



**Máster Universitario en Salud Pública.**

**Trabajo de fin de Máster. 2014-2015**

**Resultados e impacto previsibles de la  
introducción de la vacunación sistemática frente  
a neumococo en el calendario vacunal infantil de  
Aragón.**

**Autor: Javier Naval Morelli**

**Director: Dr. Carlos Aibar Remón**



**Facultad de Medicina  
Universidad Zaragoza**

---





**Facultad de Medicina  
Universidad Zaragoza**

**Anexo 6**

**FICHA DE PRESENTACION DE TRABAJO FIN DE MASTER**

**MASTER OFICIAL UNIVERSITARIO EN SALUD PUBLICA.**

CURSO: 2014-2015

**ALUMNO:**

- Nombre y Apellidos: Javier Naval Morelli
- DNI: 73010995W
- Domicilio: C/ Santa Teresa de Jesús, nº 29-35, Esc 1ª, 3º A
- Teléfono: 685054432
- Correo electrónico: navaletti@hotmail.com
- Firma:

**FECHA DE PRESENTACIÓN: 17/09/2015**

**TÍTULO DEL TRABAJO FIN DE MASTER:**

**Resultados e impacto previsibles de la introducción de la vacunación sistemática frente a neumococo en el calendario vacunal infantil de Aragón.**

**DIRECTOR**

Nombre y Apellidos: Dr. Carlos Aibar Remón.

Firma:



## **RESUMEN:**

El neumococo (*Streptococcus pneumoniae*) es una bacteria responsable de unos 14,5 millones de infecciones graves (neumonías, meningitis, etc.) en el mundo al año. Uno de los mayores problemas a la hora de tratar las infecciones neumocócicas son las elevadas tasas de resistencias a los antibióticos que presentan. Las nuevas vacunas conjugadas disponibles en la actualidad son capaces de reducir las tasas de enfermedad entre un 60 y un 90%. En España, en el año 2015, se ha introducido la vacuna conjugada trecevalente en el calendario de vacunación infantil. En Aragón hay unos 1.000 enfermos hospitalizados al año por infecciones por neumococo, de los cuales unos 100 son niños. Dichas infecciones tienen unas características epidemiológicas similares a las descritas en otras áreas geográficas. Con los datos disponibles, no se puede afirmar aún que la introducción de la vacuna pueda suponer un ahorro económico inmediato. Sin embargo, los resultados obtenidos en otros países permiten suponer que tendrá una repercusión positiva en la salud de la población de la comunidad aragonesa.

**Palabras clave:** Neumococo, vacuna, salud comunitaria.

## **ABSTRACT:**

Pneumococcus (*Streptococcus pneumoniae*) is a bacterium responsible for about 14.5 million acute infections worldwide annually ( pneumonia , meningitis, etc.). One of the greatest problems in treating pneumococcal infections are high rates of resistance to antibiotics. The new conjugate vaccines are able to reduce disease rates between 60 and 90%. In Spain, in 2015, it has been introduced the 13-valent conjugate vaccine in childhood immunization schedule. In Aragon there are about 1,000 hospitalized by pneumococcal infection each year, being about 100 children. These infections have epidemiological characteristics similar to those described in other geographical areas. We cannot still affirm with the present data that the introduction of the vaccine may result in immediate savings. However, from the results obtained in other countries we can hypothesize that it will have a positive impact on population health of the Aragón Community.

**Key words:** Pneumococcus, vaccine, community health.



# **ÍNDICE**

|                                       |              |
|---------------------------------------|--------------|
| <b>1. Introducción</b>                | <b>7-20</b>  |
| <b>a. Infección neumocócica.</b>      | <b>8-11</b>  |
| <b>b. Vacunación antineumocócica.</b> | <b>12-16</b> |
| <b>c. El neumococo en España.</b>     | <b>17-20</b> |
| <b>2. Justificación y objetivos</b>   | <b>21</b>    |
| <b>3. Metodología</b>                 | <b>23-28</b> |
| <b>4. Resultados</b>                  | <b>29-48</b> |
| <b>a. Datos del CMBD</b>              | <b>29-41</b> |
| <b>b. Datos microbiológicos.</b>      | <b>42-45</b> |
| <b>c. Datos del sistema de EDO</b>    | <b>46</b>    |
| <b>d. Datos de vacunación.</b>        | <b>47-48</b> |
| <b>5. Discusión</b>                   | <b>49-56</b> |
| <b>6. Conclusiones</b>                | <b>57</b>    |
| <b>7. Bibliografía</b>                | <b>59-67</b> |







Máster Oficial Universitario en Salud Pública 2014-2015

Trabajo de fin de Máster.

