Probablemente, la intensa cocirculación de diferentes patógenos respiratorios (como gripe o virus respiratorio sincitial)⁽¹⁴⁾ tras la reducción de las medidas para la contención de la transmisión del virus SARS-CoV-2 pudo haber dado lugar a la elevada incidencia de infecciones invasivas como por ejemplo ENI o EIH.

La TI se incrementó en todos los grupos de edad, pero fue inferior a la TI prepandémica, excepto en los grupos de edad 1-4 y de 5-14 años, en los que la TI fue superior. La incidencia de ENI fue más elevada en los menores de 1 año (TI de 24,89). El siguiente grupo de edad con mayor incidencia fue el grupo de edad de 1-4 años, con una TI de 18,42, la mayor incidencia en este grupo de edad desde 2015 (el aumento de la incidencia de 2 a 4 años también se observó en Reino Unido, tanto en serotipos incluidos en PCV13 como serotipos no vacunales⁽¹⁵⁻¹⁶⁾). Las coberturas de vacunación se mantuvieron elevadas en los últimos años y por tanto no podemos explicar ese aumento de casos por una disminución de las mismas⁽¹⁷⁾. El incremento pudiera deberse a que este grupo de edad estuvo menos expuesto a la circulación de cepas neumocócicas y por tanto de refuerzos inmunológicos naturales durante los primeros años de pandemia y sus primeros años de vida⁽¹⁸⁾. La eliminación de todas las medidas de contención del virus SARS-CoV-2 y la asistencia con normalidad en las guarderías ha podido facilitar la transmisión de esta infección y el aumento en el número de casos. Por otra parte, como se ha explicado anteriormente la intensa cocirculación de diferentes patógenos en este grupo de edad pudiera explicar el aumento de enfermedades invasivas^(14,19,20). En el grupo de edad de 65 y más años aumentó la incidencia (TI de 14,72), duplicando la TI de 2021 (TI de 7,69), aunque continuó siendo inferior a la TI prepandémica. Las posibles explicaciones podrían ser el mayor uso de medidas no farmacológicas si lo comparamos con la época prepandémica, pero también el aumento de coberturas de gripe durante los últimos años⁽¹⁷⁾ y probablemente el aumento de coberturas de vacunación frente a neumococo en este grupo de edad.

El porcentaje de defunciones en función del grupo de edad en 2022 fue similar al periodo 2015-2021⁽²¹⁾. La mayor letalidad se produjo en el grupo de 65 y más años (letalidad de 19,0). No todas las CCAA comunicaron la variable de defunción, por tanto la letalidad no representa a la totalidad de las CCAA, además, en los casos de CCAA que sí informan esta variable pero no comunicaron la defunción se asumió la “no defunción” siendo este aspecto una limitación del estudio ya que el número de defunciones pudiera estar infranotificado.

Cabe destacar el aumento del serotipo 4 en España, particularmente en los grupos de edad de 15 a 44 y 45 a 64 años. En los informes epidemiológicos de otros países de Europa como por ejemplo Bélgica⁽¹²⁾ también están notando un aumento de casos en los grupos de edad de 15-44 años y 45-64 años y por el serotipo 4. En los últimos años se han notificado en Europa y fuera Europa (Finlandia⁽²²⁾, Noruega⁽²³⁾, Irlanda⁽²³⁾, Canadá⁽²⁴⁾, Estados Unidos⁽²⁵⁾) algunos brotes causados por el serotipo 4 y relacionados con profesionales de astilleros expuestos a vapores metálicos o relacionados con personas sin hogar y con factores de riesgo. En España el incremento en el número de casos no está relacionado con brotes. Es necesaria una vigilancia especial de este serotipo en los próximos años.

En el grupo de edad de menores de 1 año los tres serotipos mayoritarios fueron el 3 (incluido en PCV13) y el 24F y 10A (no incluidos en PCV13). Un 29,8% de las ENI en las que se notificó el serotipo fueron causadas por serotipos incluidos en PCV13 (17 casos en total, el 47,1% causados por el serotipo 3). Sólo se conoce el estado de vacunación de un caso de 11 meses, vacunado con 2 dosis de primovacuna. No obstante, es importante resaltar que las coberturas de vacunación en menores de 1 año comunicadas por el Ministerio de Sanidad en 2022 fueron del 97,23 (primovacuna) y del 92,94 (recuerdo)⁽¹⁷⁾. De los 82 casos notificados en 2022 de este grupo de edad, 14 (17,07%) eran menores de 2 meses y por tanto no pudieron haber recibido ninguna dosis de vacuna. Este porcentaje

es el menor de los últimos tres años (en 2020 y 2021 el porcentaje de casos en menores de 2 meses fue superior al 40%).

