

SUMARIO

- **A ENFERMIDADE PNEUMOCÓCICA INVASORA EN GALICIA: 1998 – 2010.....** páxina 1
- **IMPACTO DA VACINACIÓN ANTIPNEUMOCÓCICA CONXUGADA EN GALICIA NOS DE MENOS DE 5 ANOS DE IDADE.....** páxina 14
- **A VACINACIÓN INFANTIL COA VC-13 EN GALICIA: O ESTUDO PILOTO.....** páxina 22

A ENFERMIDADE PNEUMOCÓCICA INVASORA EN GALICIA: 1998-2010

Introdución

O pneumococo (*Streptococcus pneumoniae*) é unha bacteria que, en condicións normais, mantén coas persoas unha relación de comensalía. Ora ben, en ocasións amosa a súa patoxenicidade, especialmente en persoas inmunodeprimidas, nas que se atopan nas idades extremas da vida, nas que padecen certas enfermidades crónicas, ou nas que fuman ou consumen alcohol nunha cantidade excesiva. Ademais, a patoxenicidade do pneumococo vese favorecida se houbo unha infección respiratoria previa, especialmente polo virus da gripe¹.

Unha característica relevante da enfermidade pneumocócica é que non ocorrería de non haber unha colonización previa coa cepa homóloga², colonización que adoita ser asintomática. Son varios os factores que determinan a prevalencia de portadores (*ie*, de persoas colonizadas) nunha poboación concreta nun intre dado. En primeiro lugar, a idade. Os primeiros pneumococos pódense detectar xa nos primeiros meses da vida, e nos nenos de países desenvolvidos a prevalencia de portadores acadada o seu cumio no contorno dos 2 anos, na idade preescolar, onde preto da metade deles están colonizados. Dende entón a prevalencia diminúe ao longo do ensino primario, de preto dun terzo nos primeiros cursos ata menos dun cuarto ao rematar. Nesa liña están os resultados dun estudo realizado en 1997 en Asturias, que atopou, en nenos de 6 anos, unha prevalencia de portadores do 36%¹.

Nos adultos, a prevalencia de portadores aínda é mais baixa, menor dun 10%, e a colonización de menor duración. Non obstante, este valor multiplícase cando os adultos conviven con nenos, o mesmo que ocorre cando estes acoden a garderías, lugares que facilitan un contacto estreito e prolongado, circunstancia na que se fundamenta a transmisión do pneumococo, que tamén se ve favorecida polas infeccións do aparato respiratorio¹.

Son ben coñecidas as principais síndromes que produce o pneumococo, algunhas delas debidas á difusión local directa da bacteria dende a nasofarinxe: otite media nos nenos e pneumonía preferentemente nos adultos; outras debido a súa capacidade invasora, que amosa un aspecto clínico moi variado, o da enfermidade pneumocócica invasora (EPI): bacteriemia oculta leve (primaria ou sen foco), infeccións localizadas, pneumonía bacteriémica, con ou sen complicacións, meninxite, etc.

Dende o punto de vista da vixilancia en saúde pública, a atención céntrase na EPI, a pesares de que a enfermidade non invasora é máis común, debido a que nesta non é doado distinguir entre a colonización do aparato respiratorio superior e a verdadeira infección. Deste xeito, en diante fálase só de EPI.

En función das propiedades antixénicas dos polisacáridos da súa cápsula externa, os pneumococos cualifícanse en serotipos, dos que hai descritos 93. Entre eles hai diferenza na capacidade invasora, que se estima comparando a súa prevalencia en portadores e en casos de EPI, na virulencia ou na sensibilidade a antibióticos³. Son tamén a diana das diferentes vacinas, que teñen tantas valencias como serotipos fronte

aos que van dirixidas: 23, a que non está conxugada, e 7, 10 ou 13 as conxugadas (ver o cadro 1). Ademais de polo número de serotipos, a vacina sen conxugar diferénciase das conxugadas porque non resulta inmunóxena nos nenos máis cativos e non xera memoria inmunolóxica.

Por outra banda, en 2000 principiou a vacinación antipneumocócica en Galicia⁴. Primeiro introduciuse a vacina de 23 valencias (VP-23) para as persoas de 65 ou máis anos de idade, que se distribúe nas campañas anuais de vacinación antigripal e -a partir de entón- antipneumocócica. Despois, a partir de 2001, estivo dispoñible en farmacia a vacina conxugada de 7 valencias (VC-7)⁵. A primeira vacina, da que se administra unha soa dose, ten unha efectividade fronte á EPI debida a un dos 23 serotipos de preto do 60% durante os primeiros tres anos que seguen á vacinación, e despois vai minguando co paso do tempo⁶. Pola contra, a VC-7 amosou nos EEUU unha efectividade directa serotipo específica maior do 95% nos primeiros anos da vacinación⁷, que non diminuíu durante os 9 anos nos que se empregou antes de ser substituída pola VC-13⁸. Observouse tamén que a efectividade con 3 doses é semellante á obtida coas 4 recomendadas inicialmente⁸.

Ademais, de acadar coberturas elevadas VC-7 produce un remprazamento case inmediato de serotipos entre os portadores sans⁹, que se traduce nunha redución de EPI debida aos serotipos VC-7 tamén nos non vacinados (efecto indirecto) e abre a posibilidade ao remprazamento de serotipos na enfermidade; é dicir, a redución de EPI debida a serotipos vacinais compénsase co aumento da debida aos serotipos non engadidos á vacina. Isto podería ter ocorrido co aumento da incidencia debida ao serotipo 19A (que non estaba na VC-7 e si está na VC-13) observada en practicamente todos os países nos que se vacinou con VC-7⁹⁻¹⁰; mais como tamén se observou nalgúns lugares antes de que se iniciase a vacinación e mesmo noutros nos que esta non se desenvolveu, algúns autores sosteñen que o dito aumento non ten relación coa vacinación¹¹; é dicir, non sería o resultado dun efecto indirecto non desexado da VC-7. Sexa como fose, o aumento dos serotipos alleos á VC-7, incluído o 19A, foi menor que o descenso da EPI debida a serotipos VC-7; en concreto, o conxunto da EPI descendeu, nos EEUU, un 47% dende o período prevacinal (1998/99) ata 2010¹². Isto pódese explicar en parte, a pesares do completo remprazamento en portadores (ie, a prevalencia total de portadores de pneumococo é semellante antes e despois da vacinación)⁹, pola diferente capacidade invasora dos distintos serotipos; é dicir, os serotipos que remprazaron aos VC-7 como colonizadores preferentes teñen, en conxunto, unha capacidade de invasión menor que aqueles. De feito, estimouse que só pola diferente capacidade de invasión dos serotipos poderíase esperar unha redución de preto do 30% na incidencia de EPI despois da introdución da VC-7 nos EEUU¹³.

Ademais, esta alteración na distribución de serotipos nos portadores (nos vacinados case desapareceron os VC-7) e casos de EPI (nos EEUU prevacinais os serotipos VC-7 eran responsables do 64% dos casos de EPI e en 2007 só do 7%; e, nos menores de 5 anos, respectivamente, do 83 e o 2%)¹⁴ afecta á prevalencia de pneumococos resistentes aos antibióticos, xa que a resistencia está intensamente asociada aos serotipos VC-7, debido á súa elevada prevalencia en portadores antes da vacinación¹⁵.

Neste informe resúmense diferentes aspectos relativos á EPI en Galicia nun período, 1998-2010, senlleiro por ser cando a poboación xeral de Galicia comezou a usar as vacinas antipneumocócicas.

Material e métodos

Cobertura vacinal. O número anual de doses distribuídas en farmacia da vacina antipneumocócica conxugada de 7 valencias (Prevenar-7[®]) dende 2001 ata a primeira metade de 2010, e as das vacinas conxugadas de 10 (Synfloryx[®]) e 13 valencias (Prevenar-13[®]) durante a segunda metade de 2010, proporcionouno anualmente Pfizer (antes Wyeth). Pola pequena fracción que supoñen as dúas últimas vacinas, neste informe, cando se fala de uso, faise referencia a todas as conxugadas como "VC-7".

Cadro 1: Serotipos cubertos polas diferentes vacinas

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.

Os datos de cobertura vacinal dos nenos nados en 2002/03, 2004/05 e 2007/08 proveñen de cadansúa enquisa de cobertura vacinal¹⁶⁻¹⁸. Non dispón, pois, de datos da cobertura vacinal nin para os nados en 2006 (non se fixo enquisa) nin para os nados en 2009 e 2010 (aínda non se fixo a enquisa). A cobertura que neste informe amósase para os nados de 2006 é o resultado de interpolar as do nados de 2005 e 2007, mentres que a de 2009 non se amosa, máis polo número de nenos de menos de 1 ano que residían en Galicia nese ano, o número de doses distribuídas en 2009 e 2010, e a pauta de administración recomendada (ver despois) é moi probable que sexa moi semellante á dos nados o ano anterior. Pola contra, os nados en 2010 deben ter xa unha estrutura diferente porque tiveron acceso á campaña de captación da vacinación coa vacina conxugada de 13 valencias (VC-13) iniciada en Galicia en xaneiro de 2011, como se comenta noutro informe deste número do BEG.

Como estas dúas fontes de datos (doses distribuídas e cobertura vacinal) son independentes, decidiuse estudar a súa congruencia cun índice calculado como o cociente entre doses distribuídas e doses que se esperaría que fosen distribuídas dada a estrutura da cobertura (distribución dos nenos dunha cohorte de nados en función do número de doses que recibiron) observada cando tiñan polo menos 3 anos de idade coas enquisas de cobertura. Este número estimado de doses calculouse, para cada un dos anos de seguimento, co número de nenos menores de 1 ano residentes en Galicia ese ano e a cobertura vacinal de cada dose nas 3 cohortes de nados que podían ter recibido algunha dose ese ano (1ª a 4ª), asumindo 1) a distribución temporal de doses recomendadas para a vacina cando se usa de xeito individual (2,4,6 e 18 meses) e 2) unha distribución homoxénea dos nacementos ao longo do ano¹⁹. Con estes datos reconstruíuse a cobertura vacinal con tres doses en cada ano de seguimento de 2004 a 2010.

En Galicia, as persoas de 65 e máis anos son as únicas que pola súa idade teñen recomendada a vacinación coa vacina antipneumocócica de polisacáridos sen conxugar de 23 valencias (VP-23). Abonda cunha dose, que se recibe nas campañas que anualmente se desenvolven xunto á vacinación antigripal. Os datos de cobertura proceden do sistema de información implantado polo Programa Galego de Vacinacións (PGV) durante as campañas, un sistema que só permite coñecer o número de doses administradas por grupo de idade, polo que non se pode diferenciar entre quen recibe a súa primeira dose de quen -polo que fose- xa recibira unha anterior. Por este motivo non se pode coñecer con exactitude a cobertura, agás a partir de 2002 para os que se foron incorporando á vacinación por cumpriren 65 anos, xa que dende entón rexístranse aparte.

Incidencia. A vixilancia da incidencia de EPI en Galicia comezou en 1998 co desenvolvemento do Sistema de Información Microbiolóxica de Galicia (SIMG). Durante o período estudado o SIMG empregou só unha definición de caso de EPI: illamento de *S. pneumoniae* nun lugar habitualmente estéril, e de cada caso recolle só idade, sexo e concello de residencia. A notificación do SIMG era mensual, e a súa exhaustividade nunca foi plena. Por isto último, dende 2000, ao rematar o ano os laboratorios de microbioloxía do SIMG cubrían unha enquisa pre-enchida cos datos que xa notificaran ao SIMG o ano anterior (agás en 2000, que facía referencia a 1999 e 1998) para completar o número de casos ocorridos nese ano.

Neste estudo empréganse os datos corrixidos coa enquisa anual, que teñen a limitación de que nela só se preguntaba polos illamentos en sangue e LCR. Unha segunda limitación está relacionada co ámbito de influencia dos laboratorios do SIMG, os do Sergas e máis Povisa, que non abrangue todos os casos de EPI que ocorren en Galicia. Deste xeito, como a incidencia calculouse coa poboación de Galicia de cada ano¹⁹, a incidencia de EPI que se presenta neste informe é unha subestimación da incidencia que resultaría de empregar todos os illados, e non só os de sangue e LCR, e considerar todos os hospitais.

Por outra banda, a sinxeleza do sistema de corrección de datos que se empregou impide coñecer a forma clínica e a orixe (ingresado ou ambulatorio) dos casos de EPI durante todo o período estudado. Por esta mesma razón, neste informe meninxite pneumocócica (MXP) defínese simplemente como illamento de *S. pneumoniae* en LCR, haxa ou non illamento simultáneo no sangue. A incidencia, que se expresa en casos por cen mil habitantes ($c/10^5h$), calculouse coa poboación de Galicia de cadanseu ano¹⁹, como quedou dito.

Calculouse o risco relativo (RR) en diferentes períodos (bienios para o conxunto de EPI, trienios para MXP) a respecto da incidencia de dous períodos de referencia, 1998-2003 para os menores de 65 anos e 1998-2000 para os de 65 ou máis.

Serotipos. Só se dispón dos datos dos serotipos de pneumococo responsables dos casos de EPI ocorridos en Galicia dos anos 2007 e 2008. Proporcionounos o *Centro Nacional de Microbiología*, e son o resultado dos illados remitidos espontaneamente (*ie*, sen un criterio predefinido) por hospitais de Galicia a este centro. Para realizar este informe trátanse como se fosen o resultado dunha mostraxe aleatoria simple, e só se empregan os illados en sangue ou LCR. Supoñen o 54% dos casos de EPI identificados polo SIMG para ese bienio.

Resistencia a antibióticos. Os datos de resistencia a antibióticos proceden de sendos informes que a Sociedade Galega de Microbioloxía Clínica (Sogamic) realizou sobre resistencias a antibióticos en Galicia nos anos 2007/08²⁰ e 2009/10²¹. Tamén neste caso os illados proceden de sangue ou LCR, e hai só un por caso de EPI.

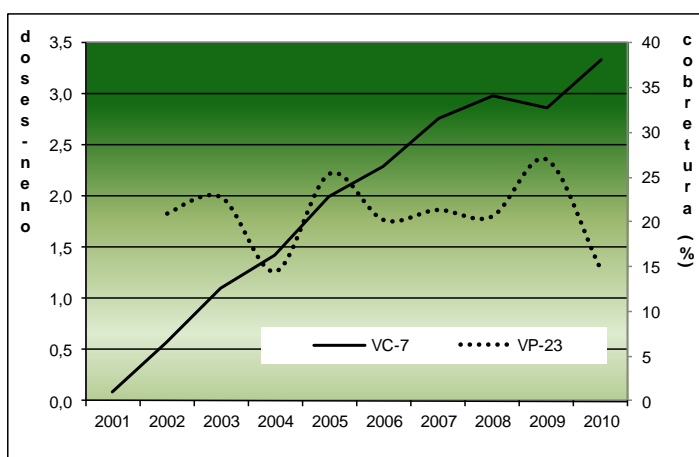
Forma clínica e orixe dos casos. Estudouse a forma clínica e a orixe dos casos de EPI (ingresado ou ambulatorio) do cuatrienio 2007-2010 cunha mostra aleatoria simple dos casos de EPI considerados nos devanditos informes Sogamic. A metodoloxía e os resultados deste estudo pódense consultar no anterior número do BEG²².

Os intervalos de confianza do 95% (IC_{95%}) calculáronse con Epidat 3.1²³.

