

A VACINACIÓN INFANTIL COA VC-13 EN GALICIA: OS CATRO ANOS DE ESTUDO PILOTO.....	páxina 1
A GRIPE EN GALICIA NA TEMPADA 2014/15.....	páxina 15
INGRESOS CON GRIPE CONFIRMADA EN GALICIA NA TEMPADA 2014/15.....	páxina 22

A VACINACIÓN INFANTIL COA VC-13 EN GALICIA: OS CATRO ANOS DE ESTUDO PILOTO

este informe amplía o tempo de seguimento e a avaliación do impacto dun informe previo¹

Introdución. En 2010 aprobouse, para uso infantil fronte a enfermidade pneumocócica invasora (EPI), a vacina antipneumocócica conxugada de 13 valencias (VC-13), que vai especificamente dirixida a EPI debida aos serotipos: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 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. Rematado o estudo piloto avaloiuse o impacto da vacinación infantil con VC-13, tanto sobre os nenos que recibiron a vacina como sobre quen non a recibiu, coñecido como efecto indirecto da vacinación. Aquí preséntase o resultado desta avaliación.

Por outra banda, como se desprende de dous informes publicados nun número anterior do BEG, un adicado á evolución da EPI en Galicia de 1998 a 2010 (en diante IE)² e o outro á avaliación do impacto da vacinación VC-7 (en diante, IA)³, 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), mentres a segunda obriga a empregar unha incidencia “prevacinal” – ou de referencia– diferente segundo o 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.

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.

Os de 5 a 64 anos teñen como incidencia de referencia a do cuatrienio 2005/2008, xa que del se dispón 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, para os de 65 e máis anos de idade inicialmente pensouse empregar como incidencia de referencia a do trienio 1998/2000¹, mais debido a que a calidade dos datos que o sistema de vixilancia proporcionou neses anos é menor que a que proporcionou a partir do ano 2001, e para contemplar o posible impacto da vacinación coa vacina antipneumocócica de polisacáridos sen conxugar de 23 valencias, que dende 2000 teñen indicada os membros dese grupo etáreo, neles decidiuse empregar como período de referencia 2005/08, que ademais ten a vantaxe de coincidir co período empregado no resto de maiores de 4 anos. No anexo do informe previo¹ explícase máis polo miúdo como se elixiu este período.

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	19'8	3'1	2'6	6'0	13'4
	IC _{95%}	16'7	11'7	16'0	2'4	1'6	4'7	11'3
		27'9	23'1	23'6	3'9	3'5	7'3	15'6
NON VC-13	<i>Incidencia</i>	5'3	2'0	3'5	0'9	2'6	3'2	8'4
	IC _{95%}	1'9	0'3	0'9	0'3	1'6	2'0	6'2
		11'2	6'9	6'5	1'7	3'5	4'3	10'5

Nota: No informe previo¹ esta táboa tiña erros nos valores da incidencia para serotipos VC-13 NON VC-7 e NON VC-13 en varios grupos de idade que foron corrixidos para o presente informe.

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, o tamaño da poboación infantil de Galicia e a pequena fracción deles que supoñen os nenos non vacinados (ver despois); nin se estimou tampouco o impacto específico sobre os diferentes serotipos ou conxunto de serotipos, porque de antes de 2011 só hai datos dos serotipos responsables da EPI en Galicia do bienio 2007/08.

Estes últimos 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 ao ano (c/10⁵h-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), dos que si se tratará. Ademais, no Apéndice fica unha táboa que amosa as prevalencias dos serotipos agrupados do mesmo xeito tamén para 2007/08.

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 nos de máis idade foron responsables de aproximadamente un 70% dos casos (ver o IE). Esta fracción tan elevada dos casos de EPI debidos a serotipos VC-13, xunto á inmunoxenicidade da vacina, foron o fundamento da decisión de iniciar a vacinación infantil coa VC-13 co carácter de estudo piloto.

A vacinación infantil fronte á EPI coa VC-13 en Galicia. A VC-13 incorporouse, con carácter de estudo piloto, 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 2010; e, a todo neno nado a partir do 1 de xaneiro de 2010 ofrecéuselle completar a pauta que xa iniciaran con VC-7 ou, se non 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).

O estudo piloto durou ata comezos de 2015, cando a VC-13 se engadiu ao calendario de vacinación infantil de Galicia con carácter definitivo⁴.

A vixilancia da EPI en Galicia durante o estudo piloto. 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), que son 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 nados do 1 de xaneiro de 2010 en diante 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 laboratorios de microbioloxía do SIMG e só os diagnosticados por illamento en sangue ou en LCR.

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 en menores de 5 anos, 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, de tal xeito que o risco de EPI por un serotipo VC-7 (que forma parte da VC-13) que nos anos do estudo piloto experimentou unha persoa que residía en Galicia é menor do que tería experimentado de non acadar a VC-7 a cobertura vacinal que acadou (ver o IE).

O impacto global combinado da VC-7 e VC-13 no conxunto da EPI avalíase tanto como efectividade global como casos evitados durante os bienios 2011/12 e 2013/14. Empréganse períodos de dous anos e non de un por darlle estabilidade ás incidencias dos grupos de idade que as teñen máis baixas; e, pola contra, non se empregan os catro anos do estudo piloto polo carácter progresivo do impacto –debido á evolución do efecto indirecto– mentres non acade o equilibrio (se non hai remprazamento de serotipos na enfermidade).

A efectividade estímase como “1-Risco Relativo” de EPI en cada bienio a respecto do período de referencia prevacinal, e o número de casos evitados calcúlase de forma diferente segundo a idade.

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.

Nos de menos de 2 e nos de 2 a 4 anos de idade, os casos esperados son os que ocorrerían en Galicia en cada bienio de ser a incidencia de EPI como a observada nos nenos brancos dos EEUU mediante cultivo en cadanseu grupo etéreo antes da introdución da VC-7 (ver o IA), e os casos evitados son o resultado de multiplicar os esperados pola efectividade vacinal calculada cos datos de Galicia. Nos outros grupos de idade, os casos esperados son os que ocorrerían en Galicia en cada bienio de ser a incidencia de EPI como a observada en Galicia no período prevacinal, os casos observados os que ocorreron en Galicia en cada bienio, e os casos evitados son o resultado de restar os casos observados dos casos esperados.

Posteriormente, o número de casos evitados corrixiuse para tratar a falta de exhaustividade derivada do sistema de vixilancia da incidencia de EPI que se comentou antes. Como os casos de EPI proceden só dos laboratorios de microbioloxía do SIMG e non de todos os de Galicia e a incidencia calculouse coa poboación de toda Galicia, os casos evitados aumentáronse nun 5%, porque é a fracción de casos de enfermidade meningocócica diagnosticados en Galicia por laboratorios alleos ao SIMG (ver o IE). Esta corrección aplicouse só aos maiores de 4 anos, xa que esta falta de exhaustividade non ten por que afectar ao cálculo da efectividade vacinal que se empregou para estimar o número de casos evitados nos menores de 5 anos.