**Resultados e impacto previsibles de la introducción de la vacunación sistemática frente a neumococo en el calendario vacunal infantil de Aragón**

## INTRODUCCIÓN

*“A excepción del agua limpia, ningún otro factor, ni siquiera los antibióticos, ha ejercido un efecto tan importante en la reducción de la mortalidad” (1) Dr. S. Plotkin*

La primera referencia histórica que existe sobre la neumonía nos remonta a la XVIII dinastía faraónica. En 1935 se encontró la momia del cantante Harnosé que se hallaba completamente hepatizada por una neumonía en el lóbulo inferior del pulmón derecho (2). Sin embargo, hasta 1875 no se tuvieron noticias de los agentes causales de la neumonía. Ese año, el alemán Theodor Klebs observó diplococos encapsulados en los esputos de los enfermos de neumonía y en el año 1881 el equipo del francés Louis Pasteur consiguió aislar e identificar por primera vez el *Streptococcus pneumoniae* de la saliva de un niño afectado por la rabia. En 1941 ya se habían descrito más de 80 serotipos distintos de neumococo (3,4).

## INFECCIÓN NEUMOCÓCICA

*Streptococcus pneumoniae*, comúnmente conocido como neumococo, es una bacteria Gram positiva que puede producir múltiples infecciones. Es la primera causa de neumonía bacteriana y además puede producir otros tipo de infecciones como otitis media aguda (OMA), sinusitis, bronquitis, meningitis y sepsis. A los 3 años, más del 29% de los niños han tenido uno o más episodios de OMA por *S. pneumoniae*, lo que supone unos 24 millones de visitas médicas al año en EE.UU. Hay más de 90 serotipos descritos. Los 10 serotipos mas comunes se estima que son los causantes del 62% de los casos de la enfermedad neumocócica invasiva (ENI) a nivel mundial. Los diez serotipos más frecuentes en los niños menores de cinco años son, en orden de frecuencia: 19A, 1, 7F, 14, 3, 6B, 19F, 22F, 12F y 5 (4-7).

Epidemiología de algunos serotipos:

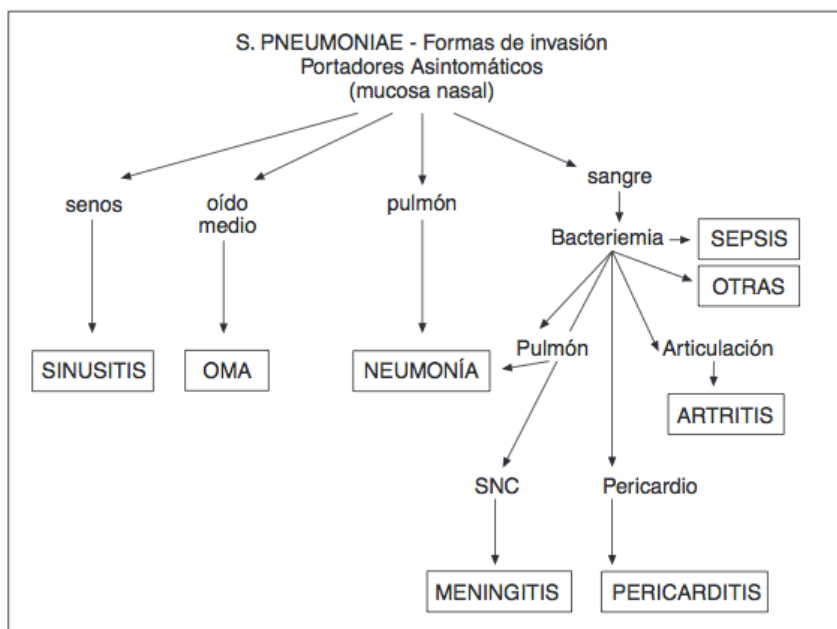
- 19A: Colonizador nasofaríngeo muy eficiente. En la actualidad, el más multirresistente a los antibióticos (a más de tres familias distintas). Es el serotipo que con más frecuencia produce meningitis, mastoiditis y bacteriemia oculta. Su resistencia a los antibióticos le permite ser uno de los serotipos más frecuentes en la actualidad.
- 1: Propenso a causar empiemas y neumonías bacterianas, este serotipo también es susceptible de crear resistencias.
- 7F: Con gran capacidad invasora y una letalidad elevada. Más frecuente en adultos que en niños. Sensible a penicilinas.
- 3: Produce infecciones muy graves y se asocia a mayor morbilidad y mortalidad de otros serotipos. El 80% de las