Resultados

Cobertura vacinal nos de menos de 5 anos. O número de doses de VC-7 distribuídas nas farmacias de Galicia medrou de 1.254 en 2001 a 69.592 en 2010, o que supón que se pasou de 0'08 doses por neno menor de 1 ano residente en Galicia durante 2001 a 3'3 doses por neno en 2010. Ademais, como se pode mirar na figura 1, este aumento foi lineal ($R^2=0'96$), a un ritmo de aproximadamente 0'36 doses/neno ao ano. Pola súa banda, as enquisas de cobertura vacinal amosan como foi evolucionando a estrutura da cobertura, unha evolución que se resume na táboa 1, sen IC_{95%} por cuestión de espazo. Na táboa mírase que: a) o número de nenos non vacinados diminuíu de 2/3 nos nados en 2002/03 a 1/3 nos nados en 2004, para despois estabilizarse no contorno do 25%; b) os que recibiran polo menos dúas doses acadaron o 50% xa cos nados en 2004 e o 75% cos nados en 2007; e c) a proporción de nenos coa serie completa de 4 doses superou o 45% cos nados en 2005 e mantívose por baixo do 50% ata os nados en 2008 (e quizais o superase en 2009).

Figura 1. Número anual de doses de VC-7 distribuídas en farmacias de Galicia dividido polo número de nenos de menos de 1 ano de idade residentes en Galicia ese ano, de 2001 a 2010; e cobertura con VP-23 nos de 65 anos de 2002 a 2010.



Na táboa 1 mírase tamén, por unha banda, que as dúas fontes que informan sobre cobertura (doses distribuídas e enquisas) son moi congruentes, xa que en ningún caso o índice (“CON”) afástase de 1 máis dun 7%. Por outra banda, na dita táboa obsérvase que a medida que avanza o tempo de seguimento medra a cobertura con 3 doses ata se estabilizar no contorno do 66%, primeiro nos menores de 2 anos e despois, cun bienio de atraso, nos de 2 a 4 anos.

Polo demais, como algúns países recomendaron a partir de 2006 unha pauta de 3 doses (2 no primeiro e outra no segundo ano de vida), estudouse a prevalencia de nenos que recibiron as 3 doses en idades compatibles con esta nova pauta, e achouse que a tiñan un 12% (IC_{95%}:10-14%) dos nados en 2007/08.

PROGRAMA DE ELIMINACIÓN DO SARAMPELO: 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.

Cobertura vacinal nos de 5 a 64 anos. Durante todo o período considerado, os de 5 a 64 anos non tiñan recomendada a vacinación antipneumocócica agás que tivesen factores de risco. Porén, a partir de 2008 houbo xa nenos con 5 anos da cohorte de 2003 que foran vacinados con VC-7, e en 2010 eran xa o 25% dos de 5 a 9 anos (táboa 1).

Táboa 1. Porcentaxe de nenos das diferentes cohortes de nados que aos tres anos de idade recibiran un número determinado de doses de VC-7 en Galicia, de 2002 a 2008, e índice de congruencia, CON (ver o texto), por ano de nacemento; e, cobertura (%) con polo menos tres doses de VC-7 aos 3 anos de idade, por grupo de idade e ano.

doses	Cobertura (%) por ano de nacemento e número de doses de VC-7						
	2002/03	2004	2005	2006	2007	2008	2009
0 dose	65	38	29	26	23	25	sen datos
1 dose	35	62	71	74	77	75	
2 doses	27	55	65	70	75	73	
3 doses	19	43	57	62	67	67	
4 doses	11	29	46	47	48	47	
CON	---	1'02	0'98	0'99	1'07	1'06	
idade	Cobertura (%) con 3 doses de VC-7 por grupo de idade e ano						
	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
< 2 anos	31	50	60	64	67	67	67
2 a 4 anos	0	21	40	54	62	65	67
5 a 9 anos	0	0	0	0	4	12	24

Cobertura vacinal nos de 65 e máis anos. Na campaña inicial en 2000 coa VP-23 acadouse unha cobertura de preto do 60% nas persoas de 65 ou máis anos de idade²⁴, e nas campañas de 2002 a 2010 a cobertura nos de 65 anos mantívose relativamente estable no rango 14-27%, coa media no 21% (figura 1).

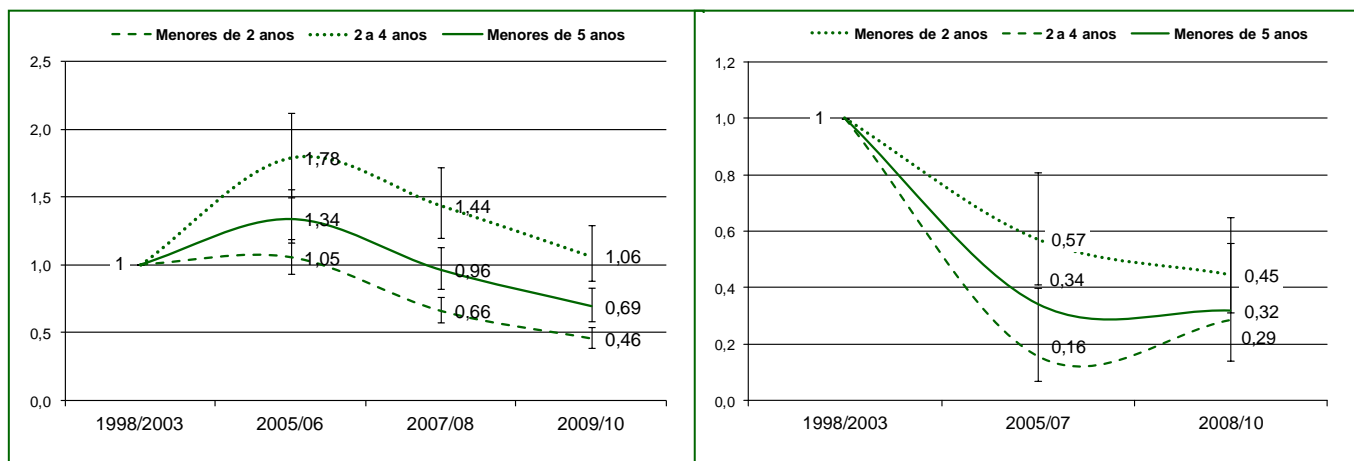
Táboa 2. Incidencia anual (c/10⁵h) de EPI en Galicia no trienio 1998/00 e nos bienios posteriores, ata 2010, por grupos de idade.

Idade	1998/2000	2001/02	2003/04	2005/06	2007/08	2009/10
< 2 anos	27'3	47'7	55'0	49'5	31'0	21'5
2 a 4 anos	19'2	20'3	23'1	35'5	28'6	21'2
< de 5 anos	22'4	31'2	35'8	41'1	29'5	21'3
5 a 9 anos	1'1	2'7	4'5	3'6	4'4	6'6
10 a 14 anos	2'5	0'7	1'2	1'3	2'8	3'9
15 a 24 anos	1'2	1'1	1'6	4'1	4'6	2'4
25 a 44 anos	5'0	5'8	6'2	5'2	7'7	6'6
45 a 64 anos	6'1	7'4	7'8	11'7	12'0	10'5
65 ou máis anos	19'4	15'5	17'6	23'1	26'9	24'5
Todas as idades	8'2	8'4	9'2	11'6	13'5	11'7

Incidencia nos menores de 5 anos. Na táboa 2 vese como dende o primeiro período considerado, 1998/00, a incidencia de EPI medrou para despois diminuír tanto nos de menos de 2 anos como nos de 2 a 4, coa diferenza de que o cumio os primeiros acadárono no bienio 2003/04 e os de 2 a 4 anos no seguinte, 2005/06. Isto vese mellor na figura 2, que amosa o risco relativo dos últimos tres bienios a respecto do período 1998/2003: os dous grupos de idade amosan comportamentos semellantes pero, mentres a incidencia no último bienio do seguimento é a metade do de referencia (RR=0'46, IC_{95%}: 0'39-0'54) nos menores de 2 anos, rematou por igualala nos de 2 a 4 (RR=1'06, IC_{95%}: 0'88-1'29). No conxunto dos menores de 5 anos a redución foi dun 30% (RR=0'69, IC_{95%}: 0'58-0'83).

PROGRAMA DE ELIMINACIÓN DO SARAMPELO: 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.

Figuras 2 (esq.) e 3 (dta.). A figura 2 amosa a evolución do RR (co IC_{95%}) de EPI nos de menos 5 anos en Galicia, por grupo de idade en bienios de 2005 a 2010 a respecto do sexenio 1998/03. A figura 3, a evolución do RR (co IC_{95%}) de MXP nos de menos 5 anos en Galicia, por grupo de idade en trienios de 2005 a 2010 a respecto do sexenio 1998/03.



Na táboa 3 vese que a incidencia de meninxite pneumocócica ten tamén unha tendencia á diminución, malia as fluctuacións asociadas ao número de casos. Para evitala, o RR calculouse empregando os dous últimos trienios do período considerado (prescindindo do ano 2004); con este cálculo mírase (figura 3) que a incidencia nos trienios máis recentes foi sempre menor que no período de referencia (RR<1), para rematar no último trienio cunha redución do 55% (RR=0'45, IC_{95%}: 0'31-0'65) nos menores de 2 anos, e unha do 68% (RR=0'32, IC_{95%}: 0'20-0'52) nos menores de 5 anos. A redución foi maior nos de 2 a 4 anos (RR=0'29, 0'14-0'56), pero a diferenza coa dos menores de 2 anos non é estatisticamente significativa.

Incidencia nos de 5 a 64 anos. Na táboa 2 pódese mirar como dos 5 aos 24 anos a incidencia de EPI é moi baixa, e que a partir de aí medra coa idade. Ademais, medra tamén a medida que pasa o tempo de seguimento. Isto mírase mellor na figura 4, que amosa os RR dos tres últimos bienios a respecto do período 1998/03. Nela vese tamén como a precisión desta estimación é moi feble nos de menor idade debido á incidencia tan baixa que teñen.

Idade	1998/2000	2001/02	2003/04	2005/06	2007/08	2009/10
< 2	10'0	4'3	10'7	3'8	7'1	2'3
2 a 4	4'7	1'0	2'7	0'8	0'8	0'8
< de 5 anos	8'8	2'9	5'9	2'0	3'3	1'4
5 a 24 anos	0'1	0'3	0'3	0'2	0'3	0'6
25 a 64 anos	1'2	0'8	0'7	0'5	1'0	0'8
65 ou máis anos	2'3	1'0	1'1	1'1	1'7	1'4
Todas as idades	1'0	0'8	0'9	0'6	1'1	0'9

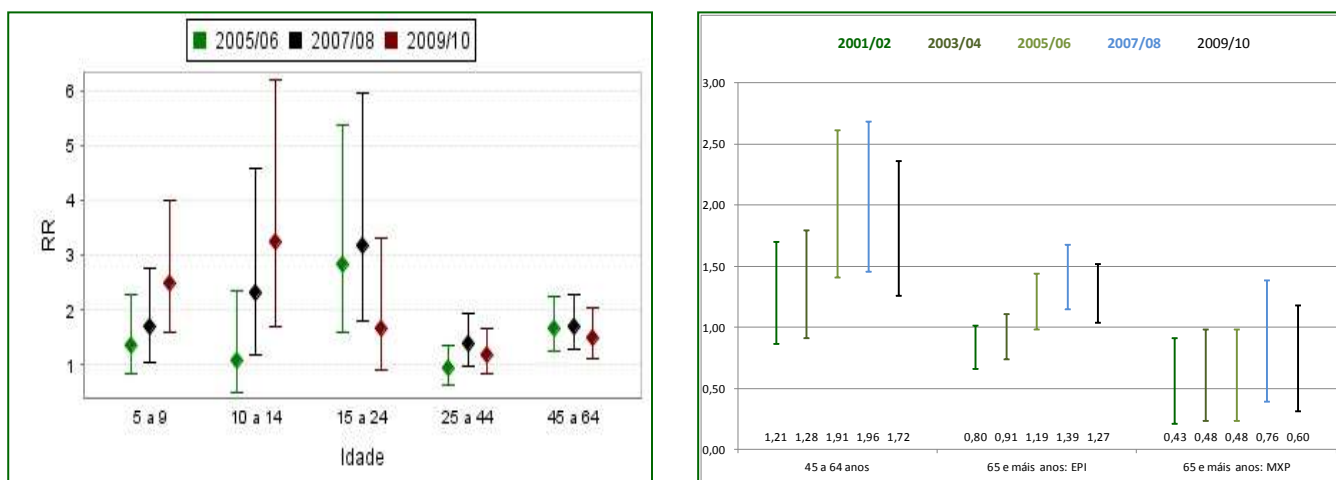
Este problema agrávase ao tratar a MXP, polo que a táboa 3 amosa só dous dos cinco grupos de idade, 5 a 24 e 25 a 64 anos, e o RR a respecto do período 1998/03 calculouse para os dous últimos trienios de seguimento. Mais, nin ao facelo deste xeito gáñase precisión abondo para afirmar nada sobre a evolución da MXP nestes dous grupos de idade. En concreto, no trienio 2008/10 o RR foi, respectivamente, 2'91 e 0'82 nos de 5 a 24 e nos de 25 a 64, pero cuns IC_{95%} tan amplos (0'61-14'86 e 0'32-2'03), que non permiten afirmar que a incidencia observada neste trienio sexa diferente da observada no período de referencia.

Incidencia nos de 65 e máis anos. Na táboa 2 pódese mirar como a incidencia nos maiores de 64 anos é a máis elevada fóra dos menores de 5 anos, ata o último bienio, no que a supera, máis por un descenso na

PROGRAMA DE ELIMINACIÓN DO SARAMPELO: 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.

destes que polo aumento que se observa nos maiores nos bienios finais do seguimento, como se mira tamén na figura 5. Nesta figura, que amosa a evolución do RR a respecto da incidencia observada no trienio 1998/00, obsérvase como a partir dun descenso inicial o RR vai medrando a modo, pero sen acadar diferenzas estatisticamente significativas agás nos dous últimos bienios. É un comportamento cualitativamente semellante –sen o descenso inicial– ao observado no grupo de 45 a 64 anos, e ao da MXP nos de 65 e máis, que tamén amosa a figura 5. Ora ben, a incidencia de MXP experimentou un descenso inicial moi importante (RR=0'43, IC_{95%}: 0'21-0'91) e, aínda que a incidencia medrou nos trienios posteriores, sempre foi inferior á de referencia (RR<1), malia que nos dous últimos o IC_{95%} do RR xa abrangue o 1.

Figuras 4 (esq.) e 5 (dta.). A figura 4 amosa o RR (co IC_{95%}) de EPI nos de 5 a 64 anos en Galicia, por grupo de idade en bienios de 2005 a 2010 a respecto do sexenio 1998/03. A figura 5, o IC_{95%} do RR de EPI nos de 45 a 64 e 65 e máis anos e de MXP nos de 65 a máis anos en Galicia, en bienios de 2001 a 2010 a respecto do trienio 1998/2000.



Orixe e forma clínica dos casos en 2007-2010. A proporción de casos de EPI ingresados de 2007 a 2010 foi do 84% (IC_{95%}: 80-87%) en todas as idades, do 90% (IC_{95%}: 83-97%) nos menores de 5 anos, do 81% (IC_{95%}: 76-87%) nos de 5 a 64, e do 84% (IC_{95%}: 78-89%) nos de 65 ou máis. Non se observaron diferenzas na proporción de casos ingresados nin por ano estudado nin por hospital.