Estes casos evitados aumentáronse, no bienio 2011/12, noutro 7%, e no 2013/14, no 5%, que son as fraccións dos casos de EPI diagnosticados en lugares habitualmente estériles distintos do sangue e o LCR enviados a serotipar ao laboratorio de microbioloxía do hospital de Ferrol en cadanseu bienio (ver despois). Como no caso anterior, e polo mesmo motivo, esta corrección aplicouse só aos maiores de 4 anos.

Para rematar, o número de casos evitados aumentouse de novo para corrixir a falta de sensibilidade do cultivo, que é o único método de diagnóstico microbiolóxico considerado. Empregáronse tres correccións diferentes: o 10, o 20 e o 30%.

Resultados.

Cobertura vacinal. Ao rematar maio de 2015, e segundo os datos do rexistro do PGV, preto do 100% dos nenos nados de 2010 a 2013 recibiran a primeira dose de VC-13, o 99% a segunda e entre o 92 e o 94% a terceira. Dos nados en 2014, case que o 100% recibiran a primeira dose, o 95% a segunda e o 31% a terceira, mais a cobertura coas dúas últimas doses non se pode dar por pechada porque os nenos que non as recibiron están aínda a tempo de recibilas.

Incidencia de EPI. A táboa 2a amosa a incidencia de EPI en 2011/12 por grupos de idade, xunto ás incidencias de referencia que se empregarán para medir o impacto, e máis xunto ao risco relativo (RR) de vivir en 2011/12 en lugar de facelo no período de referencia, e vese que hai unha redución do risco en todos os grupos de idade, con IC_{95%} que non abranguen o 1 en todos eles agás nos de 65 ou máis anos. En concreto, a incidencia reduciuse (1-RR) o 77% (IC_{95%}: 63-83%) nos de menos de 5 anos, e o 25% (IC_{95%}: 16-33%) no resto da poboación.

Táboa 2a. Incidencia (c/10⁵h-ano) de EPI en Galicia, por grupo de idade, no período de referencia prevacinal (REF) e en 2011/12, xunto ao RR (co seu IC_{95%}) en 2011/12 a respecto do período de referencia. [Datos do sistema tradicional de vixilancia.]

Idade (en anos)	PERÍODO REF	INCIDENCIA		RR	IC _{95%}	
		2011/12	REF			
< 2	2003/04	12'3	55'0	0'22	0'12	0'41
2 a 4	2003/06	6'7	29'3	0'23	0'11	0'49
< de 5 anos	combinada	9'0	39'6	0'23	0'14	0'37
5 a 24	2005/08	1'2	3'8	0'32	0'16	0'62
25 a 44		3'5	8'9	0'39	0'29	0'53
45 a 64		9'4	11'8	0'80	0'64	0'99
65 ou máis anos		23'6	19'4	0'94	0'81	1'10
≥ de 5 anos	2005/08	9'5	12'6	0'75	0'67	0'84

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.

A táboa 2b amosa o mesmo que a 2a pero para o bienio 2013/14. Neste segundo bienio do estudo piloto observouse un novo descenso da incidencia tanto nos de menos de 5 anos (malia o pequeno aumento nos de 2 a 4 a respecto de 2011/12) como nos de 5 e máis. Entre estes últimos é especialmente relevante o descenso observado nos de 65 ou máis anos de idade, do 34% a respecto do período de referencia, case 30 puntos porcentuais por riba do observado no bienio 2011/12; ademais, como no resto de grupos de idade agás no de 5 a 24 anos, agora o IC_{95%} do RR nos de 65 anos e máis xa non abrangue o 1. Polo demais, o aumento da incidencia, a respecto da que fora en 2011/12, nos de 5 a 24 anos pódese atribuír á inestabilidade inherente aos valores tan baixos da incidencia neste grupo etáreo (no conxunto do piloto o descenso neste grupo foi do 52%, cun IC_{95%}: 21-71%).

No conxunto da poboación, os descensos da incidencia son semellantes, tamén nos IC_{95%}, aos valores que nas táboas 2a e 2b se indican para os de 5 ou máis anos de idade.

Táboa 2b. Incidencia (c/10 ⁵ h-ano) de EPI en Galicia, por grupo de idade, no período de referencia prevacinal (REF) e en 2013/14, xunto ao RR (co seu IC _{95%}) en 2013/14 a respecto do período de referencia. [Datos do sistema tradicional de vixilancia.]						
Idade (en anos)	PERÍODO REF	INCIDENCIA		RR	IC _{95%}	
		2013/14	REF			
< 2	2003/04	11'1	55'0	0'20	0'09	0'42
2 a 4	2003/06	8'2	29'3	0'28	0'13	0'56
< de 5 anos	combinada	8'7	39'6	0'23	0'14	0'38
5 a 24	2005/08	2'4	3'8	0'65	0'36	1'13
25 a 44		3'6	8'9	0'40	0'29	0'55
45 a 64		7'9	11'8	0'67	0'53	0'85
65 ou máis anos	2005/08	16'6	19'4	0'66	0'56	0'79
≥ de 5 anos		7'8	12'6	0'62	0'55	0'70

Se en lugar de co período de referencia prevacinal a incidencia de 2011/12 se comparase coa de 2009/10, o bienio inmediatamente anterior ao inicio de piloto, obsérvase un descenso estatisticamente significativo nos de menos de 45 anos de idade, con riscos relativos de 0'42 (IC_{95%}: 0'25-0'70, p=0'0011), 0'33 (IC_{95%}: 0'16-0'64, p=0'0010) e 0'41 (IC_{95%}: 0'30-0'56, p<0'0001) respectivamente nos de menos de 5, nos de 5 a 24 e nos de 25 a 44 anos. Os descensos foron moi febles e non estatisticamente significativos nos de 45 a 64 (RR=0'90; IC_{95%}: 0'71-1'13, p=0'38) e nos de 65 e máis anos (RR=0'96; IC_{95%}: 0'82-1'13, p=0'66). Malia a magnitude do seu descenso, este non foi estatisticamente significativo nos de menos de 2 anos (RR=0'57; IC_{95%}: 0'27-1'21, p=0'20), mentres que si o foi nos de 2 a 4 (RR=0'32; IC_{95%}: 0'15-0'68, p=0'0031).

No bienio 2013/14 observáronse, a respecto de 2009/10, descensos estatisticamente significativos en todos os grupos de idade agás no de 5 a 24 anos. Por magnitude do descenso, o maior observouse nos de menos de 5 anos (RR=0'43; IC_{95%}: 0'24-0'74, p=0'0011), seguido dos de 25 a 44 (RR=0'54; IC_{95%}: 0'39-0'75, p<0'0001), dos de 5 a 24 (RR=0'67; IC_{95%}: 0'37-1'17, p=0'13), dos de 65 e máis (RR=0'68; IC_{95%}: 0'57-0'81, p<0'0001) e dos de 45 a 64 (RR=0'75; IC_{95%}: 0'59-0'96, p=0'02). Tamén foi estatisticamente significativo o descenso nos de 2 a 4 anos (RR=0'39; IC_{95%}: 0'17-0'81, p=0'0059), pero seguiu sen selo nos de menos de 2 anos (RR=0'52; IC_{95%}: 0'21-1'19, p=0'095).