neumonías causadas por este serotipo son neumonías necrotizantes. Casi siempre sensible a penicilinas.

- 5: Causa brotes de duración variable, su incidencia es muy variable de unas regiones a otras (8).

Ya desde los primeros estudios epidemiológicos realizados sobre el neumococo, se observó que la neumonía era más prevalente en niños, que en la población adulta y que además en los pacientes con neumonía se encontraba el neumococo en sus exudados nasofaríngeos (9).

Toda infección neumocócica se inicia con una colonización nasofaríngea (Figura 1) asintomática de mayor o menor duración. La edad en que más frecuentemente se demuestra la presencia de neumococo en la nasofaringe y su transmisibilidad va del mes de vida a los cinco años y se corresponde precisamente con la de mayor incidencia de la enfermedad neumocócica (10).



**Figura 1:** Infección neumocócica: Formas clínicas (5).

Las personas con mayor riesgo de enfermar son los niños (especialmente los menores de 5 años) y los mayores de 50 años. Las infecciones por *S. pneumoniae* son la primera causa de muerte por enfermedades inmunoprevenibles en los niños menores de 5 años en todo el mundo. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el neumococo provoca más de 14,5 millones de episodios de enfermedad neumocócica grave, causando cada año en el mundo unas 1,6 millones de muertes (de ellas entre 700.000 y un millón corresponderían a niños menores de cinco años), así como elevadas tasas de discapacidad relacionada con la meningitis (retraso mental, convulsiones y sordera, entre otras) en los niños supervivientes (11,12).