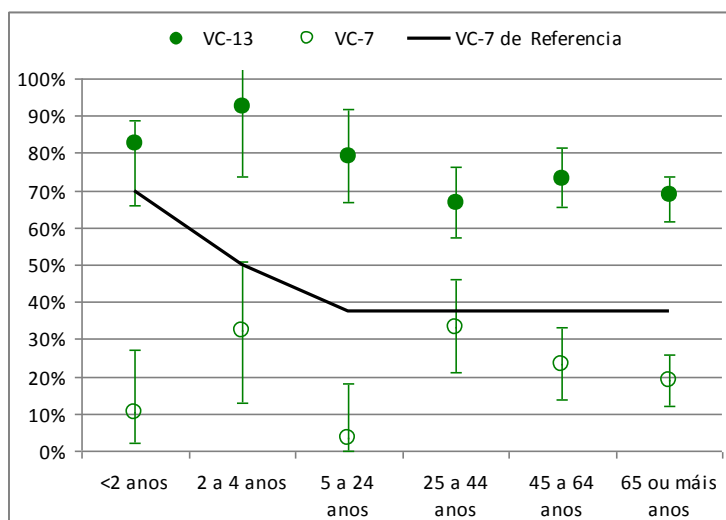
Por outra banda, de contar só a pneumonía, a bacteriemia sen foco e os casos nos que se descoñece a forma clínica (ver o informe orixinal²²), as pneumonías supoñen o 68% (IC_{95%}: 63-72%) dos casos, o 62% (IC_{95%}: 50-74%) nos menores de 5 anos, o 69% (IC_{95%}: 64-75%) nos de 25 a 64 e o 67% (IC_{95%}: 59-74%) nos de 65 ou máis.

Cos datos do SIMG observouse que a participación relativa da MXP (*ie*, illamento de *S pneumoniae* en LCR) no conxunto da EPI evolucionou, nos menores de 5 anos, do 30% no trienio 1998/2000 ao 13, 6 e 9% nos trienios 2001/03, 2004/06 e 2007/09, respectivamente. Nos de 5 a 65 anos, a MXP diminuíu do 20% de 1998/00 ao 14% do 2001/02 para se manter no contorno do 10% de 2004/05 a 2009/10, mentres nos de 65 e máis, despois do 12% inicial (1998/00) mantívose no rango do 5-7% de (2001/02 a 2009/10).

Serotipos en 2007 e 2008. Non foron moitos os illados de menores de 5 anos enviados a serotipar durante o bienio 2007/08, 57. Neles, o serotipo máis frecuente foi o 19A (23%; IC_{95%}: 11-35%), seguido do 7F (17%, IC_{95%}: 7-28%). O primeiro foi o máis frecuente nos menores de 2 anos (34%) e o segundo nos de 2 a 4 (21%). Os serotipos da VC-7 daban conta do 21% (IC_{95%}: 10-32%) dos casos nos menores de 5 anos, e os da VC-13 do 88% (IC_{95%}: 78-97%).

PROGRAMA DE ELIMINACIÓN DO SARAMPELO: 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 6. Prevalencia (%) por grupo de idade dos serotipos engadidos a VC-7 e VC-13 para Galicia no bienio 2007/08, xunto á prevalencia de referencia dos serotipos engadidos á VC-7 para o conxunto de España a finais da década de 1990²⁵.



Nos de 5 a 64 anos o serotipo máis frecuente foi o 7F (16%; IC_{95%}: 11-22%), seguido do 1 (10%; IC_{95%}: 6-14%); e nos de 65 e máis, o máis frecuente foi o 3 (22%; IC_{95%}: 15-29%), seguido do 19A (9%; IC_{95%}: 4-15%). Nos de 5 a 64 anos, os serotipos engadidos á VP-23 acadaron unha prevalencia do 72% (IC_{95%}: 65-79%), mentres nos de 65 ou máis, acadárona do 70% (IC_{95%}: 63-78%).

Táboa 4. Incidencia anual (c/10⁵h) de EPI co seu IC_{95%} en Galicia no bienio 2007/08 por idade e grupos de serotipos vacinais.

Serotipos	Idade (anos)	< 2	2 a 4	< de 5	5 a 24	25 a 44	45 a 64	65 +
VC-7	Incidencia	3'2	9'2	6'2	0'1	2'6	2'8	5'1
	IC _{95%}	0'6 - 8'4	3'7 - 14'6	3'0 - 9'5	0'0 - 0'7	1'6 - 3'5	1'7 - 4'0	3'2 - 7'0
VC-10	Incidencia	8'6	20'4	14'5	2'9	4'4	5'6	8'0
	IC _{95%}	3'1 - 14'3	15'1 - 25'7	10'3 - 18'6	2'1 - 3'6	3'3 - 5'4	4'1 - 6'9	5'9 - 9'9
VC-13	Incidencia	25'7	26'5	25'9	3'3	5'1	8'8	18'5
	IC _{95%}	19'8 - 29'1	21'7 - 28'3	23'0 - 28'7	2'5 - 3'8	4'2 - 6'1	7'7 - 9'9	16'4 - 20'7
VP-23	Incidencia	25'7	24'5	24'9	3'6	6'4	9'3	18'9
	IC _{95%}	19'8 - 29'1	19'1 - 27'4	21'9 - 28'4	2'8 - 4'0	5'6 - 7'2	8'1 - 10'4	16'9 - 21'0

Na figura 6 móstrase a prevalencia por grupo de idade dos serotipos engadidos a VC-7 e VC-13, xunto a unhas prevalencias de referencia dos engadidos a VC-7 para o conxunto de España a finais da década de 1990²⁵ e, na táboa 4, a incidencia por grupos de serotipos en Galicia durante o bienio 2007/08 asumindo que os illados enviados a serotipar son representativos do conxunto de illados dese bienio. Na mesma figura mírase como hai unha redución, que é estatisticamente significativa, da prevalencia dos serotipos VC-7 a respecto do observado antes da introdución da vacina en todos os grupos de idade agás no de 2 a 4 e 25 a 44 anos.

Resistencia a antibióticos en 2007-2010. Nos informes Sogamic²⁰⁻²¹ estudáronse as resistencias de *S pneumoniae* a penicilina, eritromicina, cefotaxima e levofloxacino. Delas, as máis importantes son as dúas primeiras. Como queira que nos catro anos estudados non se observou ningunha variación relevante nelas, deseguido faise un pequeno resumo agrupando a información dos catro anos.

A non sensibilidade (ie, sensibilidade intermedia e resistencia: I+R) á penicilina, segundo os criterios do CLSI empregados nos informes –os vixentes ata 2008– foi do 19%, maior nos menores de 5 anos que no resto de grupos de idade (34% versus 18%; z, p=0'0006). Pola súa banda, a non sensibilidade á eritromicina

foi do 23%, tamén maior nos de menos de 5 anos que no resto de grupos de idade (31% *versus* 23%), aínda que agora a diferenza non é estatisticamente significativa ($z, p=0'08$).

É clara a asociación entre a non sensibilidade á penicilina e á eritromicina ($\chi^2, p<0'0001$), mais a súa concordancia non é moi elevada (Kappa=0'31, IC_{95%}: 0'23-0'37), malia que supón o 30% da Kappa máxima, 0'60, dada a prevalencia de concordancia observada. Sexa como fose, o 82% das cepas son sensibles a ambos antibióticos.

Na táboa 5 amósanse as incidencias de EPI debidas a cepas non sensibles á penicilina e á eritromicina estimadas para Galicia nos dous bienios que abranguen os informes Sogamic, sen IC_{95%} porque as cepas consideradas nos informes son case que a totalidade das illadas es Galicia nese período. Na táboa vese como a pesares que se mantivo a prevalencia de cepas non sensibles, a incidencia deste tipo de cepas diminuíu no segundo período, especialmente nos menores de 5 anos, debido á diminución da incidencia.

Táboa 5. Incidencia (c/10 ⁵ h) anual de EPI debida a cepas non sensibles á penicilina e a cepas non sensibles á eritromicina en Galicia nos bienios 2007/08 e 2008/09.				
Idade	Penicilina (I+R)		Eritromicina (I+R)	
	2007/08	2009/10	2007/08	2009/10
0 a 4	11'5	6'4	10'0	6'2
5 a 44	0'7	0'4	0'7	0'9
45 a 64	1'7	2'0	2'8	3'0
65 +	5'9	5'5	6'6	5'7
Todos	2'6	2'2	3'1	2'8

Coñécese o serotipo do 19% dos illados, que amosan o mesmo patrón de resistencia que o conxunto dos illados. Porén, son un número demasiado pequeno para analizar o papel que poidan xogar a idade ou os serotipos individuais. Agrupados estes en función da súa pertenza ás diferentes vacinas (táboa 6), obsérvase que a non sensibilidade á penicilina está asociada aos serotipos da VC-13 ($z, p=0'0043$), en especial aos engadidos a VC-7 ($z, p<0'0001$; *versus* os VC-13 fóra da VC-7). Pola contra, non se observaron diferenzas na sensibilidade á eritromicina en función das agrupacións vacinais dos serotipos.

Táboa 6. Prevalencia (%) de non sensibilidade á penicilina e á eritromicina nos illados de <i>S pneumoniae</i> en sangue ou LCR por agrupación vacinal de serotipos. Galicia, de 2007 a 2010.						
	Non sensibilidade (I+R) á penicilina			Non sensibilidade (I+R) á eritromicina		
	%	IC _{95%}		%	IC _{95%}	
Todos	22	16	28	22	16	23
Fóra da VC-13	9	1	18	24	13	35
VC-13	28	20	35	21	15	28
VC-7	48	34	62	23	11	34
VC-13 fóra de VC-7	16	8	23	20	12	29

Comentario

Menores de 5 anos. As dúas fontes de información empregadas confirman un uso progresivo de VC-7 ata que en 2010 dous de cada tres menores de 5 anos tiñan recibido polo menos tres doses de vacina (táboa 1). Este dato non ten un acomodo inmediato co da evolución da incidencia de EPI (táboa 2), máxime cando un 70% dos casos de EPI do trienio 1998/00 foron causados por serotipos VC-7 (figura 6). En concreto, a respecto do período de referencia (1998/2003), que comprende anos nos que ou non se comercializara a vacina ou se empregaba moi pouco, a incidencia comezou por medrar (2005/06) e só rematou por ser

inferior nos menores de 2 anos (figura 2). Ora ben, non ocorreu o mesmo coa MXP (táboa 3), que xa en 2005/07 ten unha incidencia inferior á do período de referencia (figura 3).

Este comportamento diverxente das incidencias de EPI e MXP non se pode explicar, en principio, polo aumento cíclico dalgún serotipo, xa que series longas de illamentos amosan que se ben os cambios na prevalencia de serotipos que causan MXP son menos pronunciados que os que causan bacteriemia, tenden a seguir os que se observan nela²⁶; é dicir, a un aumento notable de EPI cabería esperar outro, aínda que quizais menor, de MXP, máis non un descenso estatisticamente significativo mantido no tempo (figura 3).

A explicación máis plausible para este comportamento diverxente é a combinación dun cambio na práctica de petición de hemocultivo xunto ao efecto da VC-7 na MXP, xa que un descenso semellante da MXP observouse tamén noutras CCAA cun uso semellante da VC-7²⁷. O cambio de práctica consistiría nunha expansión da petición de hemocultivo cara a doentes nos que antes non se pedía, en xeral menos graves, co aumento conseguinte da probabilidade de detectar como caso de EPI un que antes quedaba sen caracterizar etiologicamente.

Non é doada de coñecer a evolución do número de persoas ás que se lle fixo un hemocultivo nos laboratorios do SIMG, polas diferenzas informáticas e de rexistro, polo que non se pode constatar directamente esta hipótese. Porén, hai datos indirectos que a apoian, como o resultado de todos os estudos que dun xeito ou doutro exploraron a hipótese (unha revisión dos cales pódese consultar nun documento que pendura da páxina web do DXIXSP)²⁸, ou que en numerosos lugares de España si se constatou un aumento da petición de hemocultivos coincidindo coa comercialización da VC-7²⁹.

Un dos datos indirectos que si se poden constatar en Galicia é a fracción que as MXP supoñen no conxunto da EPI, xa que dende hai moitos anos a sospeita de meninxite implica cultivo de LCR. Alí onde a práctica de petición de hemocultivo é máis expansiva (por exemplo, nos EEUU) a fracción que supón a MXP é menor; onde menos expansiva, maior³⁰. Nos menores de 5 anos, nos EEUU a MXP supuña o 5% dos casos de EPI no período prevacinal e o 7% en 2007¹⁴, mentres en Galicia no período 1998/00 era do 30%, e só a partir de 2004 sitúase por baixo do 10%.

Para rematar, en Inglaterra e Gales observouse unha situación moi semellante á de Galicia co conxunto da EPI: medrou 1'7 veces nos de menos de 5 anos (1'8 nos de 2) dende 1996/99³¹ ata 2006³², antes de que se introduxese a VC7 no calendario vacinal. En Galicia, de 1998/00 a 2004/06 observouse ese mesmo aumento (de 1'7 e 1'8 veces, respectivamente)³³, coa diferenza de que en Galicia a MXP diminuíu (o 50% e o 40%)³³ e en Inglaterra e Gales permaneceu estable³⁴, probablemente porque alí non se comercializou a VC-7. Para contrastar a hipótese da expansión da petición de hemocultivos, en Inglaterra e Gales compararon a evolución da bacteriemia pneumocócica coa doutras bacteriemias, as debidas a *E coli* e a *Streptococcus non pyogenes*, que son endémicas, non están influídas por ningunha intervención poboacional e diagnósticanse principalmente por hemocultivo³⁵. Acharon que as dúas tiñan o mesmo comportamento que a pneumocócica, agás quizais nos de 65 e máis anos de idade, que é o que se esperaría baixo a hipótese do aumento da incidencia de EPI debido á expansión da petición de hemocultivos.

Polo demais, o aumento de incidencia de EPI coincidindo co inicio da vacinación é rechamante. Non se pode deber a un remprazamento de serotipos na enfermidade porque non había cobertura abondo para xerar un efecto indirecto tan intenso e, en todo caso, daría lugar a un aumento da incidencia mantido, e non a un aumento seguido dun descenso, como se observou. Porque indicios do efecto da VC-7 hainos; xunto ao descenso da MXP, o descenso da prevalencia de serotipos VC-7 entre os casos de 2007/08 (figura 6) e mesmo a prevalencia neles do serotipo 19A, 23% (malia que é inferior a atopada nos EEUU en 2007, o 47%)¹⁴; observouse tamén un descenso continuado dos ingresos por pneumonía pneumocócica en Galicia de 2003 a 2010, que supuxo no conxunto deste período unha redución media superior ao 20% na taxa de ingreso nos menores de 2 anos e do 15% nos de 2 a 4, a respecto da que fora no período 1997/01³⁶.

En resumo, durante o período de seguimento observáronse na incidencia de EPI, nos menores de 5 anos, indicios contraditorios que, semella, só se poden explicar pola expansión da petición de hemocultivos e que condicionan calquera avaliación do impacto da VC-7, como se comenta máis polo miúdo noutro informe deste número do BEG.

De 5 a 64 anos. Só pola súa idade, en Galicia este colectivo non ten indicada ningunha vacinación antipneumocócica, mais pola duración do período de seguimento, unha fracción moi pequena (o 24% dos de 5 a 9 anos en 2010) recibira cando neno polo menos 3 doses de VC-7. No que atinxe á incidencia, pódense identificar dous comportamentos diferentes nos menores de 25 e nos de 25 ou máis anos de idade. Nos primeiros, a respecto do período de referencia (1998/03) a incidencia medrou bienio a bienio, agás no último bienio no grupo de 14-24 anos malia a amplitude dos IC_{95%}. Pola contra, pódese dicir que nos segundos a incidencia mantívose estable durante o seguimento a respecto do período de referencia, ao mesmo nivel nos de 25-44 anos e lixeiramente por riba nos de 45-64. A incidencia de MXP nestas idades é demasiado baixa para analizala por grupos de idade, mais o comportamento no conxunto dos de 5-64 pódese considerar estable ao longo de todo o período de seguimento. Non foi tan estable, sen embargo, a proporción de MXP no conxunto de casos de EPI, que diminuíu de 1998/00 ata 2004/05, para manterse despois no contorno do 10%, un valor lixeiramente superior ao observado nos EEUU antes (7%) e despois (6%) da introdución da VC-7¹⁴.