Prevalencia dos serotipos. No bienio 2011/12 enviáronse a serotipar 555 cepas de pneumococo illadas nun lugar habitualmente estéril, unha por caso. Delas, o 93% foron illadas en sangue ou en LCR, e supoñen o 96% dos casos identificados polo sistema tradicional de vixilancia que, como quedou dito, só recolle os casos de EPI diagnosticados neses dous tipos de mostras. No bienio 2013/14, resultado do descenso da incidencia, diminuíu o número de cepas de EPI enviadas a serotipar, 458, das que o 95% foron illadas en sangue o LCR, e que supoñen o 98% dos casos identificados polo sistema tradicional de vixilancia.

Das cepas enviadas a serotipar, só en 13 nos se coñece o serotipo. Ao longo de todo o estudo piloto o serotipo máis frecuente foi o 3 (17% dos casos de EPI), que tamén foi o máis frecuente nos de 45 a 64 (14%) e nos de 65 e máis anos de idade (21%). Séguese en frecuencia o serotipo 7F (10%), que foi o máis frecuente nos de 25 a 44 anos (15%); e o 19A (19%). Con todo, ao comparar o número de illados de cada

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.

serotipo do segundo bienio co do primeiro obsérvase que os illados destes tres serotipos descenderon un 21, un 57 e un 10%, respectivamente, e que o 6C medrou un 41%. Para o resto de serotipos o número de illados (menor de 45) non é elevado abondo como para esperar a estabilidade necesaria para a análise.

A táboa 3 amosa as prevalencias dos distintos serotipos agrupados pola súa relación coas diferentes vacinas antipneumocócicas durante 2011/12 e 2013/14, por grupo de idade para o conxunto de Galicia. Ao comparar estes valores cos de 2007/08 (ver o Apéndice) obsérvase como a prevalencia dos serotipos VC-13, que en 2011/12 xa diminuíra en todos os grupos de idade a respecto de 2007/08, diminuíu aínda máis en 2013/14, tamén en todos os grupos de idade. Obsérvase tamén que este comportamento afectou tanto aos serotipos VC-7, agás no grupo de 5 a 24 anos en 2011/12, como aos serotipos VC-13 NON VC-7, agás no grupo de 45 a 64 anos no primeiro bienio e ao de 25 a 44 nos dous bienios. Como non podía ser doutro xeito, a prevalencia dos serotipos NON VC-13 medrou período a período en todos os grupos de idade.

Táboa 3. Prevalencia (%) de EPI por serotipos agrupados pola súa relación coas diferentes vacinas antipneumocócicas e por grupo de idade, en Galicia nos bienios 2011/12 e 2014/14.

Idade (en anos)	2011/12					2013/14				
	< 5	5 a 24	25 a 44	45 a 64	65 +	< 5	5 a 24	25 a 44	45 a 64	65 +
VC-7	11%	25%	14%	12%	15%	5%	0%	9%	10%	9%
VC-10	32%	67%	38%	33%	25%	16%	45%	36%	20%	16%
VC-13	53%	75%	57%	61%	56%	42%	68%	55%	43%	48%
VP-23	63%	100%	89%	77%	76%	68%	86%	84%	71%	68%
VC13 NON VC-7	42%	50%	43%	49%	41%	37%	68%	45%	33%	39%
NON VC-13	47%	25%	43%	39%	44%	58%	32%	45%	57%	52%

Incidenia específica de serotipo. Coas prevalencias dos distintos serotipos (táboa 3) e coa incidencia identificada polo sistema tradicional de vixilancia (táboa 2) calculouse a incidencia específica por serotipo para cadanseu bienio, que se amosa na táboa 4 cos serotipos agrupados pola súa relación coas diferentes vacinas e por grupo de idade. Estas incidencias pódense comparar coas da táboa 1, referidas a 2007/08, que foron calculadas do mesmo xeito.

Táboa 4. Incidencia (c/10⁵h-ano) por serotipos agrupados pola súa relación coas diferentes vacinas antipneumocócicas e por grupo de idade, en Galicia nos bienios 2011/12 e 2014/14.

Idade (en anos)	2011/12					2013/14				
	< 5	5 a 24	25 a 44	45 a 64	65 +	< 5	5 a 24	25 a 44	45 a 64	65 +
VC-7	0'9	0'3	0'5	1'1	3'5	0'5	0'0	0'3	0'8	1'4
VC-10	2'8	0'8	1'3	3'1	6'0	1'4	1'1	1'3	1'6	2'6
VC-13	4'7	0'9	2'0	5'8	13'1	3'7	1'7	2'0	3'4	8'0
VP-23	5'7	1'2	3'1	7'3	17'9	6'0	2'1	3'0	5'6	11'3
VC13 NON VC-7	3'8	0'6	1'5	4'7	9'6	3'2	1'7	1'6	2'6	6'5
NON VC-13	4'2	0'3	1'5	3'6	10'4	5'1	0'8	1'6	4'5	8'7