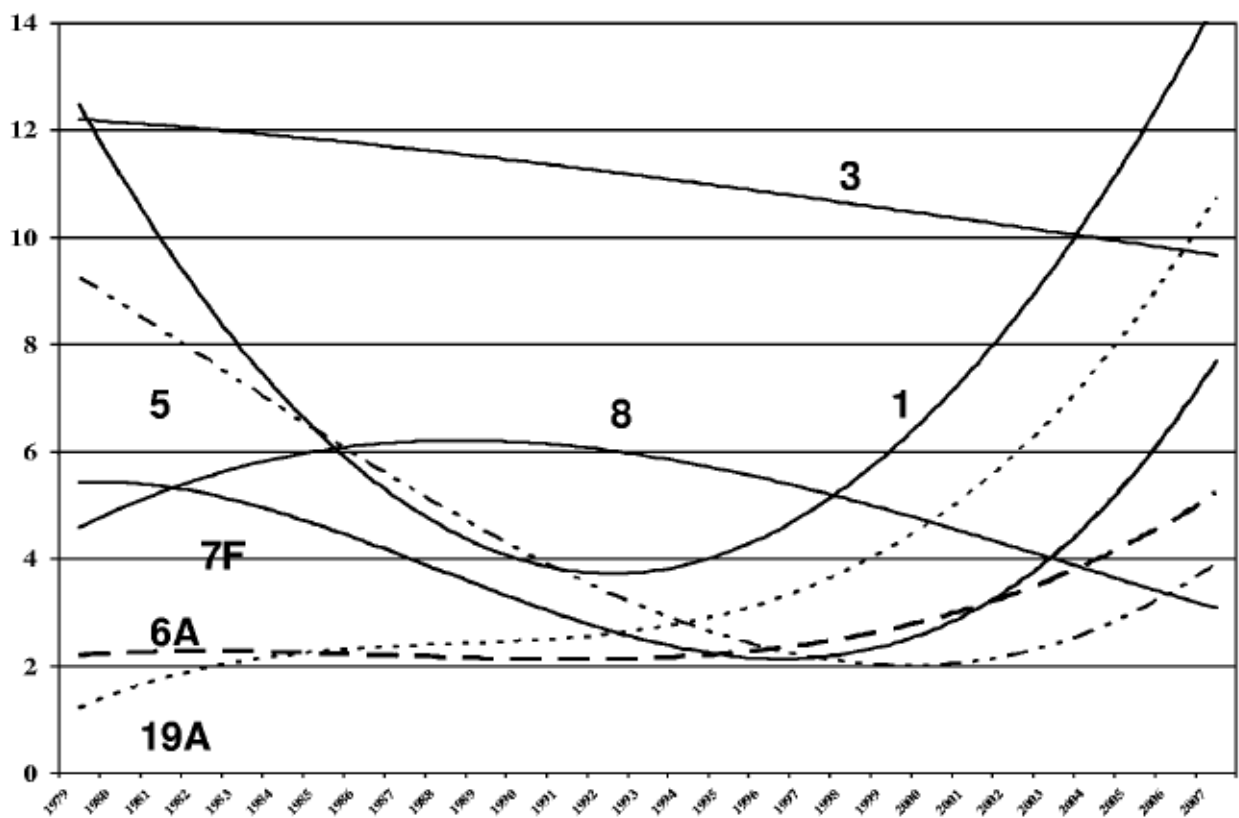
Antes del descubrimiento de los antibióticos, el método por excelencia para tratar las neumonías eran las sangrías, en alguna ocasión asociadas a medicamentos utilizados de manera empírica. Fue a finales de los años 30 del siglo XX cuando se empezaron a utilizar fármacos anti-infecciosos como las sulfamidas para tratar las ENI (enfermedades neumocócicas invasivas).

**Tabla 1.** Tratamiento quimioterápico de infecciones causadas por neumococos en enfermos menores de 12 años en 1950 (3).

| Medicina   | Enfermos | Fallecidos | % letal |
|------------|----------|------------|---------|
| Sulfamidas | 1.250    | 146        | 11,6    |
| Penicilina | 686      | 36         | 5,2     |
| Aureomicin | 131      | 2          | 1,5     |

Ya en los primeros años del uso de los antibióticos se observó el desarrollo de resistencias a los mismos por parte del neumococo. En la

actualidad, esto se ha convertido en un problema muy importante a la hora de tratar patologías resistentes, ya que pueden complicar el tratamiento, aumentar la duración de la estancia en el hospital y la mortalidad . En un reciente estudio en nuestro país se observó una resistencia a la penicilina por parte del neumococo del 28% (cifra que se incrementa hasta el 54% en serotipos vacunales) y de un 45,8% a la eritromicina. Desde finales de los años 90 serotipos multiresistentes como el 1, 5, 6A, 7F, y 19A han aumentado significativamente como se puede observar en la Figura 2 (3,13,14).



**Figura 2:** Evolución de los distintos serotipos de *S. pneumoniae* (1979-2007) (13).

## VACUNACIÓN ANTINEUMOCOCICA: EFICACIA Y SEGURIDAD

La historia de la profilaxis activa antineumocócica se inicia con Wright en 1911. En la primera mitad del siglo XX se probaron distintas vacunas antineumocócicas, principalmente en mineros africanos (3,15).