Por non estaren vacinados, nas persoas de 5 a 64 anos pódese observar o efecto indirecto da vacinación infantil con VC-7. Nos EEUU, a incidencia de EPI debida a serotipos VC-7, que daba conta do 55% dos casos de 5 a 64 anos na era prevacinal, en 2007 diminuíra un 40% nos de 5-49 anos e un 18% nos de 50 a 64¹⁴. Este efecto indirecto é o resultado tanto das características da vacina como da cobertura vacinal acadada. Nos EEUU medrou axiña e acadou valores moi elevados, o 93%, con tres doses en 2006¹⁴. En Galicia, como quedou dito, a cobertura medrou máis a modo e só acadou o 67% en 2009 nos nenos de menos de 2 anos. Ademais, a prevalencia de serotipos VC-7 nos casos de EPI en España antes da comercialización da vacina era lixeiramente inferior, neste grupo de idade, á dos EEUU, preto do 40%¹⁴. Por isto, compre esperar que en Galicia o efecto indirecto tarde máis en producirse e sexa de menor intensidade.

De todos xeitos, non é doado de avaliar. En 2007/08 observouse unha lixeira diminución da prevalencia de serotipos VC-7 agás nos de 25-44 anos, a respecto da prevalencia prevacinal, que podería indicar un certo grao de efecto indirecto. Máis, ao longo do seguimento a incidencia de EPI non só non diminuíu se non que medrou, quizais debido a unha expansión dos hemocultivos, como suxire o feito de que os aumentos se concentren nos menores de 24 anos, a MXP se manteña estable e a súa participación no conxunto da EPI diminuíse. Deste xeito, non vai ser posible pronunciarse sobre o efecto indirecto da VC-7.

65 e máis anos. A interpretación da evolución da incidencia de EPI nos de 65 e máis anos de idade complícase porque neles converxen, a partir de 2000, o efecto directo da VP-23 e o indirecto da VC-7. Neste senso, nos EEUU neste grupo de idade observouse un descenso de EPI do 37% da época prevacinal a 2007, e do 92% na debida aos serotipos VC-7, que daban conta do 56% dos casos de EPI prevacinais¹⁴.

A respecto do trienio 1998/00, no primeiro trienio pos vacinal (2001/03) observouse unha redución de EPI do 20% e da MXP do 50%, como se comentou nun número anterior do BEG³⁷. Mirado coa perspectiva que proporciona o período de seguimento deste informe, ese descenso inicial da incidencia de EPI seguiu un aumento continuo ata 2007/08, cun descenso en 2009/10 que non se diferencia estatisticamente do bienio anterior. A incidencia superou a do trienio 1998/00 xa en 2005/06. Pola súa banda, a incidencia de MXP tivo un comportamento semellante, pero dende unha redución inicial moito maior, de tal xeito que a incidencia de MXP non acadou durante o seguimento os valores de 1998/00, malia que nos dous últimos bienios non se pode distinguir estatisticamente deles. Polo demais, a incidencia de EPI ten un comportamento cualitativamente semellante á do grupo de 44-65 anos, que non tiveron recomendada por idade ningunha vacina antipneumocócica, como xa se comentou, agás o descenso inicial (figura 5).

No que atinxe á prevalencia de serotipos, os da VP-23 supuñan en 2007/08 o 70% dos casos de EPI nos de 65 e máis anos de idade, preto de 20 puntos porcentuais menos que antes do inicio de vacinación con VP-23. Ora ben, unha redución semellante observouse nos serotipos VC-7 a respecto dos prevacinais. Asumindo estas prevalencias, a incidencia de EPI debida a serotipos VP-23 no período prevacinal, 1998/00, sería de 17'4 c/10⁵h, e no 2007/08 de 18'9, mentres a de serotipos VC-7 pasaría de 7'2 a 5'1 c/10⁵h-ano; é dicir, neste período a incidencia de serotipos VP-23 medrou mentres a de VC-7 diminuíu, o que suxire máis un efecto indirecto de VC-7 que un directo da VP-23 (que podería quedar compensado por un lixeiro

aumento da petición de hemocultivos – a proporción de MXP diminuíu do 12% de 1998/00 ao 5-7% ulterior, algo maior aínda que nos EEUU pre e pos VC-7, 3 e 4%¹⁴). Ademais, o comportamento da EPI (e da MXP) ao longo do período é consistente cunha vacinación poboacional inicial cunha cobertura como a acadada³⁷ e a perda de capacidade de protección co paso do tempo da VP-23.

Forma clínica, orixe dos casos e resistencia a antibióticos. De ningún destes aspectos da EPI hai datos en Galicia para antes de 2007. A partir deste ano as características máis rechamantes da forma clínica, orixe e resistencia a antibióticos son estables ata 2010. No que atinxe á orixe compre salientar que a grande maioría dos casos de EPI estaban ingresados, e que no conxunto de pneumonía e bacteriemia sen foco aquela supón 2/3 dos casos en todos os grupos de idade considerados. En ambos os dous casos hai diferenza co que ocurría nos EEUU, especialmente nos nenos de menos de 5 anos. Nestes, a proporción de casos ingresados nos EEUU antes da VC-7 era de só o 32%, malia que medrou ao 56% en 2007¹⁴, aínda queda moi lonxe do 90% de Galicia; e o mesmo ocorre coa proporción de pneumonía, que pasou do 19 ao 45% nos EEUU mentres en Galicia era do 62%. Nos de máis de 5 anos as diferenzas practicamente desaparecen, xa que a proporción de casos ingresados nos EEUU durante todo o período mantívose preto do 90% e a proporción de pneumonía no 70-80%, algo superior á de Galicia pero hai que lembrar que se consideraron bacteriemias primarias ou sen foco os casos nos que o estudo orixinal²² non foi capaz de identificar ningunha forma clínica, polo que o valor verdadeiro podería ser superior, tamén nos de menos de 5 anos.

Na resistencia a antibióticos comprobouse a súa maior prevalencia nos nenos e nos serotipos VC-7, malia que estas relacións non puideron estudarse máis polo miúdo polo pequeno número de cepas serotipadas. Observouse tamén un descenso da incidencia de cepas non sensibles, especialmente nos de menos de 5 anos de idade debido ao descenso da incidencia.

Para rematar, compre lembrar que a incidencia de EPI amosada neste informe é unha subestimación da incidencia de EPI en Galicia polos xa comentados problemas de exhaustividade do sistema de vixilancia, que queda limitado aos laboratorios que forman parte do o SIMG (os dos hospitais do Sergas e máis Povisa) e aos casos diagnosticados por illamento de pneumococo só en sangue e LCR.

A infraestimación debida ao primeiro factor debe estar próxima ao 5%, polo menos no que atinxe aos casos máis graves, porque esta é a fracción de casos, tanto das sospeitas como dos casos confirmados, tanto de sepse como de meninxite, que de enfermidade meningocócica notificaron os hospitais do SIMG de 1996 a 2006 (datos non mostrados).

Non hai datos do período considerado sobre a infraestimación da incidencia debida a que só se tivesen en conta os illamentos en sangue e LCR; mais, de se poder xeneralizar a ese período o observado en 2011, a infraestimación debida a este factor estaría no contorno do 8%, xa que é esta a proporción de illados nun sitio habitualmente estéril distinto do sangue ou o LCR que foron enviados a serotipar polos hospitais do SIMG (ver o informe sobre a vacinación infantil coa VC-13 en Galicia deste número do BEG).

Bibliografía

- ¹ DXIXSP. Enfermidade pneumocócica: Diferenzas na incidencia da enfermidade invasora. Frecuencia da resistencia ao antimicrobianos. *Boletín Epidemiolóxico de Galicia*; vol. XIII, nº 6.
- ² Bogaert D et al. Streptococcus pneumoniae colonisation: the key to pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis* 2004; 4:144-54.
- ³ Hausdorff WP et al. Epidemiological differences among pneumococcal serotypes. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 83–93.
- ⁴ DXIXSP. A inminente vacinación antipneumocócica en Galicia. *Boletín Epidemiolóxico de Galicia*; vol. XII, nº 4.
- ⁵ DXIXSP. A gripe (2002/03) e a enfermidade pneumocócica invasora (2001/2002) en Galicia. *Boletín Epidemiolóxico de Galicia*; vol. XVI, nº 2.
- ⁶ Fedson DS, Musher DM. Pneumococcal polysaccharide Vaccine. En: Plotkin, Orenstein Ed: Vaccines. 4th Ed, 2004.
- ⁷ Whitney CG et al. Effectiveness of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease: a matched case-control study. *Lancet* 2006; 368: 1495–502.
- ⁸ De Serres G et al. Use of surveillance data to estimate the effectiveness of the 7-valent conjugate pneumococcal vaccine in children less than 5 years of age over a 9 year period. *Vaccine* 2012; 30:4067-72.
- ⁹ Weinberger DM et al. Serotype replacement in disease after pneumococcal vaccination. *Lancet* 2011; 378: 1962-73.

- ¹⁰ Hanage WP et al. Evidence that pneumococcal serotype replacement in Massachusetts following conjugate vaccination is now complete. *Epidemics* 2010; 2: 80-84.
- ¹¹ Dagan R et al. Introduction and proliferation of multidrug resistant *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A clones that cause acute otitis media in an unvaccinated population. *J Infect Dis* 2009; 199: 776-85.
- ¹² CDC. Active Bacterial Core surveillance (ABCs): <http://www.cdc.gov/abcs/index.html>
- ¹³ Weinberger D et al. Prediction of serotypes causing invasive pneumococcal disease in unvaccinated and vaccinated populations. *Epidemiology* 2011; 22: 199-207.
- ¹⁴ Pilišvili T et al. Sustained Reductions in Invasive Pneumococcal Disease in the Era of Conjugate Vaccine. *J Infect Dis* 2010; 201: 32-41.
- ¹⁵ Song JH et al. The relationship between pneumococcal serotypes and antibiotic resistance. *Vaccine* 2012; 30: 2728-37.
- ¹⁶ DXIXSP. Cobertura vacinal en Galicia: nados en 2002 e 2003 aos 3 ou 4 anos de idade e nados en 1998 aos 8 anos. *Boletín Epidemiolóxico de Galicia*; vol. XX, nº 1.
- ¹⁷ DXIXSP. Cobertura vacinal en Galicia nos nados en 2004/05, aos 4-5 anos; en 2000, aos 9 anos; e en 1992, aos 17 anos. *Boletín Epidemiolóxico de Galicia*; vol. XXIII, nº 4.
- ¹⁸ DXIXSP. Datos aínda non publicados. Serano nun dos vindeiros números do BEG.
- ¹⁹ Instituto Galego de Estatística, IGE: <http://www.ige.eu>
- ²⁰ Sogamic. Informe SOGAMIC sobre resistencias a antimicrobianos en Galicia. Años 2007 y 2008. En: <http://www.sogamic.org>
- ²¹ Sogamic. Informe SOGAMIC sobre resistencias a antimicrobianos en Galicia. Años 2009 y 2010 [pendente de publicación].
- ²² DXIXSP. Enfermidade pneumocócica invasora en Galicia: orixe e forma clínica dos casos no período 2007/10. *Boletín Epidemiolóxico de Galicia*; vol. XXIV, nº 2.
- ²³ Na páxina web da DXIXSP, en: http://www.sergas.es/MostrarContidos_N3_T01.aspx?ldPaxina=62713
- ²⁴ Zubizarreta R et al. Importante sesgo de memoria en la estimación de la cobertura vacunal por entrevista en población envejecida. *XX Reunión Científica de la Sociedad Española de Epidemiología*, Barcelona 2002.
- ²⁵ Fenoll A. 25 años de evolución de los serotipos neumocócicos en España. En: Picazo JJ ed.: Estrategias europeas frente a la enfermedad neumocócica invasora –I Encuentro de enfermedades infecciosas. Madrid, 2007.
- ²⁶ Harboe ZB et al. Temporal trends in invasive pneumococcal disease and pneumococcal serotypes over 7 decades. *Clin Infect Dis* 2010; 50:329-37.
- ²⁷ Casado-Flores et al. Decline in pneumococcal meningitis in Spain after introduction of the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 1020-2.
- ²⁸ DXIXSP. A incidencia da EPI en Galicia a finais da década de 1990 : un punto de vista heurístico. En: <http://dxsp.sergas.es>
- ²⁹ Salleras L, Domínguez A. *Streptococcus pneumoniae* incidence in western Europe. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 242-3.
- ³⁰ Vergison A, Hanquet G. Challenges in Estimating the Impact of Pneumococcal Conjugate Vaccines Through Surveillance. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31: 400-3..
- ³¹ HPA. Invasive pneumococcal infection, England and Wales: 2000. *CDR Weekly* 2003; vol. 13, nº 21.
- ³² DOH. Planned changes to the routine Childhood Immunisation Programme. Letter, 8 February 2006.
- ³³ DXIXSP. A Enfermidade pneumocócica invasora en Galicia: 2004-2006. *Boletín Epidemiolóxico de Galicia*; vol. XX, nº 7.
- ³⁴ Miller E et al. Herd immunity and serotype replacement 4 years after seven-valent pneumococcal conjugate vaccination in England and Wales: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2011; 11: 760-8.
- ³⁵ Flasche S et al. Long term trends introduce a potential bias when evaluating the impact of the pneumococcal conjugate vaccination program in England and Wales. *Euro Surveill* 2011; 16(20):pii=19868.
- ³⁶ DXIXSP. Ingresos por pneumonía pneumocócica na era das vacinas. *Boletín Epidemiolóxico de Galicia*; vol. XXIII, nº 5.
- ³⁷ DXIXSP. A Enfermidade pneumocócica invasora en Galicia: 2001/03 versus 1998/00. *Boletín Epidemiolóxico de Galicia*; vol. XVII, nº 2.

IMPACTO DA VACINACIÓN ANTIPNEUMOCÓCICA CONXUGADA EN GALICIA NOS DE MENOS DE 5 ANOS DE IDADE

Introdución

Noutro informe deste número do BEG (en diante IE) analízase a evolución da incidencia de enfermidade pneumocócica invasora (EPI) en Galicia de 1998 a 2010, así como a do uso da vacina antipneumocócica sen conxugar de 23 valencias (VP-23) a partir de 2000 e da conxugada de 7 valencias (VC-7) a partir de 2002. Móstrase tamén que parte destes datos moi probablemente están afectados dun nesgo de medida froito dun cambio da práctica clínica, a expansión da petición de hemocultivo cara a doentes aos que nos primeiros anos de seguimento non se lles tería pedido hemocultivo. Este nesgo non afecta á meninxite pneumocócica (MPX), xa que durante todo o seguimento perante unha sospeita de meninxite tomábase unha mostra de LCR para cultivo. Ademais, no informe coméntase que hai indicios seguros do impacto da VC-7 na incidencia de MXP e dos ingresos por pneumonía nos menores de 5 anos, e de que a distribución dos serotipos causantes de EPI en 2007/08 suxerían un impacto indirecto en varios grupos de idade.