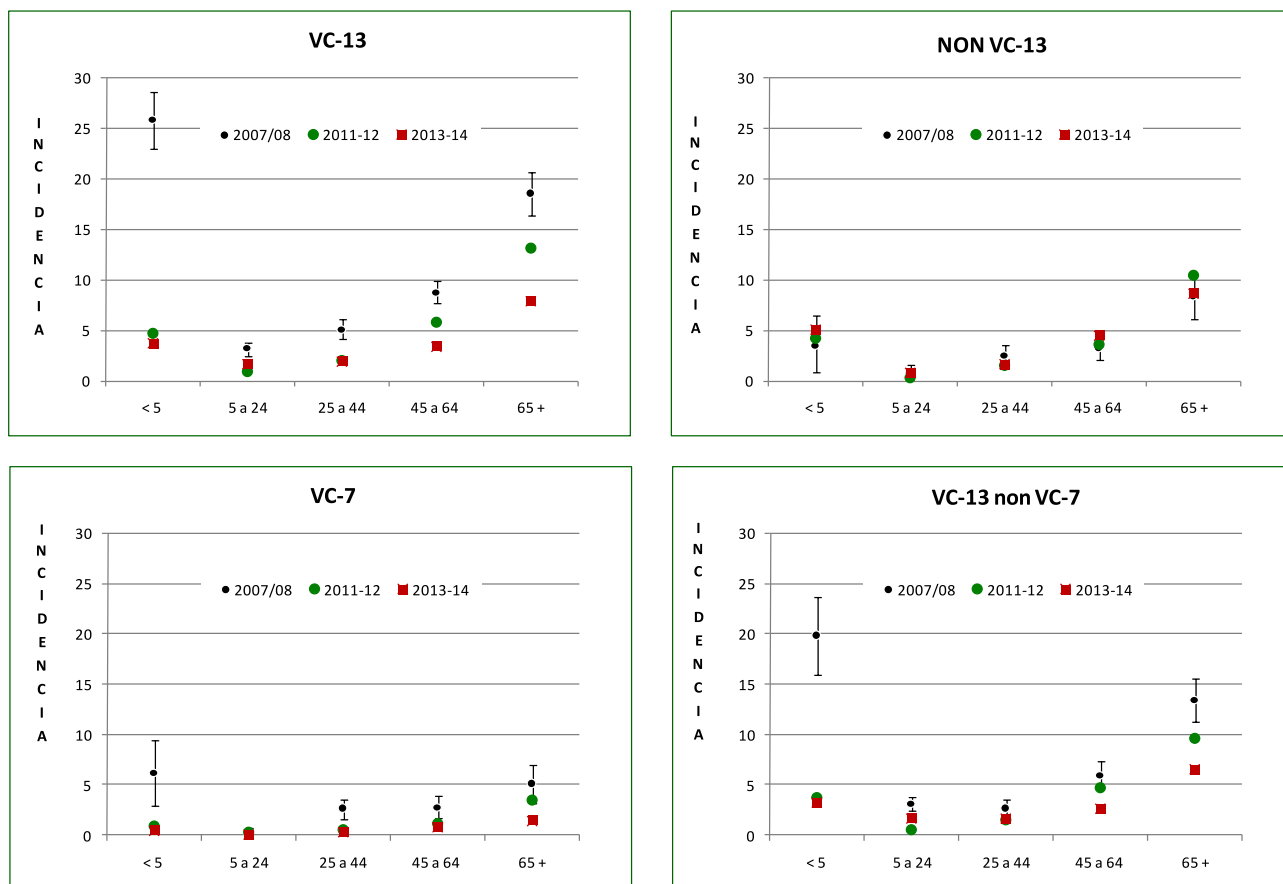
A figura 1 ilustra esta comparación, e nela vese como a respecto de 2007/08 a incidencia por serotipos VC-13 diminuíu de xeito estatisticamente significativo en todos os grupos de idade, e que nos máis novos (os de menos de 45 anos) o descenso produciuse fundamentalmente no bienio 2011/12, mentres nos maiores os descensos foron sucesivos, xa que o descenso observado no primeiro bienio medrou no segundo. Pola contra, a incidencia por serotipos NON VC-13 mantívose estable nos dous bienios nun nivel semellante ao de 2007/08, feito que suxire, en primeiro lugar, que o descenso da incidencia de EPI observada durante o estudo piloto pódese atribuír ao efecto da vacinación, mentres, en segundo lugar, que non hai polo de agora ningún indicio que suxira remprazamento de serotipos na EPI.

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.

Na figura 1 mírase tamén que a respecto de 2007/08 descendeu a incidencia por serotipos VC-7, que este descenso se produciu no primeiro bienio, agás nos de 65 e máis anos de idade (neles o principal descenso produciuse en 2013/14), e que nos de menos de 45 anos a incidencia de EPI por estes serotipos é practicamente nula. A incidencia dos serotipos VC-13 NON VC-7 reproduce o comportamento do conxunto dos serotipos VC-13, cun descenso no primeiro bienio que se estabilizou no segundo, nos de menos de 45 anos de idade, e con descensos sucesivos nos maiores. Ademais, persiste aínda unha incidencia residual por serotipos VC-13 NON VC-7 en todos os grupos de idade, especialmente nos de 65 anos ou máis.

Orixe e forma clínica. Durante o estudo piloto, o 86% das cepas enviadas a serotipar procedían de doentes ingresados, unha porcentaxe que medrou do primeiro ao segundo bienio, xa que pasou do 82 ao 90%. Este aumento, aínda que se observou en todos os grupos de idade, foi maior canto maior era a idade do doente; por exemplo, nos menores de 5 anos medrou 3'6 puntos porcentuais (do 83 ao 87%), e nos de 65 ou máis anos 9'7 (do 82 ao 92%). Estas porcentaxes non varían cando se toman en conta só as cepas illadas en sangue ou LCR, e son semellantes ás que se observaron en Galicia no período 2007/10⁶, 84% para o conxunto de doentes e 90% para os menores de 5 anos.

Figura 1. Incidencia (c/10⁵h-ano) de EPI por grupo de idade, en Galicia durante 2007/08 (co seu IC_{95%}), 2011/12 e 2013/14, debida a serotipos VC-13 (arriba esquerda), a serotipos NON VC-13 (arriba dereita), a serotipos VC-7 (abaixo esquerda) e a serotipos VC-13 NON VC-7 (abaixo dereita).



O cadro clínico predominante foi a pneumonía, que afectou ao 62% de todos os casos, sen que haxa diferenza entre o primeiro (61%) e o segundo bienio (62%), nin tampouco cando as mostras se restrinxen a sangue ou LCR (63%). Nos menores de 5 anos a pneumonía supuxo o 50% dos cadros clínicos, e a partir dos 24 anos varía entre o 67% dos de 25 a 44 e o 60% dos de 65 e máis. Ora ben, estes datos hainos que tomar con cautela porque proceden da enquisa que acompaña ás mostras cando se envían a serotipar, e non foron validados mediante revisión de historias clínicas. En todo caso, non se afastan a penas do que se

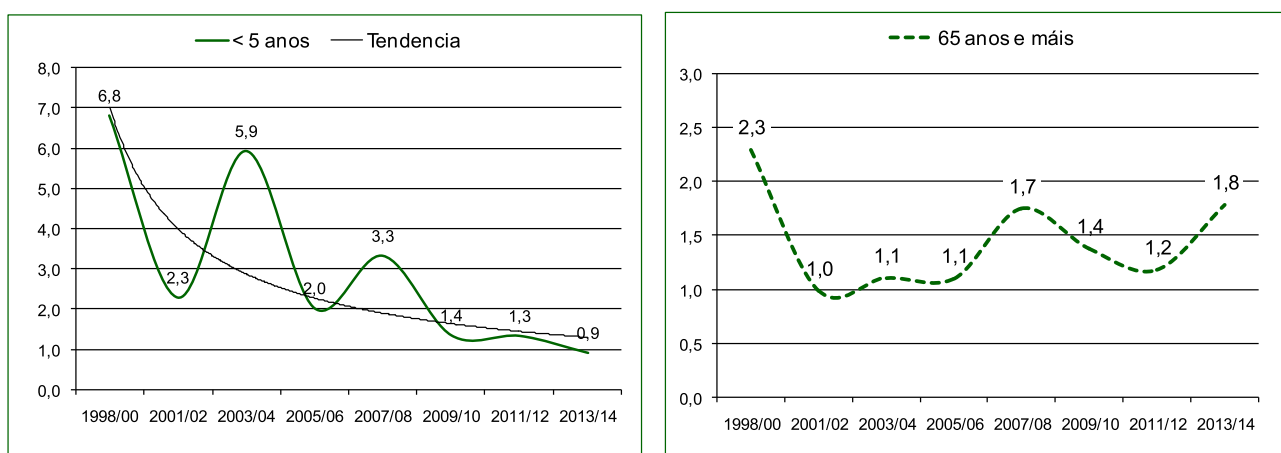
son de declaración obrigatoria urxente ao SAEG todos os casos de enfermidade con:
Febre > 38º C, exantema máculo-papular e : tose ou rinite ou conxuntivite.

observou en Galicia no período 2007/10⁶, mediante revisión da historia clínica: 62% nos menores de 5 anos, 67% nos de 65 e máis e 68% no conxunto de doentes.