En el grupo de edad de 1 a 4 años los tres serotipos mayoritarios fueron también el 3,10A y 24F, y además fueron estos tres serotipos en los que se observó el mayor incremento de casos respecto a los años anteriores. Un 34,4% de las ENI en las que se notificó el serotipo fueron causadas por serotipos incluidos en PCV13 (52 casos en total, el 78,8% causados por el serotipo 3). Se notificó el estado de vacunación de 11 casos, 10 estaban vacunados con 3 dosis y 1 caso con 1 dosis.

A partir de los 5 años, en el resto de grupos de edad, los dos serotipos mayoritarios fueron el 3 y el 8. El tercero en frecuencia fue diferente en función de los distintos grupos de edad; el serotipo 22F (serotipo incluido en las vacunas PCV15 y PCV20) fue para los grupos de edad 15-44 y a partir de 65 años; el serotipo 23B (serotipo no vacunal) en el grupo de 5 a 14 años y el serotipo 9N el grupo de edad de 45 a 64 (serotipo vacunal incluido en PPV23).

En el grupo de edad de 65 y más años, el 70,2% de las ENI en las que se notificó el serotipo fueron causadas por un serotipo incluido en la vacuna antineumocócica polisacáridica (PPV23). El desconocimiento de la cobertura de vacunación en esta población (probablemente baja cobertura) con la vacuna PPSV23 imposibilita el análisis de la efectividad de la vacuna. El 36,8% y el 64,8% de las ENI fueron causadas por los serotipos incluidos en las vacunas PCV15 y PCV20, respectivamente. Estas dos vacunas, como se ha comentado en la introducción, fueron autorizadas recientemente. Porcentajes similares se observaron en el informe de Bélgica de 2022⁽¹²⁾.

Los resultados de este estudio muestran la menor efectividad de las vacunas PCV13 frente al serotipo 3 (causante de la mayoría de los casos vacunales en los menores de 5 años). Las dos vacunas conjugadas, recientemente autorizadas incluyen también el serotipo 3. La vacuna PCV15 ha presentado mejores resultados de inmunogenicidad al compararla con la vacuna PCV13 frente al serotipo 3 pero desconocemos por el momento si este hecho puede traducirse en una mayor protección^(26, 27, 28). Frente al resto de serotipos incluidos en ambas vacunas, tanto la vacuna PCV15 como la vacuna PCV20 cumplieron con los criterios de no inferioridad aunque la respuesta inmunitaria fue algo menor (se desconoce la relevancia clínica de este hecho)^(28,29). Para la evaluación del beneficio de las nuevas vacunas en los programas de vacunación, incluyendo los estudios de coste-efectividad, se debe tener en cuenta la efectividad de estas vacunas frente a los serotipos comunes con PCV13 (especialmente frente al serotipo 3, que podría ser menor, al igual que en PCV13) y la efectividad frente a los serotipos adicionales incluidos en las distintas vacunas. En definitiva, hacen falta estudios de protección que aporten información sobre la efectividad real de estas vacunas y que ayuden a la toma de decisiones en los programas de vacunación. De hecho, la pregunta que los países europeos votaron como tema de investigación prioritario (Vaccine Monitoring Platform (VMP) research agenda, 25 Septiembre de 2023) está relacionada con esta enfermedad y plantea cuál es el impacto de la vacunación antineumocócica en la prevención de enfermedades graves en los programas de vacunación actuales en la Unión Europea y el Espacio Económico Europeo (teniendo en cuenta las nuevas vacunas 15-valentes, 20-valentes, los serotipos, la protección cruzada, los calendarios de vacunación mixtos, las poblaciones diana y el reemplazo de serotipos⁽³⁰⁾).

En 2022 todas las CCAA notificaron los casos de ENI a la RENAVE, lo que permite tener una mejor imagen de la epidemiología de esta enfermedad en España. Además, el grado de cumplimentación de variables esenciales como la evolución del caso, la presentación clínica, el estado de vacunación o la identificación microbiológica completa del agente causal mejoró con respecto a los años anteriores. No obstante, no se ha podido realizar un análisis detallado de todas estas variables por presentar un bajo porcentaje de notificación.