Todo este impacto non é doado de cuantificar pola inestabilidade que impón, de non se poder controlar dalgún xeito, o devandito nesgo de medida. Aquí propónse un xeito de tratar este nesgo e outras asuncións que impón a metodoloxía de avaliación, mais queda limitada aos menores de 5 anos. Son estes os únicos que puideron experimentar o efecto directo da VC-7 (ver despois), e a estimación dos efectos indirectos (ver despois) complícase en ausencia de máis (e máis espallados ao longo do seguimento) datos sobre os serotipos responsables dos casos de EPI. A estes dous factores, nesgo de medida e ausencia de información específica de serotipos, xúntase, nos de 5 a 64 anos, a inestabilidade inherente o seu nivel de incidencia nunha poboación do tamaño da de Galicia; e, nos de 65 e máis anos de idade, a interferencia dun posible efecto da VP-23.

Polo demais, a avaliación realizouse cos mesmos datos de incidencia que se empregaron para elaborar o IE; é dicir, cos casos de EPI diagnosticados por illamento de *S. pneumoniae* en sangue ou LCR nos laboratorios de microbioloxía dos hospitais do Sergas e máis Povisa (SIMG), de tal xeito que un caso se considerou como meninxite pneumocócica (MXP) sempre que houberse un illamento en LCR, estivese acompañado ou non doutro en sangue. Ademais, neste informe fálase sempre de VC-7, aínda que en propiedade, cando estaba a piques de rematar o período de seguimento, no segundo semestre de 2010, xa se distribuían as vacinas conxugadas de 10 o 13 valencias no lugar da VC-7.

Marco teórico da avaliación do impacto

Halloran e Struchiner¹ definiron catro tipos de efecto (impacto) que pode ter unha intervención poboacional (como a vacinación con VC-7) na incidencia dunha enfermidade (a EPI). Un dos catro, o efecto directo, depende da capacidade da vacina de protexer á persoa vacinada; os outros tres, indirecto, total e global (ou poboacional), dependen da capacidade que ten a vacina para dificultar a transmisión da enfermidade, no caso da VC-7 polo remprazamento dos serotipos VC-7 por serotipos non engadidos á vacina nos portadores sans de pneumococo; é dicir, estes tres efectos son o resultado da inmunidade de grupo que induce a vacinación, polo que dependen da cobertura vacinal acadada na poboación vacinada. En ocasións “efecto indirecto” fai referencia aos tres efectos que dependen da inmunidade de grupo.

O efecto directo, que expresa o beneficio dos vacinados por estaren vacinados, mídese comparando a incidencia en vacinados e non vacinados. O efecto indirecto, que expresa o beneficio (ou prexuízo) dos non vacinados por viviren nunha poboación na que se desenvolveu a vacinación, mídese comparando a incidencia dos non vacinados nunha poboación con vacinación coa incidencia nunha poboación sen vacinación. O efecto total, que expresa o beneficio (ou prexuízo) dos vacinados por viviren nunha poboación con vacinación, mídese comparando a incidencia dos vacinados na poboación con vacinación coa incidencia nunha poboación sen vacinación. E o efecto global (ou poboacional), que expresa o beneficio (ou

prexuízo) dunha persoa por vivir nun lugar con vacinación, mídese comparando a incidencia na poboación con vacinación coa incidencia nunha poboación sen vacinación. Este último efecto, o global, é o efecto de maior interese en saúde pública e o que se pretende avaliar aquí.

A medición do impacto global da VC-7 na incidencia de EPI

Halloran e Struchiner non definiron os efectos exactamente igual que se fixo aquí (por brevidade), fixérono en contrafáctico, que ten a vantaxe de indicar como ten que ser o grupo de non vacinados ou a poboación non vacinada que se emprega na comparación. Neste senso, o efecto global defínese como a diferenza entre a incidencia observada na poboación vacinada e a incidencia observada nesa mesma poboación de non estar vacinada. Evidentemente, as dúas cousas non poden ocorrer: a poboación ou está vacinada ou non o está. Nun ensaio clínico (eficacia), o que lle ocorrería a un grupo tratado de non estar tratado pódese estimar mediante randomización e placebo. Nun estudo observacional (efectividade), como a avaliación do impacto da vacinación, isto é imposible.

Neste caso, o mellor método para saber que tería ocorrido na poboación de non se ter desenvolvido a vacinación é o modelado dinámico da enfermidade; ou mellor, da infección. Isto poderíase facer se, por exemplo, se tratase de avaliar a vacinación fronte o sarampelo alí onde é endémico, mais coa EPI é imposible, simplemente porque non hai coñecemento abondo sobre os parámetros (taxas de adquisición, duración da colonización, ...) e interaccións (competencia *intra* e *inter* serotipos, ...) que son determinantes na dinámica da EPI. Tampouco se pode empregar unha versión en caixa negra do modelado, a proxección a partir de series temporais, pola imposibilidade de interpretar unha serie histórica longa abondo debido ao nesgo de medición comentado na introdución. Estes problemas son comúns a todo o mundo, e por iso en todos os lugares onde se avaliou o impacto global da EPI fíxose coa metodoloxía máis exposta a nesgos: comparar o que ocorría antes co que ocorreu despois da vacinación na mesma poboación, un deseño coñecido como “Antes-Despois”.

Este tipo de estudos quere unha selección axeitada dos intres nos que se estima a incidencia do “Antes” (prevacinal) e do “Despois” (posvacinal). Ambos teñen que ser iguais en todo agás na vacinación (cláusula *caeteris paribus*); e, este todo implica que a incidencia “real” de EPI nos menores de 5 anos tería que ser a mesma, fóra de variacións que se comporten como aleatorias. Por iso, as flutuacións periódicas sistemáticas obrigan a que se escollan períodos dunha duración que os estableza (a estacionalidade da EPI esixe que se consideren períodos de polo menos 1 ano). Do mesmo xeito, os ditos períodos pódense alongar para estabilizar a variación aleatoria asociada ao pequeno tamaño poboacional.

Por estas dúas razóns, escolleuse o bienio como unidade temporal mínima para avaliar o impacto de VC-7 na EPI nos menores de 5 anos, e o trienio para a MXP. Porén isto non resolve a cuestión de se a incidencia de Antes e de Despois sería a mesma sen vacinación, resolve a extensión dos períodos mínimos nos que a flutuación non faría aparecer como diferente o que é igual. Mais a cuestión da estabilidade da incidencia “real” de EPI carece de resposta co coñecemento actual, é aquí, como no resto de avaliacións feitas, dáse por suposta.

Por outra banda, o impacto pódese medir dun xeito relativo, como efectividade da intervención, ou absoluto, como casos evitados. Aquí medírase dos dous xeitos: a efectividade como $1 - (\text{incidencia posvacinal} / \text{incidencia prevacinal})$, é dicir 1 menos o risco relativo de vivir no período posvacinal a respecto do período prevacinal ($1 - RR_{\text{pos/pre}}$); e os casos evitados, polo que despois se comenta, mídese como o produto da efectividade estimada cos datos de Galicia e a incidencia prevacinal.

De seguido móstranse os resultados, precedidos dun comentario sobre as asuncións principais que se teñen que dar para que aqueles non estean nesgados.

Resultados

Efectividade global da VC-7 en Galicia nos menores de 5 anos. Para estimar sen nesgo a efectividade cun deseño como o proposto é imprescindible que o sistema co que se mide a incidencia de EPI sexa estable ao longo dos períodos pre e pos vacinais. Características fundamentais deste sistema de medición son a sensibilidade e a especificidade. Esta última pódese considerar estable e próxima ao 100%, porque

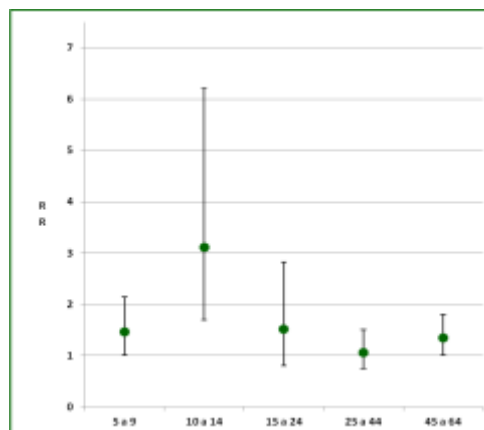
esencialmente depende da técnica diagnóstica final, o cultivo. Pola contra, a incidencia está exposta a numerosas fontes de variación que poden non ser estables ao longo do seguimento. Aquí, como no resto dos estudos, asúmese como estables: a) a decisión de acudir a un centro sanitario de ter unha EPI; b) dado que se acode a un centro sanitario, que se acuda sempre ao mesmo tipo de centro (aquí, os que remiten as mostras aos laboratorios do SIMG ou aos que non forman parte del); c) que os centros do SIMG non cambiaran a técnica de cultivo; d) a frecuencia dos doentes con EPI que xa iniciaran un tratamento antibiótico cando se lle toma a mostra para diagnóstico; e, e) o sistema de notificación (con verificación retrospectiva, ver o IE) do SIMG.

Pola contra, como se tratou no IE, hai indicios claros de que durante o seguimento mudou a práctica de petición de hemocultivo para se expandir, dando lugar a unha incidencia “percibida” de EPI superior á que tería sido de non se producir a expansión. Non ocorreu o mesmo coas mostras de LCR e, polo tanto, coa incidencia de MXP, que se asume estable. Repárase en que aquí fálase de incidencia “percibida”, que é a que coñecemos, que depende das características do sistema coa que se mide, e antes falábase de “real” que é a que percibiríamos de empregar un sistema perfecto de medida.

En poucos lugares pódese asumir estabilidade do sistema de medición da EPI, quizais nos EEUU² ou Australia³, aínda que sobre a estabilidade no primeiro sementa certas dúbidas a evolución da prevalencia de casos ingresados⁴, malia que alí a inestabilidade sería contraria á de Galicia: contracción da petición de hemocultivos no período pos vacinal. Así e todo, en ambos os dous lugares asúmese estabilidade cando avalían a efectividade global²⁻³. Non ocorre o mesmo na avaliación que se fixo da efectividade global da vacinación con VC-7 en Inglaterra e Gales (E&W)⁵, onde tiñan un problema semellante, mesmo cuantitativamente, ao de Galicia, como se comentou no IE. Alí comentábase tamén como puxeron de manifesto o impacto dos hemocultivos que, ademais, lles permitiu estimar, mediante unha regresión binomial negativa, un coeficiente co que corruxiron (elevatoron) a incidencia prevacinal.

Non se debe confundir esta corrección coa que empregaron en Bélxica⁶ e Alemaña⁷ na súa avaliación, xa que o método empregado, captura-recaptura, corrixe as deficiencias (ou non) do sistema de notificación que empregaban, e non a inestabilidade que puidese experimentar a práctica de petición de hemocultivo.

Figura 1. Risco relativo (IC_{95%}) da EPI no bienio 2009/10 a respecto do bienio 2003/4, en Galicia por grupos de idade entre os 5 e os 64 anos.



En Galicia non se pode abordar unha corrección semellante á de E&W pola mesma razón que non se pode estudar con garantía dun xeito directo o número de hemocultivos solicitados, pola heteroxeneidade nos sistemas informáticos e procedementos de rexistro. Como a expansión da petición de hemocultivos comezou case no inicio da comercialización da VC-7, tanto en Galicia (ver IE) como noutros lugares de España⁸, a única posibilidade de facer mínimo o nesgo é limitar ao mínimo elixido (bienio) o período prevacinal e levalo xusto a cando a cobertura vacinal –xa que a efectividade global depende dela– acada un certo nivel (o 50%), coa seguridade de que se vai subestimar algo a efectividade.

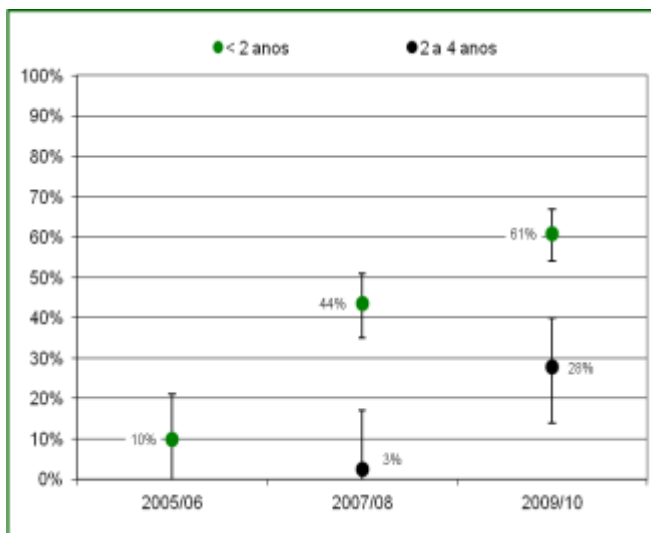
Con este criterio elixiuse como período prevacinal o bienio 2003/04 para os menores de 2 anos, e o cuatrienio 2003/06 para os de 2 a 4, porque neles a incidencia é menor (máis exposta a flutuacións aleatorias) e a vacinación leva un atraso de dous anos a respecto dos de menos de 2 anos, como se pode

PROGRAMA DE ELIMINACIÓN DO SARAMPELO: 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.

mirar na figura 1 do IE. No caso da MXP, o período prevacinal abrangue toda a experiencia dispoñible (1998/2003), porque a medición da incidencia de MXP non está exposta ao mesmo nesgo que a EPI diagnosticada por hemocultivo e por darlle máis estabilidade aos datos de referencia.

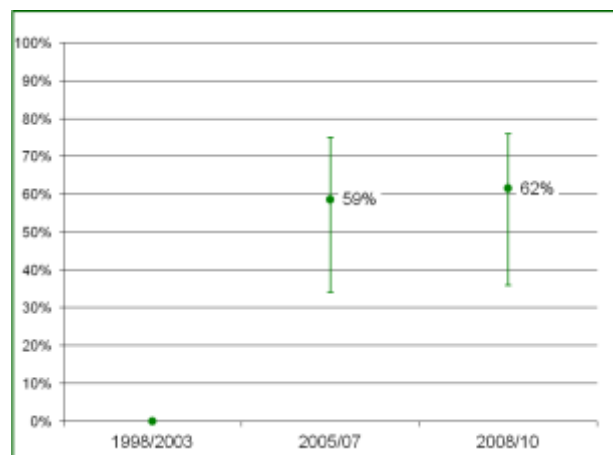
Como período posvacinal empréganse cada un dos bienios (por estabilidade, trienios para a MXP) posteriores ao prevacinal. Compre salientar que a práctica de petición de hemocultivo ten que se manter estable tamén durante todo o período posvacinal. A figura 1, que amosa o RR de EPI no bienio 2009/10 a respecto do 2003/04 en idades non expostas ao efecto directo da VC-7, suxire que se pode asumir a dita estabilidade.

Figura 2. Efectividade global (%) da vacinación VC-7 fronte á EPI en Galicia nos menores de 5 anos, por bienios e grupos de idade.



Na figura 2 obsérvase como evolucionou a efectividade global ao longo do período de seguimento en dous grupos de idade; os de menos de 2 anos, nos que medrou dun 10% (indistinguible estatisticamente da ausencia de efectividade), ata un 61% (IC_{95%}: 54-67%) no bienio 2009/10; e, nos de 2 a 4 anos, dende practicamente cero en 2007/08 a un 28% (IC_{95%}: 14-40%) en 2009/10. Neste último bienio, no conxunto dos menores de 5 anos a efectividade foi do 46% (IC_{95%}: 36-55%). Lémbrese que a efectividade global depende da cobertura vacinal acadada en cada intre, que tamén medrou (ver o IE). Pola súa banda, a figura 3 amosa a evolución da efectividade global da VC-7 fronte á MXP nos menores de 5 anos, e nela mírase que foi moi semellante nos dous trienios posvacinais e equivalente á cobertura vacinal acadada (ver o IE).

Figura 3. Efectividade global (%) da vacinación VC-7 fronte á MXP en Galicia nos menores de 5 anos, por trienios.