Por outra banda, a meninxite é a única forma clínica da que se podería ter información de antes de que se iniciase o estudo piloto, e mesmo de antes do inicio da vacinación antipneumocócica en Galicia, coa campaña de vacinación de 2000 coa VP-23, pero trátase dunha información con dúas limitacións. A primeira, máis importante, afecta á definición de meninxite que hai que empregar: illamento de pneumococo en LCR, polo que non se inclúen os cadros de meninxite pneumocócica nos que, polo motivo que fose, o cultivo de LCR resultou negativo. A segunda afecta só aos primeiros anos, para os que non se pode garantir a exhaustividade no reconto de casos (1998-2000), nin de todos os casos detectados dispense da idade (1998-2001).

Con estas limitacións presentes pódese reconstruír a evolución da incidencia de meninxite en Galicia, cos datos dos laboratorios do SIMG, agrupada en bienios por darlle estabilidade aos datos, como se fai na figura 2, na que se mira que nos menores de 5 anos de idade a incidencia diminuíu considerablemente (un 86% entre 1998/00 e 2013/14), con maior intensidade ao principio (o axuste potencial é relativamente bo, $R^2=0,64$), e que coincide co esperado dada a evolución da cobertura coas vacinas conxugadas e a maior incidencia nos máis cativos (ver o IE).

Figura 2. Incidencia ($c/10^5 h$ -ano) de meninxite pneumocócica en Galicia de 1998/00 a 2013/14, por bienio (agás 1998/00), nos de menos de 5 anos de idade coa tendencia potencial (esquerda) e nos de 65 e máis anos de idade (dereita).



A evolución da incidencia nos de 65 e máis anos non é doada de interpretar, polo comportamento observado no bienio 2013/14, porque ata entón acordaba co esperado pola estrutura da vacinación dos maiores coa VP-23: á campaña de 2000 segue un descenso inicial que se mantén ata que en 2007/08, elévase de novo, coincidindo coa perda da protección inducida pola VP-23 na campaña e a limitada incorporación de vacinados en anos sucesivos¹, para de novo volver a diminuír polo efecto indirecto da VC-7 debido a que por eses anos as coberturas dos rapaces galegos xa eran elevadas (ver o IE), en consonancia co que ocorría coa meninxite nos de menos de 5 anos (figura 12 esquerda). Como quedou dito, o comportamento do último bienio compromete a explicación proposta, malia que non teña unha explicación plausible, agás que se trate dun achado incidental debido ao número reducido de casos, 23.

O número aínda máis reducido de casos que ocorren nos outros grupos de idade danlle unha gran inestabilidade ás súas incidencias, polo que non se analizaron, como tampouco se fixo coa incidencia de meninxite no conxunto da poboación porque está decididamente influída pola incidencia nos de 65 e máis anos de idade; en todo caso, descendeu dos 1,3 $c/10^5 h$ -ano no trienio 1998/00 aos 0,9 no bienio 2013/14.

Fallos vacinais: Ao definir fallo vacinal como o caso de EPI debido a un serotipo VC-13 que ocorre polo menos 15 días despois de que o doente rematase a serie completa de vacinación coa VC-13 de acordo á idade coa que a iniciou, durante o estudo piloto detectáronse 8 fallos vacinais, todos despois de recibir 3

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.

doses: no ano 2011, un, por un 19F illado en sangue; en 2013, catro, todos 19A illados en sangue (3) e no líquido pleural (1); e, en 2014, tres, un por un 14 illado en líquido pleural e dous por un 3 illados en sangue.

Impacto combinado da VC-7 e da VC-13. En 2011/12 a efectividade vacinal global nos menores de 2 anos foi do 78%, nos de 2 a 4 anos do 77% e no conxunto dos de menos de 5 anos do 77% (IC_{95%}: 63-86%); e en 2013/14 foi, respectivamente, do 80%, 72% e do 77% (IC_{95%}: 86-62%). Con estas efectividades e a incidencia prevacinal de referencia (a dos nenos brancos dos EEUU, ver o IA) en cadanseu grupo de idade obtéñense, nos menores de 5 anos, 121 casos evitados en 2011/12 e 115 en 2013/14 (táboa 5).

É maior o número de casos evitados nos de 5 e máis anos de idade, 168 e 263 no primeiro e no segundo bienio, respectivamente, calculados coas incidencias pre e posvacinais observadas en Galicia. Antes da corrección pola falta de exhaustividade serían, pois, 289 casos de EPI evitados en Galicia en 2011/12 e 379 en 2013/14; é dicir, 668 no conxunto do estudo piloto (táboa 5).

Despois de aplicar as correccións debidas á falta de exhaustividade derivadas do sistema de vixilancia, o número de casos evitados durante o estudo piloto polo efecto combinado da vacinación infantil coa VC7 e a VC-13 acada 787, 859 e 931 casos, dependendo de que se asuma unha sensibilidade do cultivo do 91, 83 e 77% (que corresponde a correccións do 10, 20 e 30%), respectivamente. Os casos evitados en cadanseu bienio pódense consultar na táboa 5.

Táboa 5. Incidencia (c/10⁵h-ano) prevacinal; casos esperados, efectividade vacinal (menores de 5 anos) e casos observados (5 e máis anos) en 2011/12 e 2013/14, e os casos evitados neses bienios e durante todo o estudo piloto, por grupo de idade, xunto coas correccións pola falta de exhaustividade (ver o texto), despois de aplicalas secuencialmente.

idade	Incidencia Prevacinal	Casos Esperados		Efectividade Vacinal		Casos Evitados		
		2011/12	2013/14	2011/12	2013/14	2011/12	2013/14	PILOTO
< 2	133'0	119	111	0'78	0'80	93	89	181
2 a 4	27'7	37	37	0'77	0'72	29	27	55
< 5 anos	69'8	156	152	Casos Observados		121	115	237
5 a 24 anos	3'8	35	34	11	22	24	12	36
25 a 44 anos	8'9	148	142	58	55	90	85	175
45 a 64 anos	11'8	177	179	141	120	36	59	95
65+	25'0	316	322	298	214	18	108	126
≥ 5 anos	12'6	676	676	508	411	168	263	431
Sen corrección						289	379	668
Motivo da Corrección					valor	Casos evitados despois da corrección		
Non contar con todos os laboratorios de Galicia					0'05	298	392	690
Non contar con todos os lugares habitualmente estériles					(*)	310	406	716
Por contar con cultivo e non con PCR					0'10	341	446	787
					0'20	372	487	859
					0'30	403	528	931
(*) 0'07 no bienio 2011/12 e 0'05 no 2013/14								

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 vacinou⁷. 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 daban conta dunha importante fracción dos casos de EPI en Galicia antes do inicio do estudo piloto.