Los resultados obtenidos deben ser interpretados con precaución puesto que no disponemos del serotipado de todas las cepas (63,4% de los casos totales). Para la mejora del sistema de vigilancia es necesario continuar en la mejora de la información de la notificación de los casos en la RENAVE, especialmente el resultado de serotipado. El envío de las muestras al Laboratorio Nacional de Referencia (LNR) para su serotipado y posterior comunicación del resultado a la RENAVE es clave para la vigilancia y control de esta enfermedad. Únicamente los datos con calidad servirán de apoyo a la respuesta de salud pública y a la política de vacunación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ganaie F, Saad JS, McGee L, van Tonder AJ, Bentley SD, Lo SW, et al. A new pneumococcal capsule type, 10D, is the 100th serotype and has a large cps fragment from an oral streptococcus. *MBio*. 2020;11: e00937–20.
2. Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III 2015, Protocolo de vigilancia de la enfermedad neumocócica invasora. Disponible en: [https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublica-RENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/archivos%20A-Z/Enfermedad_Neumo_Invasora/Protocolo%20de%20Vigilancia%20de%20Enfermedad%20Neumoc%C3%B3cica%20Invasora%20\(ENI\).pdf](https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublica-RENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/archivos%20A-Z/Enfermedad_Neumo_Invasora/Protocolo%20de%20Vigilancia%20de%20Enfermedad%20Neumoc%C3%B3cica%20Invasora%20(ENI).pdf) [consultado 5 de noviembre de 2023]
3. Calendario común de vacunación a lo largo de toda la vida. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad. Calendario recomendado año 2022. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/calendario/Calendario_Todalavida_2022.htm [consultado 11 de diciembre de 2023]
4. Vacunación específica en menores y adolescentes (<18 años) con condiciones de riesgo. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad. Calendario recomendado año 2022. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/calendario/docs/CalendarioVacunacion_GRinfantil_2022.pdf [consultado 11 de diciembre de 2023]
5. Vacunación específica en menores y adolescentes (>18 años) con condiciones de riesgo. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad. Calendario recomendado año 2022. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/calendario/docs/CalendarioVacunacion_GRadultos_2022.pdf [consultado 11 de diciembre de 2023]
6. Vacunas bacterianas combinadas autorizadas en España. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/medicamentos-biologicos/vacunas/comb_bacterianas/ [consultado 11 de diciembre de 2023]
7. European Medicine Agenda. Committee for medicinal products for human use (CHMP). Draft agenda for the meeting on 11-14 December 2023 Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/events/committee-medicinal-products-human-use-chmp-11-14-december-2023> [consultado 11 de diciembre de 2023]
8. Soler Soneira M, Granero Melcón B, Arroyo Nebreda V, Sastre García M, Amillategui Dos-Santos R, Cano Portero R. Enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae*. España 2021-2022. *BES* [Internet]. 29 de septiembre de 2023 [citado 5 de noviembre de 2023];31(3):201-14. Disponible en: [//revista.isciii.es/index.php/bes/article/view/1317](http://revista.isciii.es/index.php/bes/article/view/1317)
9. Update: Anstieg bakterieller Infektionen durch Gruppe-A, Streptokokken, Pneumokokken und *Haemophilus influenzae* in Deutschland seit Ende 2022. Aktuelle daten und informationen zu infektionskrankheiten und public health. *Epidemiologisches Bulletin* 8; 2023. Robert Koch Institut. Disponible en: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2023/Ausgaben/08_23.pdf?__blob=publicationFile [consultado el 5 de noviembre de 2023]
10. The National Immunisation Programme in the Netherlands Surveillance and developments in 2021-2022. National Institute for Public Health and the Environment. Disponible en: <https://www.rivm.nl/rvp-2022> [consultado el 5 de noviembre de 2023]
11. Pneumokokkin esiintyvyyks Suomessa 2022. Finnish institute for health and welfare. Disponible en: <https://thl.fi/fi/web/infektioaudit-ja-rokotukset/audit-ja-torjunta/audit-ja-taudinaiheuttajat-a-o/pneumokokki/pneumokokkin-esiintyvyyks-suomessa> [consultado el 9 de noviembre de 2023]
12. National Reference Centre for invasive *S. pneumoniae*. Report National Reference Centre Streptococcus pneumoniae 2022. Belgium. Disponible en: https://www.sciensano.be/sites/default/files/report_nrc_srpn_2022_final_0.pdf
13. Pneumokokkininfeksjon - veileder for helsepersonell 2022 Norwegian Institute of Public Health. Disponible en: <https://www.fhi.no/sm/smittevernveilederen/sykdommer-a-a/pneumokokkininfeksjon---veileder-for-/?term> [consultado el 9 de noviembre de 2023]
14. Instituto de Salud Carlos III. Vigilancia centinela de Infección Respiratoria Aguda en Atención Primaria (IRAs) y en Hospitales (IRAG) en España. Gripe, COVID-19 y otros virus respiratorios. Semana 39/2023. Nº 151. Del 25 de septiembre al 1 de octubre de 2023. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/GRIPE/Informes%20semanales/Temporada_2022-23/Informe%20semanal_SiVIRA_392023.pdf
15. Pneumococcal disease: cases caused by strains covered by Prevenar 13 vaccine. Updated 20 September 2023. UK Health Security Agency. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/pneumococcal-disea>

se-cases-caused-by-strains-covered-by-prevenar-13-vaccine/pneumococcal-disease-cases-caused-by-strains-covered-by-prevenar-13-vaccine [consultado el 9 de noviembre de 2023]