De empregar para o conxunto da EPI o mesmo período prevacinal que se empregou para a MXP (1998/03), a efectividade vacinal sería, nos bienios 2007/08 e 2008/09 do 34 e do 54% respectivamente, nos menores

de 2 anos; e, negativa (-44%) e indistinguible de nula (-6%), respectivamente, nos de 2 a 4 anos. A diferenza entre estes valores de efectividade e os amosados antes débese en exclusiva á restrición do período prevacinal que se fixo para equilibrar o aumento da incidencia de EPI asociado, presumiblemente, á expansión da petición de hemocultivos. Evidentemente, a efectividade negativa e nula non se pode atribuír a un remprazamento de serotipos na enfermidade (lémbrese que a efectividade que se está a medir non é serotipo específica, se non que atinxe a toda a EPI, polo que se vería afectada de haber un remprazamento de serotipos na enfermidade)⁴ porque evoluciona no sentido contrario ao que se esperaría e mesmo en 2007/08 (único bienio do que se coñece o serotipo dunha mostra dos casos de EPI de Galicia, ver o IE) a incidencia de EPI debida ao serotipos VC-7 era maior nos de 2 a 4 anos, como estimación puntual, e a prevalencia do serotipo asociado ao remprazamento, 19A⁴, era maior nos de menos de 2 anos (ver o IE).

A efectividade global en 2009/10 foi, nos menores de 2 anos semellante á observada en E&W (56%) catro anos despois de que en 2006 principiase a vacinación coa VC-7, que acadou cobertura moi elevada xa dende o seu inicio coa captación de todos os nenos que entón tiñan menos de 2 anos de idade². Probablemente a cobertura tan elevada dende o inicio da vacinación explica que a efectividade observada en E&W nos de 2 a 4 anos (43%) fose algo maior que a observada en Galicia en 2009/10. De todos os xeitos, ambas as dúas, a de E&W e a de Galicia son inferiores á observada nos EEUU en 2007 (76%), que se mantivo ata 2010⁹.

Pola contra, non hai diferenza na efectividade fronte á MXP observada nos menores de 5 anos en EEUU² (78%) e E&W⁴ (77%), que son máis elevadas que a de Galicia en 2010/11 (62%), malia a amplitude do noso IC_{95%}: 36-76%, probablemente debido ás diferenzas de cobertura vacinal.

Casos evitados coa VC-7 en Galicia nos menores de 5 anos. Ao estimar o número de casos evitados o sistema co que se mide a incidencia ten que ser, ademais de estable, exhaustivo; noutras verbas, non debe haber diferenzas relevantes entre a incidencia “real” e a “percibida”. Ora ben, a inestabilidade do sistema de medición implica que, polo menos nalgún momento do seguimento, a medición da incidencia non é exhaustiva; e o sistema de medición empregado en Galicia non foi estable, polo que quedou dito aquí e se amosou no IE. Máis, foi exhaustivo nalgún momento?

Nun documento (en diante DADA) que pendura da páxina web da DXIXSP¹⁰ dáse conta dos estudos que avalían o impacto da práctica de petición de hemocultivos na percepción que se poda ter da incidencia de EPI nunha poboación. Del despréndese, tamén, que un xeito de por de manifesto unha práctica de petición máis contraída é comparar, cos de lugares con práctica máis expandida, os valores dos indicadores relacionados coa gravidade da EPI, como a fracción que supoñen no conxunto de casos de EPI os casos de MXP ou os casos ingresados.

Un deses países con práctica expandida, quizais o que máis, é os EEUU. No IE descríbese como a proporción de casos de MXP, moito mais elevada ca dos EEUU no principio do seguimento, evolucionou cara a ela, para estar moi próxima na parte final do seguimento. Pola súa banda, á táboa 1 recolle a incidencia prevacinal do conxunto da EPI en menores de 5 anos, e a calculada só cos casos ingresados, en tres lugares: Galicia, E&W (incidencia corrixida) e EEUU. Nela mírase que a incidencia de EPI en Galicia e E&W, despois da corrección que se comentou, son moi semellantes entre si e nitidamente inferiores ás dos EEUU, tanto a estimada para o conxunto dos nenos como só para nenos brancos. Faise esta diferenciación porque antes do uso da VC-7 había grandes diferenzas na incidencia de EPI nos distintos grupos étnicos, debidos a causas non moi ben coñecidas¹⁰⁻¹¹. Obsérvase na táboa tamén que estas diferenzas concéntranse nos menores de 2 anos, e que, contra o que cabería esperar, a incidencia de MXP en Galicia é semellante no período prevacinal á dos EEUU¹² (e de E&W, datos non mostrados).

Outra diferenza que se pode observar na táboa entre Galicia, e E&W, e os EEUU é a proporción dos casos de EPI que estaban ingresados, moito menor neste último lugar, un 32%. (En propiedade, en Galicia non se coñece a proporción de casos ingresados no período prevacinal, e o valor que consta na táboa corresponde ao período 2007/10¹³, mentres a proporción de E&W non se cita no artigo⁴, dise só que “a meirande parte dos casos están ingresados”.) Esta diferenza na proporción de casos ingresados da conta da diferenza de incidencias prevacinais entre Galicia, e E&W, e os EEUU, porque as incidencias en casos ingresados son, como se mira na táboa, semellantes nos tres lugares.

Deste xeito, todo indica que ademais de inestable, o sistema de medición da incidencia empregado en Galicia non foi exhaustivo, polo menos no período prevacinal, polo que haberá que deducir cal podía ser a incidencia “real” de EPI en Galicia nese período. No DADA¹⁰ conclúese que un valor prevacinal de referencia axeitado sería a incidencia nos nenos brancos dos EEUU observada polos ABC⁹, que é o sistema de vixilancia da EPI disposto polos CDC e do que proveñen todas os datos dese lugar citados neste informe de avaliación e máis no IE e o DADA. A pesares disto, os casos evitados aquí estímáanse con 3 incidencias: A de Galicia e as de todos os nenos o os nenos brancos dos EEUU.

Táboa 1. Incidencia anual (c/10⁵h) de EPI e MXP, proporción de casos ingresados e incidencia anual (c/10⁵h) de EPI só cos doentes ingresados durante o período prevacinal empregado nas avaliacións da efectividade da VC-7 en diferentes lugares: Galicia (GA), Inglaterra e Gales (E&W) e os EEUU, no que se diferencia a incidencia en todos os nenos (T) e só nos nenos brancos (B).

Idade (anos)	Incidencia anual de EPI				Incidencia anual de MXP	
	GA	E&W	EEUU-T	EEUU-B	GA	EEUU-T
< 2	55'0	54'2	166'9	133'0	8'7	10'6
2 a 4	29'3	16'4	35'2	27'7	3'6	0'9
< 5	39'6	31'5	98'5	69'8	5'6	4'7
Idade (anos)	Proporción (%) de casos de EPI ingresados			Incidencia anual de casos de EPI ingresados		
	GA	E&W	EEUU-T	GA	E&W	EEUU-T
< 5	90%	≈ 100%	32%	35'6	≈ 31'5	32'2

Ora ben, como queira que empregar incidencias prevacinais de referencia alleas implica adaptar a elas os valores posvacinais, aquí preferiuse eludir a corrección e estimar o número de casos evitados coa efectividade global observada en Galicia, cos seus IC_{95%}. Isto implica asumir que a efectividade da VC-7 é homoxénea ao longo do espectro de gravidade da enfermidade, xa que foi medida en casos proporcionalmente máis graves, os doentes ingresados; e non é deste xeito. De Serres et al¹⁴ veñen de amosar que a efectividade directa específica de serotipo (cando se consideran só os casos de EPI debidos a serotipos vacinais) da VC-7 en nenos de menos de 5 anos de idade é menor nos que teñen algunha comorbilidade asociada a unha EPI máis grave (88%, IC_{95%}: 78-94%) que en nenos sen esa comorbilidade (97%, IC_{95%}: 96-98%), e aqueles nenos teñen unha maior probabilidade de ser hospitalizados cando padecen unha EPI que estes últimos.

En definitiva, asumindo a subestimación do número de casos evitados que impón esta variación da efectividade coa comorbilidade, ao empregar a efectividade global da VC-7 observada en Galicia, o número de casos evitados no período 2007/10 en Galicia varía, segundo se empregue unha ou outra incidencia prevacinal de referencia, dos 51 casos evitados coa de Galicia aos 125 coa de todos os nenos dos EEUU, pasando polos 99 coa dos nenos brancos dos EEUU (táboa 2).

Comentario

A efectividade global da VC-7 fronte a EPI en Galicia medrou ao longo do período posvacinal, debido ao aumento da cobertura vacinal, da que depende. Non ocorre o mesmo coa efectividade directa (restrinxida a serotipos VC-7) que se mantén estable ao longo do seguimento, como se observou nos EEUU¹⁴. Ao final do seguimento –que coincide co do uso da VC-7– acadáronse uns valores de efectividade global semellantes aos observados en E&W e inferiores aos de EEUU, debido a que a cobertura en Galicia rematou uns 30

puntos porcentuais por debaixo dos de EEUU. En E&W a cobertura era tan elevada como nos EEUU pero no momento da avaliación da efectividade aínda non chegara a todos os de menos de 5 anos de idade.

Trátase da efectividade global fronte o conxunto da EPI e non fronte á EPI debida aos serotipos da vacina VC-7, que sería máis elevada. Non se puido avaliar esta última porque apenas se dispón da información dos serotipos responsables da EPI en 2007/08. De todos os xeitos, a efectividade fronte a toda a EPI é máis informativa e habería que calculala igualmente pola posibilidade de que a vacinación inducise un remprazamento de serotipos na enfermidade do mesmo xeito que de seguro en Galicia produciu un remprazamento de serotipos nos portadores sans⁴. Ora ben, este remprazamento de serotipos en portadores non sería tan inmediato, e quizais non rematase por ser tan completo, como alí onde a vacinación con VC-7 axiña acadou coberturas moi elevadas. Este remprazo de serotipos en portadores é o responsable do efecto indirecto observado nos EEUU² ou en E&W⁵ mesmo en toda a EPI, non só na debida a serotipos VC-7, pola diferente capacidade invasora dos distintos serotipos¹⁵. Polos motivos que se explicaron, non foi posible estimar o efecto indirecto da VC-7 nos maiores de 5 anos, non vacinados, e que podería ser responsable en parte do observado nos de menos de 5 anos, vacinados nun 66% ao rematar o seguimento.

Táboa 2. Número [mínimo] de casos de EPI evitados en Galicia nos menores de 5 anos de idade de 2007 a 2010, estimado con tres incidencias prevacinais de referencia.

Incidencia de referencia	Casos evitados	IC _{95%}
Galicia	51	35-66
Nenos brancos dos EEUU	99	68-127
Todos os nenos dos EEUU	125	86-160

A efectividade global é a de interés en saúde pública, especialmente cando se traduce en casos evitados. Non son doados de estimar estes casos en Galicia debido á manifesta falta de exhaustividade do sistema de medición da EPI, que na práctica obriga a deducir cal é a incidencia da EPI anterior á vacinación.

Polo demais, o número de casos evitados estimado neste estudo é unha subestimación por outros problemas coa exhaustividade aínda non comentados que derivan de dúas particularidades do sistema de recollida dos datos de incidencia de EPI en Galicia (ver o IE). En primeiro lugar, só se recolleron os casos diagnosticados nos laboratorios do SIMG, que dan conta aproximadamente dun 95% dos casos de EPI de Galicia, cando se emprega toda a poboación de Galicia para calcular a incidencia. En segundo, a definición de caso de EPI empregada non incorporaba os casos de EPI diagnosticados mediante illamento de pneumococo en líquido habitualmente estéril distinto do sangue ou do LCR, como líquido pleural, peritoneal, etc, que supoñen unha fracción descoñecida (pequena) dos casos de EPI (ver o IE).

Estes casos de EPI non recollidos polo SIMG ou pola definición de caso forman parte tamén da incidencia “real” de EPI da que se ven falando aquí. Unha incidencia que é “real” na medida que a realidade acabe no illamento, máis non é deste xeito. O diagnóstico molecular está a por de manifesto o alcance da, por outra banda xa coñecida, insensibilidade do cultivo¹⁶. A diferenza do que ocorría cos hemocultivos, esta falta de sensibilidade do cultivo abrangue tanto os doentes menos graves (en moitos casos debido a que xa se comezara o tratamento antibiótico cando se lle tomou a mostra para o diagnóstico de EPI) como nos máis graves, especialmente os asociados a derrame pleural¹⁰. Ningún destes casos se tivo en conta ao estimar o número de casos evitados, que tamén terían sido máis de ser máis elevada a cobertura vacinal, e de selo durante máis tempo.

Bibliografía

- Halloran ME, Struchiner C. Study designs for dependent happenings. *Epidemiology* 1991; ;2(5):331-8.
- Pilishvili T et al. Sustained Reductions in Invasive Pneumococcal Disease in the Era of Conjugate Vaccine. *J Infect Dis* 2010; 201: 32-41.

PROGRAMA DE ELIMINACIÓN DO SARAMPELO: 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.

- ³ Williams SR et al. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease in Australian children after introduction of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *MJA* 2011; 194: 116-120.
- ⁴ Weinberger DM et al. Serotype replacement in disease after pneumococcal vaccination. *Lancet* 2011; 378: 1962-73.
- ⁵ Miller E et al. Herd immunity and serotype replacement 4 years after seven-valent pneumococcal conjugate vaccination in England and Wales: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2011; 11: 760-8.
- ⁶ Hanquet G et al. Impact of conjugate 7-valent vaccination in Belgium: Addressing methodological challenges. *Vaccine* (2011; 29: 2856-64.
- ⁷ Rückinger S et al. Reduction in the incidence of invasive pneumococcal disease after general vaccination with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in Germany. *Vaccine* 2009; 27: 4136-41.
- ⁸ Salleras L, Domínguez A. Streptococcus pneumoniae incidence in western Europe. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 242-3.
- ⁹ CDC. Active Bacterial Core surveillance (ABCs): <http://www.cdc.gov/abcs/index.html>
- ¹⁰ DXIXSP. A incidencia da EPI en Galicia a finais da década de 1990 : un punto de vista heurístico. En: <http://dxsp.sergas.es>
- ¹¹ Flannery B et al. Impact of Childhood Vaccination on Racial Disparities in Invasive Streptococcus pneumoniae Infections. *JAMA* 2004; 291:2197-2203.
- ¹² Hsu HE et al. Effect of Pneumococcal Conjugate Vaccine on Pneumococcal Meningitis. *N Engl J Med* 2001; 2009;360:244-56.
- ¹³ DXIXSP. Enfermidade pneumocócica invasora en Galicia: orixe e forma clínica dos casos no período 2007/10. *Boletín Epidemiolóxico de Galicia*; vol. XXIV, nº 2.
- ¹⁴ De Serres G et al. Use of surveillance data to estimate the effectiveness of the 7-valent conjugate pneumococcal vaccine in children less than 5 years of age over a 9 year period. *Vaccine* 2012; 30:4067-72.
- ¹⁵ Weinberger D et al. Prediction of serotypes causing invasive pneumococcal disease in unvaccinated and vaccinated populations. *Epidemiology* 2011; 22: 199-207.
- ¹⁶ Vergison A, Hanquet G. Challenges in Estimating the Impact of Pneumococcal Conjugate Vaccines Through Surveillance. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31: 400-3..