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

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.

maiores foi relevante porque xa se prevía que a vacinación infantil coa VC-13 podería influír nela de ter, como a VC-7, un importante efecto indirecto (ver despois). O crucial deste efecto indirecto é o impacto que a vacinación ten na colonización nasofarínxea con serotipos, e xa se comprobou que a VC-13 induce un remprazamento rápido e completo (é dicir, sen que varíe a prevalencia de global de portadores) de serotipos VC-13 NON VC-7, como xa ocorrera cos VC-7, con serotipos NON VC-13⁸⁻¹¹, e que con coberturas elevadas o remprazamento afecta tamén aos non vacinados^{10,11}.

Por outra banda, como o uso infantil da VC-13 se aprobou só con datos de inmunoxenicidade e de seguridade (é dicir, non se realizou ningún ensaio clínico para coñecer a súa eficacia), e 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.

Deste xeito, a vacinación tívose que acompañar dun sistema que permitise 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 estúdanse 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 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% (IC_{95%}: 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, malia que semella que, de habelo, sería de menor intensidade que o inducido por VC-7, porque os datos dispoñibles suxiren que os serotipos VC-13 NON-7 teñen unha presenza en portadores menor da que tiñan os VC-7 e a súa capacidade invasora é moi superior en conxunto á dos serotipos candidatos ao remprazamento¹², unha superioridade que non se veu afectada pola introdución das VC¹¹. Ou, mirado dende outro punto de vista, non se observou ningún serotipo coa prevalencia en portadores, capacidade invasora e propensión á resistencia a antimicrobianos como o 19A, responsable principal do remprazamento na enfermidade despois da VC-7 e engadido á VC-13¹³.

Cando comezou o estudo piloto non se coñecía a efectividade asociada aos serotipos VC-13 NON VC-7, mais agora xa se coñece. No Reino Unido¹⁴, despois de tres anos e medio de iniciada a vacinación, observaron, nos nenos que recibiran tres doses cun esquema 2+1, unha efectividade directa fronte aos serotipos VC-13 NON VC-7 do 79% (IC_{95%}: 25-94%). Nos que recibiran polo menos dúas doses antes dos 12 meses ou unha despois, a efectividade directa fronte aos serotipos VC-7 foi do 90% (IC_{95%}: 34-98%) e fronte aos VC-13 NON VC-7 do 73% (IC_{95%}: 55-84%), pero variou por serotipo entre o 98% fronte o 6A e o 26% fronte o 3, que foi o único no que o valor da efectividade non foi estatisticamente significativo. Do serotipo 5 non houbo casos abondo para medir a efectividade.

Polo demais, como era previsible, en Galicia a vacina foi moi ben aceptada e acadáronse coberturas moi elevadas, pechando deste xeito o oco do 33% de nenos que non recibían a VC-7 en 2009/10 (ver o IE). En consecuencia, en 2011/12 observáronse, a respecto do período prevacinal (e mesmo, de menor

intensidade, a respecto de 2009/10), descenso da incidencia de EPI en todos os grupos de idade, malia que no de 65 e máis anos foi moi feble e non se pode considerar estatisticamente significativo.

En 2013/14 o descenso foi aínda maior, especialmente nos de 65 e máis anos de idade, nos que acadou unha magnitude salientable, o 34%, semellante á observada nos de 45 a 64 anos ou nos de 5 a 24, aínda que nestes últimos este descenso supuxo un retroceso en relación ao que se observara no bienio anterior, feito que se pode imputar á inestabilidade inherente a incidencias tan baixas como as que tradicionalmente se observan neles (no conxunto do estudo piloto o descenso foi estatisticamente significativo, co estimador puntual no 52%). Nos de menos de 5 anos o descenso acadado en 2011/12 mantívose no 77% no bienio seguinte, mentres no conxunto da poboación pasou dun 25 a un 38%.

Estes descenso son relativamente semellantes aos observados en Inglaterra e Gales¹⁵ tres anos despois de iniciada a vacinación coa VC-13, tamén a respecto da época prevacinal (a anterior ao inicio da vacinación coa VC-7): un 75% nos menores de 5 anos e un 40% no de 65 e máis, para un descenso do 56% no conxunto da poboación, superior ao observado en Galicia debido especialmente ao maior descenso observado nos de 45 a 64 anos, do 56%. En todo caso, os de Galicia son descenso superiores aos observados en Dinamarca¹⁶ e menores que os observados en Navarra¹⁷, no terceiro ano e nos tres primeiros anos, respectivamente, de iniciada a vacinación coa VC-13 e a respecto do período prevacinal.

Ademais, como quedou dito, observáronse tamén descenso na incidencia de EPI a respecto do período anterior ao inicio da vacinación coa VC-13 que, aínda que foron de menor magnitude, seguen a ser relevantes. Durante 2013/14, en Galicia observáronse en todos os grupos de idade, dos que o maior ocorreu nos que recibiron a vacina, os de menos de 5 anos de idade (do 57%, aínda que nos de 2 a 4 anos foi do 61%), mentres que no resto de grupos variou entre o 25 e o 46%.

O mesmo observouse noutros lugares nos que, en xeral, os maiores descenso observáronse nos de menos de 5 anos (48% en Inglaterra e Gales¹⁵, 64% nos EEUU¹⁸, 69% en Navarra¹⁷), e os menores nos de 65 e máis (25, 12 e 23%, respectivamente). En Dinamarca os descenso foron menores, entre o 39% nos de menos de 5 anos e o 12% nos de 50 a 64, mentres nos de 5 a 17 mesmo se observou un lixeiro aumento que non foi estatisticamente significativo.

Os descenso observáronse tanto nos serotipos VC-7 como nos VC-13 NON VC-7. Nestes últimos superaron o 90% nos menores de 5 anos en Inglaterra e Gales¹⁵ e mais os EEUU¹⁸, con descenso menores (de entre o 60 e o 70%) a medida que aumenta a idade^{15,18}. En Inglaterra e Gales¹⁵ os descenso foron estatisticamente significativos para todos os serotipos VC-13 NON VC-7 agás o 3 (RR=0'32, IC_{95%}: 0'11-0'94), aínda que polo número reducido dos casos non se puido estudar o comportamento do serotipo 5 (nin do 6C tampouco, malia que descendese en todos os grupo de idade). Nos EEUU¹⁸ observouse algo semellante, con descenso estatisticamente significativos en todos os serotipos agás o 3, que non descendeu, e o 5, que non puido ser estudado polo pequeno número (sobre o 6C os autores din que foron incapaces de identificar redución ningunha).