16. Pneumococcal disease caused by strains not covered by PCV13. Updated 20 September 2023. UK Health Security Agency. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/pneumococcal-disease-caused-by-strains-not-covered-by-prevenar-13-vaccine> [consultado el 13 de noviembre de 2023]

17. Ministerio de Sanidad. SIVAMIN, Sistema de Información de Vacunaciones del Ministerio de Sanidad. Disponible en: <https://pestadistico.inteligenciadegestion.sanidad.gob.es/publicoSNS/I/sivamin/sivamin> [consultado el 13 de noviembre de 2023]

18. Cohen R, Levy C, Rybak A, Angoulvant F, Ouldali N, Grimprel E. Immune debt: Recrudescence of disease and confirmation of a contested concept. *Infect Dis Now*. 2023;53(2):104638. doi:10.1016/j.idnow.2022.12.003

19. Ouldali N, Deceuninck G, Lefebvre B, et al. Increase of invasive pneumococcal disease in children temporally associated with RSV outbreak in Quebec: a time-series analysis. *Lancet Reg Health Am*. 2023;19:100448. Published 2023 Feb 15. doi:10.1016/j.lana.2023.100448

20. Dagan R, van der Beek BA, Ben-Shimol S, et al. The COVID-19 pandemic as an opportunity for unravelling the causative association between respiratory viruses and pneumococcus-associated disease in young children: a prospective study. *EBioMedicine*. 2023;90:104493. doi:10.1016/j.ebiom.2023.104493

21. Soler Soneira M, Sastre-García M, Amillategui-Dos-Santos R, López-Peréa N, Masa-Calles J, Cano Portero R. Enfermedad neumocócica invasiva en España. Periodo 2015-2021. *BES [Internet]*. 31 de marzo de 2023 [citado 10 de noviembre de 2023];31(1):23-36. Disponible en: [//revista.isciii.es/index.php/bes/article/view/1284](http://revista.isciii.es/index.php/bes/article/view/1284)

22. The Finnish Institute of Occupational Health and THL recommend pneumococcal vaccination for shipyard workers exposed to metal vapours 2023. Finnish institute for health and welfare. Disponible en: <https://thl.fi/en/web/infectious-diseases-and-vaccinations/-/the-finnish-institute-of-occupational-health-and-thl-recommend-pneumococcal-vaccination-for-shipyard-workers-exposed-to-metal-vapours> [consultado el 13 de noviembre de 2023]

23. Gladstone RA, Siira L, Brynildsrud OB, et al. International links between *Streptococcus pneumoniae* vaccine serotype 4 sequence type (ST) 801 in Northern European shipyard outbreaks of invasive pneumococcal disease. *Vaccine*. 2022;40(7):1054-1060. doi:10.1016/j.vaccine.2021.10.046

24. Kellner JD, Ricketson LJ, Demczuk WHB, et al. Whole-Genome Analysis of *Streptococcus pneumoniae* Serotype 4 Causing Outbreak of Invasive Pneumococcal Disease, Alberta, Canada. *Emerg Infect Dis*. 2021;27(7):1867-1875. doi:10.3201/eid2707.204403

25. Beall B, Walker H, Tran T, et al. Upsurge of Conjugate Vaccine Serotype 4 Invasive Pneumococcal Disease Clusters Among Adults Experiencing Homelessness in California, Colorado, and New Mexico. *J Infect Dis*. 2021;223(7):1241-1249. doi:10.1093/infdis/jiaa501

26. Stacey HL, Rosen J, Peterson JT, et al. Safety and immunogenicity of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV-15) compared to PCV-13 in healthy older adults. *Hum Vaccin Immunother*. 2019;15(3):530-539. doi:10.1080/21645515.2018.1532249

27. Platt HL, Greenberg D, Tapiero B, et al. A Phase II Trial of Safety, Tolerability and Immunogenicity of V114, a 15-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine, Compared With 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Healthy Infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39(8):763-770. doi:10.1097/INF.0000000000002765

28. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Vaxneuvance. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/p/1211591003/P_1211591003.html.pdf [consultado el 11 de diciembre de 2023]

29. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Apexxnar. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/p/1211612002/P_1211612002.html.pdf [consultado el 11 de diciembre de 2023]

30. Vaccine Monitoring Platform (VMP) research agenda. Collaboration between European Medicine Agency (EMA) and European Center for Disease and Control (ECDC) Disponible en: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/vaccine-monitoring-platform-research-agenda_0.pdf [consultado el 13 de noviembre de 2023]