A VACINACIÓN INFANTIL COA VC-13 EN GALICIA: O ESTUDO PILOTO

Introdución

En 2010 aprobouse, para uso infantil fronte á enfermidade pneumocócica invasora (EPI), a vacina antipneumocócica conxugada de 13 valencias (VC-13), que vai especificamente dirixida fronte a EPI debida os serotipos: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18L, 19A, 19F e 23F. A diferenza do que ocorre coa súa predecesora de 7 valencias (VC-7, cos serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F), non se desenvolveron ensaios clínicos para medir a súa eficacia, e a autorización otorgouse só con datos de inmunoxenicidade e seguridade. Polo tanto, en 2010 non había datos de eficacia (que se mide en ensaio clínico) nin, obvio, de efectividade (que se mide cando a vacina xa se está a empregar), e por iso a VC-13 engadiuse ao calendario de vacinación infantil de Galicia co carácter de estudo piloto de dous anos de duración, 2011 e 2012. Ao rematar o dito período avaliarase o impacto da vacinación infantil con VC-13, tanto o impacto directo, sobre os nenos que recibiron a vacina, como indirecto, sobre quen non a recibiu.

Táboa 1. Incidencia anual (c/10 ⁵ h) de EPI co seu IC _{95%} en Galicia no bienio 2007/08 por idade e grupos de serotipos vacinais.								
Serotipos	Idade (anos)	< 2	2 a 4	< de 5	5 a 24	25 a 44	45 a 64	65 +
VC-7	<i>Incidencia</i>	3'2	9'2	6'2	0'1	2'6	2'8	5'1
	IC _{95%}	0'6	3'7	3'0	0'0	1'6	1'7	3'2
		8'4	14'6	9'5	0'7	3'5	4'0	7'0
VC-10	<i>Incidencia</i>	8'6	20'4	14'5	2'9	4'4	5'6	8'0
	IC _{95%}	3'1	15'1	10'3	2'1	3'3	4'1	5'9
		14'3	25'7	18'6	3'6	5'4	6'9	9'9
VC-13	<i>Incidencia</i>	25'7	26'5	25'9	3'3	5'1	8'8	18'5
	IC _{95%}	19'8	21'7	23'0	2'5	4'2	7'7	16'4
		29'1	28'3	28'7	3'8	6'1	9'9	20'7
VP-23	<i>Incidencia</i>	25'7	24'5	24'9	3'6	6'4	9'3	18'9
	IC _{95%}	19'8	19'1	21'9	2'8	5'6	8'1	16'9
		29'1	27'4	28'4	4'0	7'2	10'4	21'0
VC-13 NON VC-7	<i>Incidencia</i>	22'5	17'3	22'4	1'4	3'9	6'0	18'0
	IC _{95%}	16'7	11'7	18'6	0'7	2'9	4'7	15'9
		27'9	23'1	26'3	2'1	4'8	7'3	20'2
NON VC-13	<i>Incidencia</i>	5'3	2'0	6'1	1'4	2'1	3'7	3'2
	IC _{95%}	1'9	0'3	3'5	0'9	1'1	2'6	1'1
		11'2	6'9	9'1	2'2	3'0	4'8	5'4

Ora ben, como se desprende dos outros dous informes que completan este número do BEG, un adicado á evolución da EPI en Galicia de 1998 a 2010 (en diante IE) e o outro á avaliación do impacto da vacinación VC-7 (en diante, IA), a avaliación do impacto da VC-13 vai estar condicionada por dous factores que actúan en sentido inverso sobre a incidencia percibida de EPI, a expansión da cobertura vacinal da VC-7 nos nenos ao longo da primeira década do século XXI, e a expansión da petición de hemocultivos, que, non permiten estimar, a primeira, o impacto “puro” da VC-13 (debido fundamentalmente ao efecto indirecto da VC-7, que se prolonga no tempo); e, a segunda obriga a empregar unha incidencia “prevacinal” –ou de referencia– diferente para cada grupo de idade.

Ora ben, para elixir esta incidencia prevacinal de referencia hai que ter en conta, ademais, que os grupos de idade considerados na avaliación teñen exposicións distintas a diferentes vacinas antipneumocócicas cunha evolución da cobertura vacinal no conxunto dos grupos que, lonxe de ir no mesmo sentido, van (aparentemente) en sentidos contrarios (ver o IE). Deste xeito, dentro do grupo dos nenos de menos de 5 anos, os menores de 2 anos terán como incidencia de referencia a do bienio 2003/2004, e os de 2-4 anos a do cuatrienio 2003/2006 (ver o IA). A incidencia de referencia do conxunto dos menores de 5 estimouse combinando, axustada a cadanseu tamaño poboacional, a incidencia de referencia de cada un dos dous subgrupos que contén.

Os de 5 a 64 anos teñen como incidencia de referencia a do bienio 2007/2008, xa que del dispónse de información específica de serotipo, non estiveron expostos directamente a ningunha vacina e xa se pode considerar estabilizada a expansión da petición de hemocultivos (ver o IA), aínda que quizais si estivese afectada por certo efecto indirecto da VC-7 (ver o IE). Para rematar, os de 65 e máis anos de idade, teñen como incidencia de referencia a do trienio 1998/2000, debido a que a finais de 2000 principiou a vacinación coa VP-23, que acadou unha cobertura elevada nese ano inicial e despois foi considerablemente menor (ver o IE). Como só se administra nunha dose de VP-23 e a súa protección diminúe co paso do tempo, a protección efectiva con esta vacina diminúe despois do trienio de referencia, a diferenza do que ocorreu coa cobertura efectiva coa VC-7 nos menores de 5 anos. Tamén a diferenza da VC-7, VP-23 non ten efecto indirecto, polo que a vacinación con ela non tería influído na incidencia de referencia dos outros grupos de idade, que é varios anos posterior ao de maior cobertura efectiva con VP-23 en Galicia.

Para o MXP, que non está exposta a flutuacións como a petición de hemocultivo, a incidencia de referencia é a media da incidencia anual de toda a experiencia prevacinal: 1998/2003, polo efecto directo e indirecto da VC-7 nos diferentes grupos de idade ata os 64 anos, e 1998/2000 para os de 65 anos e máis.

Por outra banda, estimárase o impacto global da vacinación, que é o de interese para saúde pública (ver o IA), sobre o conxunto da EPI, para ter en conta un hipotético remprazamento de serotipos na enfermidade (ver o IE). Non se estimará, en cambio, o impacto directo da vacinación, pola redución da incidencia infantil inducida pola vacinación con VC-7 e o tamaño da poboación infantil de Galicia, nin o impacto específico sobre os diferentes serotipos, agás sobre os da VC-13 que non formaron parte da VC-7 (VC-13-NON-7), porque de antes de 2011 só hai datos dos serotipos responsables da EPI en Galicia do bienio 2007/08.

Estes datos resúmense na táboa 6 do IE, que se reproduce, ampliada, neste informe como táboa 1. Esta táboa amosa a incidencia, por grupo de idade en casos por cen mil habitantes ($c/10^5h$) ao ano, dos serotipos agrupados pola súa relación coas diferentes vacinas antipneumocócicas, mesmo as que non se tratan aquí, como a conxugada de 10 valencias (VC-10) e a non conxugada de 23 (VP-23), ademais da dos serotipos que non están engadidos á VC-13 (NON VC-13), da que si se tratará.

Da táboa despréndese que, durante 2007/08, os serotipos VC-13 foron, nos de 24 ou menos anos de idade, responsables de aproximadamente o 80% dos casos de EPI ocorridos en Galicia, e que nos de máis idade foron responsables de aproximadamente un 70% dos casos. Esta fracción tan elevada dos casos de EPI debidos a serotipos VC-13, xunto á inmunoxenicidade da vacina, son o fundamento da decisión de iniciar a vacinación infantil coa VC-13 co carácter de estudo piloto.

Deseguido descríbense as características principais deste estudo piloto e algúns dos resultados de 2011, que se deben considerar provisionais especialmente no que atinxe aos referidos aos que teñen entre 5 e 64 anos de idade (ver o IA).

A vacinación infantil fronte á EPI coa VC-13 en Galicia.

A VC-13 incorporouse ao calendario de vacinación infantil de Galicia en xaneiro de 2011¹, cunha pauta de 3 doses administradas aos 2 e 4 meses as dúas primeiras, e a terceira a partir dos 12 meses. Ofrecéuselle a todos os nenos nados a partir do 1 de novembro de 2011; e, a todo neno nado a partir do 1 de xaneiro de 2010 ofrecéuselle completar a pauta que xa iniciaran con VC-7 ou, senón a recibiran, iniciar e completar a vacinación con VC-13 coa pauta axeitada a súa idade. Todas as vacinas administradas rexístranse no documento de saúde infantil do neno e máis no rexistro do Programa Galego de Vacinación (PGV).

A vixilancia da EPI en Galicia durante 2011 e 2012.

Ao abeiro do estudo piloto de vacinación infantil coa VC-13, ampliouse a vixilancia da EPI que se viña desenvolvendo en Galicia (ver o IE). O novo sistema ten cinco compoñentes principais:

a) *Serotipado das cepas de pneumococo responsables dos casos de EPI.* Realízase no laboratorio de microbioloxía do Hospital de Ferrol, ao que o resto de laboratorios do Sistema de Información Microbiolóxica de Galicia (SIMG), os do Sergas e máis Povisa, envían todos os illados invasores (ie, os feitos en mostras de lugares habitualmente estériles) de pneumococo realizados dende o 1 de xaneiro de 2011. 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 conta cunha axuda económica do laboratorio fabricante da vacina, Pfizer.

b) *Orixe e forma clínica dos casos.* Cada illado enviado a serotipar vai acompañado dunha enquisa na que se recollen, entre outros, os datos seguintes do doente: idade, sexo, orixe (ingresado, ambulatorio) e forma clínica: pneumonía, bacteriemia sen pneumonía, meninxite ou outra, a especificar.

c) *Fallos vacinais.* Nos casos de EPI en nenos de menos de 5 anos de idade estúdanse os seus antecedentes vacinais, co documento de saúde do neno ou co rexistro de vacinacións do PGV.

d) *Incidencia de EPI.* Para poder avaliar o impacto da VC-13 (ver despois), mantense o sistema de vixilancia da incidencia de EPI disposto en Galicia dende 1998 (ver o IE), coas súas limitacións de exhaustividade: Inclúe só os casos diagnosticados polos hospitais do SIMG e só os diagnosticados por illamento en sangue en LCR. Mantense, pois, a definición de meninxite pneumocócica (MXP) como illamento de *S. pneumoniae* en LCR, haxa ou non illamento simultáneo en sangue.

e) *Avaliación do impacto combinado da VC-7 e a VC-13.* No IA dáse conta da metodoloxía empregada para avaliar o impacto da VC-7, que é a mesma que se vai a empregar para avaliar o impacto combinado de VC-7 e VC-13. Fálase de impacto combinado porque, como xa se comentou, a VC-7 ten un efecto indirecto que se mantén no tempo, e tal xeito que o risco de EPI que en 2011 tivo un neno en Galicia debido a un serotipo VC-7 (que forma parte da VC-13) é menor do que tería de non acadar a VC-7 a cobertura vacinal que acadou (ver o IE). En propiedade, a avaliación farase ao rematar o estudo piloto, mais aquí preséntanse datos provisionais só dos menores de 5 anos, que son os únicos que poden experimentar o efecto directo (ver o IA) da vacinación.

Ademais, o impacto global combinado da VC-7 e VC-13 no conxunto da EPI aválíase tanto como efectividade global como casos evitados durante 2011. A efectividade estímase como 1-RR de EPI en 2011 a respecto da incidencia do ano de referencia, e os números de casos evitados como o produto da efectividade vacinal observada en 2011 coas tres incidencias prevacinais empregadas no IA: a observada en Galicia no período de referencia, e as observadas nos EEUU no conxunto de nenos e só nos nenos brancos.

Resultados en 2011

Cobertura vacinal. Ao rematar maio de 2012, e segundo os datos do rexistro do PGV, preto do 100% dos nenos nados dende o 1/11/10 ata o 31/03/11 recibiran a primeira dose de VC-13, o 99% a segunda e o 87% a terceira, malia que a cobertura con esta última dose non se pode dar por pechada porque os nenos que non a recibiron están aínda a tempo de recibila.

Incidencia de EPI. A táboa 2 amosa a incidencia de EPI en 2011 por grupos de idade, xunto ás incidencias de referencia que se empregarán para medir o impacto, xunto ao risco relativo (RR) de vivir en 2011 en lugar de facelo no período de referencia, e vese que hai unha redución do risco en todos os grupos de idade, agás nos de 65 ou máis anos, no que se observou un aumento lixeiro que é estatisticamente significativo ($P < 0.02$). No que atinxe á MXP, obsérvanse tamén unha redución do risco en todos os grupos de idade, máis só nos menores de 5 anos esta redución é estatisticamente significativa. Ora ben, estes datos hai que tomalos con cautela especialmente os referidos aos de 5-64 anos e os de MXP, que están sometidos a unha variación interanual que vai máis alá do que poden capturar os $IC_{95\%}$.

PROGRAMA DE ELIMINACIÓN DO SARAMPELO: 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 2. Incidencia anual (c/10⁵h) de EPI e MXP en Galicia, por grupo de idade, no período de referencia prevacinal (REF) e en 2011, xunto ao RR (co seu IC_{95%}) en 2011 a respecto do período de referencia.

Idade (en anos)	EPI					
	REF	2011	REF	RR	IC _{95%}	
< 2	2003/04	11'2	55'0	0'20	0'17	0'25
2 a 4	2003/06	7'5	29'3	0'25	0'20	0'33
< de 5 anos	combinada	9'0	39'6	0'23	0'18	0'29
5 a 24	2005/08	0'6	3'8	0'17	0'06	0'37
25 a 44		4'2	8'9	0'47	0'33	0'68
45 a 64		7'5	11'8	0'64	0'48	0'85
65 ou máis anos	1998/00	24'6	19'4	1'27	1'05	1'53
Idade (en anos)	MXP					
	REF	2011	REF	RR	IC _{95%}	
< de 5 anos	1998/03	1'8	8'7	0'32	0'19	0'55
5 a 64 anos	1998/08	0'5	0'7	0'82	0'22	2'30
65 ou máis anos	1998/00	1'1	2'3	0'48	0'23	0'98

Prevalencia dos serotipos. Serotipáronse 269 cepas de pneumococo illados en Galicia durante 2011, unha por caso. Delas, o 92% foron illadas en sangue ou en LCR, e supoñen o 93% dos casos identificados polo sistema tradicional de vixilancia que, como quedou dito, só recolle os casos de EPI diagnosticados neses dous tipos de mostras.

Táboa 3. Prevalencia (%) de EPI por serotipos agrupados pola súa relación coas diferentes vacinas antipneumocócicas e por grupo de idade, en Galicia durante 2011.

Idade (en anos)	< 2	2 a 4	< 5	5 a 24	25 a 44	45 a 64	65 +
Serotipos	PREVALENCIA EN 2011						
VC-7	20%	0%	8%	20%	19%	11%	17%
VC-10	20%	43%	33%	80%	34%	32%	30%
VC-13	60%	71%	67%	80%	47%	68%	63%
VP-23	80%	86%	83%	100%	84%	75%	78%
VC13-NON-7	40%	71%	58%	60%	28%	58%	47%
NON VC-13	40%	29%	33%	20%	53%	32%	37%

Táboa 4. Incidencia (c/10⁵h) de EPI por serotipos agrupados pola súa relación coas diferentes vacinas antipneumocócicas e por grupo de idade, en Galicia durante 2011.