En Galicia non se pode facer unha análise cuantitativa como a precedente porque non se dispón da distribución dos serotipos no bienio anterior á introdución de VC-13, o 2009/10, mais comparar a incidencia do bienio previo, 2008/09, cos do estudo piloto, como se fai na figura 1, suxire que en Galicia ocorreu algo moi semellante ao que se vén de comentar no que atinxe á incidencia de EPI debida aos serotipos VC13 NON VC-7, aínda que, polo menos durante o estudo piloto, observouse un descenso da debida ao 3.

No que atinxe aos serotipos NON VC-13, na mesma figura 1 obsérvase que en Galicia non se observou ningún cambio significativo entre as incidencias de EPI debida a eles nos bienios 2008/09 e 2013/14, cando pasaran xa dous anos do inicio da vacinación con VC-13, que semella é o período mínimo para inducir un remprazamento de serotipos na enfermidade, polo menos coa experiencia da vacinación con VC-7¹⁹.

Ora ben, a estabilidade que se observou en Galicia durante o estudo piloto cos serotipos NON VC-13 non se observou noutros lugares, como Inglaterra e Gales¹⁵, onde ocorreron aumentos estatisticamente significativos destes serotipos en diferentes grupos de idade, tanto a respecto da época prevacinal (que no conxunto da poboación supuxeron un aumento do 28%, IC_{95%}: 20-40%), como da inmediatamente anterior á VC-13 (25%; IC_{95%}: 17-35%); ou nos EEUU¹⁸, onde, con esta última como referente, se obseervou un

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.

aumento estatisticamente significativo de incidencia debida aos NON VC-13 nos de 50 a 60 anos (26%, IC_{95%}: 13-44%); mais pola relativamente baixa incidencia á que están asociados os NON VC-13, estes aumentos non tiveron gran relevancia no descenso da incidencia global da EPI^{15,18}. Por outra banda, en ningún destes dous lugares os aumentos da EPI debida a NON VC-13 se asociou a ningún serotipo en concreto.

En resumo, estes comportamentos suxiren o efecto directo da VC-13 nos máis cativos e, en todos, o efecto indirecto combinado de VC-7 e VC-13, que corrobora o da incidencia serotipo específica: a respecto de 2007/08 descendeu a incidencia de EPI debida a serotipos VC-13 e, polo menos en Galicia, permaneceu estable a debida a serotipos NON-VC-13. Ademais, en todos os grupos etáreos, e de xeito estatisticamente significativo nos de menos de 5 anos, diminuíu a incidencia de EPI debida a serotipos VC-7 e a debida a serotipos VC-13 NON-7.

No que atinxe á orixe dos casos o máis salientable é que a porcentaxe de casos que precisaron ingreso observada durante o estudo piloto é semellante abondo á observada antes da vacinación VC13 en Galicia⁶, como para non comprometer a comparabilidade entre períodos. Da presenza relativa da pneumonía pódese dicir algo semellante, mentres que da evolución da meninxite pneumocócica, coas limitacións que se indicaron, compre salientar o considerable descenso que experimentou a súa incidencia nos de menos de 5 anos de idade, e o inesperado valor que acadou en 2013/14 nos de 65 e máis, despois dunha década na que a incidencia se comportou como se esperaba polo estrutura e dinámica da vacinación antipneumocócica en Galicia.

En Navarra¹⁷, no trienio inmediatamente posterior á introdución da VC-13, observouse unha incidencia de meninxite inesperadamente elevada nos de 65 e máis anos de idade que, a diferenza do que ocorreu en Galicia, mesmo superou á observada antes do inicio da vacinación coa VC-7, mais este aumento non é estatisticamente significativo, polo que, dada a magnitude da incidencia, polo de agora os de Navarra e Galicia pódense considerar como achados incidentais. (Nos EEUU¹⁸ observouse, nos de menos de 18 anos de idade, un aumento da presenza de meninxite no conxunto de formas clínicas a respecto da que tivera no período anterior á VC-13, xa que pasou dun 9 a un 13%, mais este achado ten unha interpretación diferente das anteriores, que fan referencia ao comportamento da incidencia.)

Polo demais, que existan fallos vacinais é algo esperado, dado que a efectividade directa, que é a que mellor aproxima os resultados dun ensaio clínico, co esquema vacinal empregado en Galicia, aínda que é moi boa, non é perfecta¹⁴, como xa se comentou antes.

Para rematar, compre salientar que as cepas que se enviaron a serotipar, practicamente todas coa información sobre a orixe e forma clínica dos casos, supoñen o 96% dos casos detectados en 2011/12 polo sistema tradicional de vixilancia, e o 98% dos detectados en 2013/14; é dicir, os diagnosticados en sangue ou LCR, que supuxeron o 93% e o 95%, respectivamente, das cepas enviadas a serotipar.

Estas porcentaxes ilustran unha das limitacións impostas polo sistema de vixilancia anterior á avaliación do impacto do piloto: só considera as mostras de sangue e LCR. A vixilancia disposta polo estudo piloto permitiu coñecer o alcance da infraestimación da incidencia que supón esta limitación, 7 e 5%, para 2011/12 e 2013/14, respectivamente. 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). Por iso, ao calcular o número de casos evitados (que precisa dun sistema de detección de casos exhaustivo –ver o IA), os obtidos cos datos do sistema de vixilancia corríronse por un factor equivalente á dita infraestimación, que é semellante á que se observou na Comunidade Autónoma de Madrid²⁰⁻²² de 2009 a 2011: 6% (IC_{95%}: 4'8-7'3 [cálculo propio asumindo mostraxe aleatoria simple só cos casos por cultivo]).

Esta corrección non se aplicou aos menores de 5 anos porque neles se empregou unha incidencia prevacinal, a dos nenos brancos dos EEUU mediante cultivo, para corrixir outra falta de exhaustividade, derivada neste caso da practica de petición de hemocultivo (ver o IA). Non se procedeu do mesmo xeito para os de máis de 4 anos, malia que neles podería haber certo grao de falta de exhaustividade, porque non

hai datos bibliográficos que documenten o seu impacto na incidencia percibida de EPI, como ocorre nos nenos²³.

No cálculo do número de casos evitados, aos menores de 5 anos non se lles aplicou tampouco (e pola mesma razón) unha segunda corrección imposta polas limitacións do sistema de vixilancia: no numerador da incidencia inclúense só os laboratorios de microbioloxía do SIMG (é dicir os do Sergas e máis Povisa), e non todos os de Galicia, mentres que no denominador inclúese toda a poboación de Galicia (IGE). A corrección empregada, o 5%, provén da notificación de enfermidade meningocócica, que se diagnostica en sangue e LCR. O feito de que, en media, os casos sexan máis graves que os de EPI fai pensar que, de ter algunha relevancia esta diferenza, a corrección tería que ser máis elevada que a que se empregou.

A última corrección que se fixo no cálculo do número de casos evitados ten que ver co uso exclusivo do cultivo como método para diagnosticar EPI, debido a súa baixa sensibilidade, e, como se argumenta no comentario do informe previo¹ con datos bibliográficos, os valores empregados no cálculo de casos evitados para corrixir pola deficiente sensibilidade do cultivo son decididamente conservadores.

Deste xeito, os 400 casos evitados no bienio 2011/12 e os 530 evitados no bienio 2013/14, para un total de 930 durante todo o estudo piloto, probablemente sexan unha subestimación importante do verdadeiro número de casos de EPI evitados.

APÉNDICE

Prevalencia, co seu IC _{95%} , dos serotipos responsables da EPI 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	Prevalencia	0'10	0'32	0'21	0'03	0'33	0'23	0'19
	IC _{95%}	0'02	0'13	0'10	0'00	0'21	0'14	0'12
		0'27	0'51	0'32	0'18	0'46	0'33	0'26
VC-10	Prevalencia	0'28	0'71	0'49	0'69	0'57	0'47	0'30
	IC _{95%}	0'10	0'53	0'35	0'50	0'43	0'34	0'22
		0'46	0'90	0'63	0'88	0'70	0'58	0'37
VC-13	Prevalencia	0'83	0'93	0'88	0'79	0'67	0'73	0'69
	IC _{95%}	0'64	0'76	0'78	0'60	0'54	0'64	0'61
		0'94	0'99	0'97	0'92	0'79	0'83	0'77
VP-23	Prevalencia	0'83	0'86	0'84	0'86	0'83	0'78	0'70
	IC _{95%}	0'64	0'67	0'74	0'68	0'73	0'68	0'63
		0'94	0'96	0'96	0'96	0'94	0'87	0'78
VC-13 NON VC-7	Prevalencia	0'72	0'61	0'67	0'76	0'33	0'50	0'50
	IC _{95%}	0'54	0'41	0'54	0'59	0'21	0'39	0'42
		0'90	0'81	0'80	0'93	0'46	0'61	0'58
NON VC-13	Prevalencia	0'17	0'07	0'12	0'21	0'33	0'27	0'31
	IC _{95%}	0'06	0'01	0'03	0'08	0'21	0'17	0'23
		0'36	0'24	0'22	0'40	0'46	0'36	0'39

Bibliografía

- ¹ DXIXSP. A vacinación infantil coa VC-13 en Galicia: dous anos de estudo piloto. *Boletín Epidemiolóxico de Galicia* 2013; vol. XXV, nº 3.
- ² DXIXSP. Enfermidade pneumocócica invasora en Galicia: 1998-2010. *Boletín Epidemiolóxico de Galicia* 2012; vol. XIV, nº 3.
- ³ DXIXSP. Impacto da vacinación antipneumocócica conxugada en Galicia nos de menos de 5 anos de idade. *Boletín Epidemiolóxico de Galicia* 2012; vol. XIV, nº 3.
- ⁴ DXIXSP. Novo calendario de vacinación infantil. *Venres Epidemiolóxico* 2015; vol. 4, nº 8.
- ⁵ DXIXSP. Enfermidade pneumocócica: Diferenzas na incidencia da enfermidade invasora. Frecuencia da resistencia ao antimicrobianos. *Boletín Epidemiolóxico de Galicia* 2001; vol. XIII, nº 6.
- ⁶ DXIXSP. Enfermidade pneumocócica invasora en Galicia: orixe e forma clínica dos casos no período 2007/10. *Boletín Epidemiolóxico de Galicia* 2012; vol. X XIV, nº 2.
- ⁷ Weinberger DM et al. Serotype replacement in disease after pneumococcal vaccination. *Lancet* 2011; 378: 1962-73.
- ⁸ Dagan R et al. Comparative Immunogenicity and Efficacy of 13-Valent and 7-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccines in Reducing Nasopharyngeal Colonization: A Randomized Double-Blind Trial. *Clin Infect Dis* 2013; 57: 952–62.
- ⁹ Dunais B et al. Impact of the 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine on Nasopharyngeal Carriage of Streptococcus pneumoniae Among Children Attending Group Daycare in Southeastern France. *Pediatr Infect Dis J* 2015; 34:286–8.
- ¹⁰ Loughlin Am et al. Direct and Indirect Effects of PCV13 on Nasopharyngeal Carriage of PCV13 Unique Pneumococcal Serotypes in Massachusetts' Children. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33: 504–10.
- ¹¹ van Hoek AJ et al. Pneumococcal carriage in children and adults two years after introduction of the thirteen valent pneumococcal conjugate vaccine in England. *Vaccine* 2014; 32: 4349-55.
- ¹² Flasche S et al. Effect of pneumococcal conjugate vaccination on serotype-specific carriage and invasive disease in England: A cross-sectional study. *PLoS Med* 2011; 8(4): e1001017.
- ¹³ O'Brien KL. PCV13 impact evaluations: The obvious and the unpredicted. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32: 264-5.
- ¹⁴ Andrews NJ et al. Serotype-specific effectiveness and correlates of protection for the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: a postlicensure indirect cohort study. *Lancet Infect Dis* 2014; 14: 839–46.
- ¹⁵ Waitt PA et al. Effect of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in England and Wales 4 years after its introduction: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2015; 15: 535–4.
- ¹⁶ Harboe ZB et al. Impact of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccination in Invasive Pneumococcal Disease Incidence and Mortality. *Clin Infect Dis* 2014; 59:1066–73.
- ¹⁷ Guevara M et al. Reduced incidence of invasive pneumococcal disease after introduction of the 13-valent conjugate vaccine in Navarre, Spain, 2001-2013. *Vaccine* 2014; 32:2553–62.
- ¹⁸ Moore M et al. Effect of use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children on invasive pneumococcal disease in children and adults in the USA: analysis of multisite, population-based surveillance. *Lancet Infect Dis* 2015; 15: 301–09.
- ¹⁹ Feikin DR et al. Serotype-Specific Changes in Invasive Pneumococcal Disease after Pneumococcal Conjugate Vaccine Introduction: A Pooled Analysis of Multiple Surveillance Sites. *PLoS Med* 2013; 10: e1001517
- ²⁰ Servicio de epidemiología. Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid, 2009. *Boletín Epidemiolóxico de la Comunidad de Madrid* 2010; vol. 16, nº 7.
- ²¹ Servicio de epidemiología. Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid, 2010. *Boletín Epidemiolóxico de la Comunidad de Madrid* 2011; vol. 17, nº 5.
- ²² Servicio de epidemiología. Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid, EDO 2011. *Boletín Epidemiolóxico de la Comunidad de Madrid* 2012; vol. 18, nº 4.
- ²³ DXIXSP. A incidencia da EPI en Galicia a finais da década de 1990 : un punto de vista heurístico. [\[ligazón\]](#)