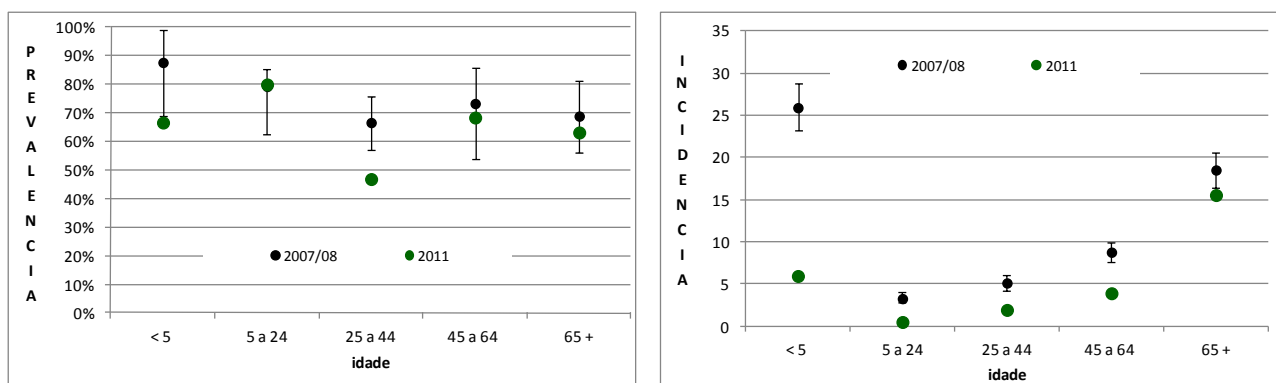
Idade (en anos)	< 2	2 a 4	< 5	5 a 24	25 a 44	45 a 64	65 +
Serotipos	INCIDENCIA (c/10⁵h) EN 2011						
VC-7	1'5	0'0	0'7	0'1	0'8	0'6	4'1
VC-10	1'5	4'8	3'0	0'5	1'4	1'8	7'4
VC-13	4'5	8'0	6'0	0'5	1'9	3'9	15'6
VP-23	6'0	9'6	7'5	0'6	3'5	4'3	19'2
VC13-NON-7	3'0	8'0	5'2	0'4	1'2	3'3	11'5
NON VC-13	3'0	3'2	3'0	0'1	2'2	1'8	9'1

Das cepas enviadas a serotipar só unha resultou non tipable, e o serotipo máis frecuente foi o 3 (18% dos casos de EPI), que tamén foi o máis frecuente nos de 65 e máis anos de idade (24%). Seguíuno en frecuencia o serotipo 19A (12%), que foi o máis frecuente nos de 45-64 anos (25%) e do 7F (16%), que foi o máis frecuente nos de 5-44 anos (40%) e nos de menos de 5 (25%). Dos serotipos NON VC-13, o máis frecuente durante 2011 foi o 11A, que deu conta do 6% dos casos de EPI, seguido cun 4% cada un polo

serotipo 8 e polo 6C, que se considera “relacionado” por ser do mesmo serogrupo² que o 6A e o 6B, que si son VC-13, polo que é candidato a unha protección cruzada debida a esta vacina.

A táboa 3 amosa as prevalencias dos distintos serotipos, agrupados pola súa relación coas diferentes vacinas antipneumocócicas, durante 2011 en Galicia, e a figura 1 a comparación entre a prevalencia dos serotipos VC-13 en 2007/08 e 2011 por grupo de idade. Nela mírase que, aínda que durante 2011 diminuíu a estimación puntual da prevalencia en case todos os grupos de idade, esta diminución só podería ter certa relevancia no grupo de 25 a 44 anos de idade, que é un dos que ten a incidencia menor e, por iso, máis exposta está a flutuacións interanuais espontáneas, que decididamente fan do ano un período non axeitado para xulgar o comportamento da EPI (ver o IA).

Figuras 1 (esq.) e 2 (dta.). Figura 1, prevalencia (%) de EPI por serotipos VC-13 e por grupo de idade, en Galicia durante 2007/08 e 2011. Figura 2, incidencia (c/10⁵h) de EPI por serotipos VC-13 e por grupo de idade, en Galicia durante 2007/08 e 2011.



Incidenca específica de serotipo. Coas prevalencias dos distintos serotipos en 2011 (táboa 3) e coa incidencia identificada polo sistema tradicional de vixilancia en 2011 (táboa 2) calculouse a incidencia específica por serotipo en 2011, que se amosa na táboa 4 cos serotipos agrupados pola súa relación coas diferentes vacinas. Estas incidencias pódense comparar coas da táboa 1, referidas a 2007/08. A figura 2 ilustra esta comparación cos serotipos VC-13, e nela vese como a respecto de 2007/08 a incidencia diminuíu en todos os grupos de idade, agás no de 65 anos e máis, e nas figuras 3 e 4 vese como este descenso ocorreu tanto nos serotipos VC-7 e VC-13-NON-7. Non se observaron cambios na incidencia debida a serotipos NON VC-13 en ningún grupo de idade, agás un lixeiro aumento nos de 65 e máis carente, polo de agora, de significado.

Orixe e forma clínica. Polo menos o 78% das cepas enviadas a serotipar procedían de doentes ingresados (82% nos menores de 5 anos). A proporción é semellante cando só se toman en conta os illados en sangue e LCR (diminúe un pouco nos nenos de menos de 5 anos, 78%). Non se proporcionan datos da forma clínica porque estase a rematar un proceso de validación.

Fallos vacinais: Detectouse un fallo vacinal. O neno, que non precisou de ingreso hospitalario, recibira tres doses de VC-13 e enfermou debido a un 19F.

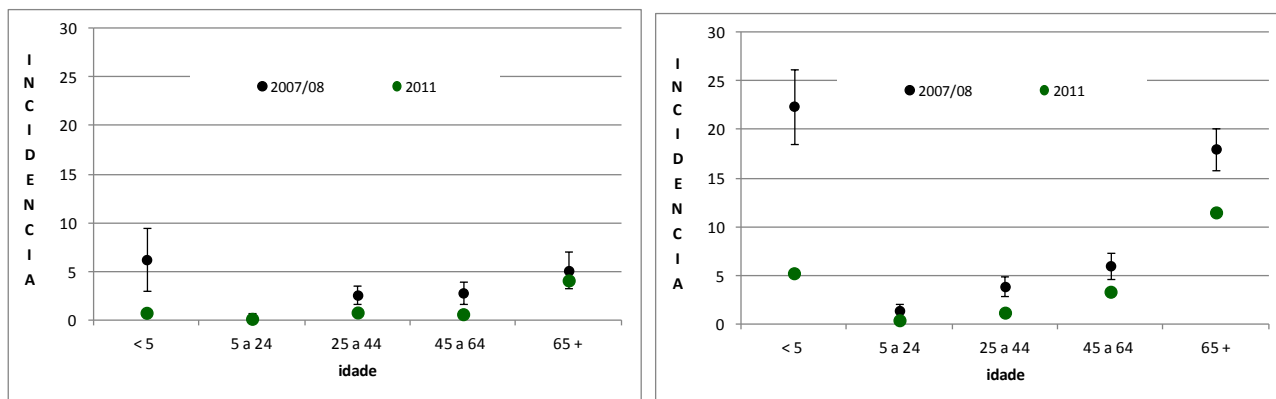
Impacto. Como se adiantou, aquí avalíase só o impacto nos menores de 5 anos. A efectividade global nos menores de 2 anos foi, en 2011, do 80% (IC_{95%}: 75-83%), nos de 2 a 4 anos do 75% (IC_{95%}: 67-80%) e no conxunto dos de menos de 5 anos o 77% (IC_{95%}: 71-82%). Fronte á MXP a efectividade nos menores de 5 anos foi do 68% (IC_{95%}: 45-81%). Segundo a incidencia prevacinal empregada, o número de casos de EPI evitados en 2011 polo efecto combinado da VC-7 e a VC-13 varía dos 28 (IC_{95%}: 26-30) coa incidencia prevacinal de Galicia, aos 65 (IC_{95%}: 62-72) coa de todos os nenos dos EEUU ou aos 54 (IC_{95%}: 50-57) coa dos nenos brancos dos EEUU.

Comentario

En principio, a VC-13 supón dúas melloras a respecto da VC-7: aumenta o número de serotipos fronte aos que vai dirixida, e un destes serotipos é o 19A, que foi o principal implicado no remprazamento parcial de

serotipos na enfermidade que se observou alí onde se vacinou³. Ademais, a pesares da elevada efectividade da VC-7 e de que os serotipos desta vacina forman parte tamén da VC-13, os desta última aínda dan conta dunha importante fracción dos casos de EPI. En concreto, durante 2007/2008 en Galicia foron responsables do 80% dos casos nos de 24 ou menos anos de idade e do 70% no resto da poboación (ver o IE), coa incidencia que consta na táboa 1. A incidencia nos maiores é relevante porque a vacinación infantil coa VC-13 podería influír nela de ter, como a VC-7, un importante efecto indirecto (ver o IE).

Figuras 3 (esq.) e 4 (dta.). Figura 3, incidencia (c/10⁵h) de EPI por serotipos VC-7 e por grupo de idade, en Galicia durante 2007/08 e 2011. Figura 4, incidencia (c/10⁵h) de EPI por serotipos VC-13 NON VC-7 e por grupo de idade, en Galicia durante 2007/08 e 2011.



Ora ben, o uso infantil da VC-13 aprobouse só con datos de inmunoxenicidade e de seguridade, polo que non se realizou ningún ensaio clínico para coñecer a súa eficacia. Por isto, malia a tan elevada fracción da incidencia de EPI debida aos serotipos VC-13, en Galicia a vacinación con VC-13 engadiuse ao calendario de vacinación infantil co carácter de estudo piloto durante dous anos, 2011 e 2012.

Deste xeito, a vacinación tense que acompañar dun sistema que permita medir o seu impacto do mellor xeito posible, polo que houbo que ampliar o sistema de vixilancia da EPI disposto en Galicia para incorporar novos elementos. Entre eles, o máis salientable quizais sexa o serotipado dos pneumococos responsables dos casos de EPI en Galicia, pero ademais recóllense datos sobre a forma clínica e a orixe destes casos e se estudan os posibles fallos vacinais.

Todos estes elementos proporcionan información relevante para a avaliación do impacto da vacinación VC-13, mais esta avaliación está condicionada polas características do sistema de vixilancia que se empregou ata 2010, que se describe polo miúdo no IE, porque del proceden os datos de referencia, ou “prevacinais”, que se empregan na dita avaliación. Este sistema impón unhas restricións á avaliación do impacto que se lembran máis adiante, pero que haxa que depender del é unha consecuencia do uso poboacional da vacinación antipneumocócica en Galicia dende 2000, que tamén se describe polo miúdo no IE.

En efecto, a vacinación infantil coa VC-7 foise expandindo ao longo dos anos que seguiron á súa comercialización en 2001, e este aumento de cobertura traducíuse nun impacto directo (e quizais indirecto) nos vacinados que deu lugar a unha efectividade global sobre o conxunto de EPI que rematou por acadar o 46% (IC95%: 36-55%) nos menores de 5 anos no bienio 2009/2010 (ver o IA). De seu, esta redución da incidencia obriga a levar a incidencia prevacinal a anos antes de 2010, pero a ela habería que engadir o efecto indirecto que de seguro produciu e segue a operar en 2011 e 2012, malia que en Galicia non puidese quedar cuantificado por carecer de datos abondo sobre o serotipo das cepas responsables da EPI.

Por todo isto, en propiedade non se falará de impacto da VC-13 se non de impacto combinado da VC-7 e VC-13, cando se comente o resultado final do estudo piloto, que é a redución da incidencia de EPI en Galicia, con independencia do serotipo que a cause para, deste xeito, contemplar un posible remprazamento de serotipos na enfermidade. Neste senso, o serotipado é imprescindible para confirmar este remprazamento, e vai permitir ademais medir a efectividade asociada aos serotipos VC-13-NON-7, que era descoñecida cando comezou o estudo piloto. Agora xa non e, por exemplo, veñen de publicarse datos de efectividade directa fronte a estes serotipos despois de un ano de vacinación VC-13 en Inglaterra e

Gales (E&W); onde observaron, nos menores de un ano de idade, unha efectividade directa serotipos VC-13-NON-7 do 78% (IC_{95%}: 18-96%) con dúas doses e do 77% (IC_{95%}: 38-98%) con só unha⁴.

Galicia, como quedo dito, non se vai poder medir a efectividade directa fronte a eses serotipos, medirase a efectividade global que, en todo caso, é a de maior interese en saúde pública (ver o IA). Neste senso, a estimación puntual da efectividade global fronte as VC-13-NON-7 acadou nos menores de 2 anos, o 82%, mais nuns IC_{95%} moi amplos, polo que non se incluíu este valor nos resultados, para deste xeito subliñar unha vez máis o carácter provisional deste informe.

Polo demais, foi moi elevada a proporción de cepas enviadas a serotipar, e practicamente todas acompañadas da información sobre a orixe e forma clínica dos casos (que, de todos xeitos, estase a validar). O 92% das mostras procedían de sangue e/ou LCR, e supoñen o 93% dos casos detectados polo sistema tradicional de vixilancia; o resto das mostras, 8%, procedían doutro lugar habitualmente estéril. Estas porcentaxes ilustran unha das limitacións impostas polo sistema de vixilancia anterior á avaliación do impacto do piloto: aínda que como denominador da incidencia emprégase toda a poboación residente en Galicia en cada ano considerado, no numerador considéranse só os casos identificados polos laboratorios de microbioloxía do SIMG. A vixilancia disposta polo estudo piloto permitiu estimar esta infraestimación da incidencia, pero só para 2011. De se manter estable, esta infraestimación non afectaría á da efectividade da VC-13, mais, de se empregar a de Galicia como incidencia de referencia, subestimaría o número de casos evitados (ver o IA).

Este é un dos problemas derivados do sistema de vixilancia anterior, ao que lle hai que xuntar a ausencia de información dos serotipos e da orixe e forma clínica dos casos en anos anteriores a 2007, que condicionarán a avaliación do impacto que se fará ao rematar o piloto. Ora ben, hai unha nova fonte de infraestimación da incidencia derivada de que no numerador da incidencia inclúense só os hospitais do SIMG, os do Sergas e máis Povisa, e non todos os de Galicia, que podería atoparse no contorno do 5% dos casos (ver o IE). En termos da avaliación do impacto, esta nova infraestimación ten o mesmo significado que a comentada con anterioridade, derivada do usar só o illamento en Sangue e LCR.

Para rematar, compre salientar a relevancia que para a medición co impacto segue a ter, pola súa influencia na selección da incidencia de referencia prevacinal, a evolución da práctica de peticións de hemocultivo, e que estes resultados provisionais están en consonancia co que se esperaba: un aumento, a respecto da observada en 2009/10, da efectividade global combinada de VC-7 e VC-13 fronte a EPI debida a calquera serotipo, debida tanto á ampliación de serotipos vacinais como ao aumento de coberturas, que acadaron en 2011 os valores propios das outras vacinas do PGV⁵, como suxire o feito de que se reducise tanto a incidencia de serotipos VC-7 como de VC13-NON-7. Non obstante, estes resultados non serán definitivos ata que remate o estudo piloto.

Bibliografía

¹ DXIXSP: http://www.sergas.es/MostrarContidos_N3_T01.aspx?IdPaxina=62708.

² DXIXSP. Enfermidade pneumocócica: Diferenzas na incidencia da enfermidade invasora. Frecuencia da resistencia ao antimicrobianos. *Boletín Epidemiolóxico de Galicia*; vol. XIII, nº 6.

³ Weinberger DM et al. Serotype replacement in disease after pneumococcal vaccination. *Lancet* 2011; 378: 1962-73.

⁴ Miller E et al. Effectiveness of the new serotypes in the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine* 2011; 29: 9127-31.

⁵ DXIXSP. Cobertura vacinal en Galicia nos nados en 2004/05, aos 4-5 anos; en 2000, aos 9 anos; e en 1992, aos 17 anos. *Boletín Epidemiolóxico de Galicia*; vol. XXIII, nº 4.