La primera vacuna aprobada en Estados Unidos y utilizada a gran escala frente al neumococo data de 1977 (16). Esta vacuna consistía en los polisacáridos capsulares de los 14 serotipos neumocócicos detectados con mayor frecuencia y se probó en mineros de oro en Sudáfrica. En 1983 se desarrolló una segunda vacuna polisacárida que cubría 23 serotipos. Esta es la vacuna más utilizada en la actualidad para la vacunación frente al neumococo en adultos. Se estima que estos 23 serotipos cubren en torno al 90% de las enfermedades causadas por neumococos. El uso de las vacunas polisacáridas se limita a las personas adultas, ya que no genera inmunidad de manera uniforme en niños menores de dos años de edad (16-18).

Hay que esperar hasta el cambio de siglo para encontrarnos con un avance significativo en cuanto a la vacunación infantil contra el neumococo se refiere. En febrero del año 2000, la FDA (Food and Drug Administration) autorizó el uso de la primera vacuna conjugada heptavalente, VNC7v (Prevenar® 7), que es eficaz contra con los serotipos: 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F y apta para su uso a cualquier edad.

Las vacunas conjugadas unen un polisacárido capsular a una proteína transportadora, consiguiendo con ello cambiar una inmunidad timo-independiente a timo-dependiente. La respuesta timo-dependiente mejora la inmunidad en niños menores de 18 meses, siendo eficaz ya a partir de los 2

meses de edad. Además se consigue una memoria inmunológica que consiste en que la aplicación de dosis repetidas de vacuna aumentan el nivel de anticuerpos, que permanecerá alto durante años. En el caso de la vacuna antineumocócica utiliza la conjugación de diferentes proteínas unidas a un polisacárido de toxina diftérica mutante llamado CRM197 (19-22).

Desde el año 2007 la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda la vacunación infantil contra el neumococo de manera generalizada con la vacuna conjugada (12).

El grupo de vacunas conjugadas o de segunda generación se amplió con la 10-valente (Synflorix, GSK), autorizada en marzo de 2009, y sobre todo, con la 13-valente (Prevenar® 13, Wyeth), con los serotipos añadidos 1, 3, 5, 6A, 7F y 19A y que sustituye oficialmente a la Prevenar® 7 desde el año 2010. Ambas vacunas cumplen los parámetros indirectos de protección frente a la enfermedad neumocócica invasora definidos por la OMS (23,24).

La vacuna PCV13, es la que se va a introducir en el calendario vacunal infantil en España a lo largo de este año y el siguiente (2015-2016). Es una vacuna que permite administrarse simultáneamente con otras vacunas del calendario sin interferencias entre ellas.(25)

Diferentes estudios han puesto de manifiesto la eficacia de la PCV13 para la prevención de distintas patologías causadas por neumococos. Entre ellas destacamos las siguientes:

- Neumonía: eficacia media del 81% (26).

- Otitis media aguda: La eficacia media de la vacuna para prevenir la otitis media aguda es de un 57% (27).
- Meningitis por neumococos: La eficacia media en la prevención de la meningitis es de un 81% (26).
- Septicemia por neumococos: En el caso de la septicemia y otras enfermedades invasivas diferentes a neumonía y meningitis, la eficacia media de la vacuna es también de un 81% (26).

En un estudio reciente sobre el efecto de dicha vacuna realizado en Estados Unidos se estima que se han evitado más de 30.000 casos de ENI (enfermedad neumocócica invasiva) y 3.000 muertes en los primeros 3 años después la introducción de la PCV13. Con el uso sistemático de esta vacuna en la población infantil disminuyen además los casos de ENI para cualquier grupo de edad. Se puede intuir, además, un cierto efecto indirecto, la inmunidad de grupo, que depende de la cobertura vacunal global y que también puede prevenir la transmisión en personas no vacunadas. La inmunización tiene también otros beneficios, como la disminución de la incidencia de las manifestaciones clínicas no bacteriémicas más frecuentes (otitis media y neumonía) y la reducción de las resistencias antimicrobianas, puesto que incluye los serotipos más resistentes (28-30).

#### Contraindicaciones y posibles eventos adversos:

La única contraindicación absoluta es tener una hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la vacuna, o al toxoide diftérico. En el caso de padecer enfermedad febril aguda grave debe



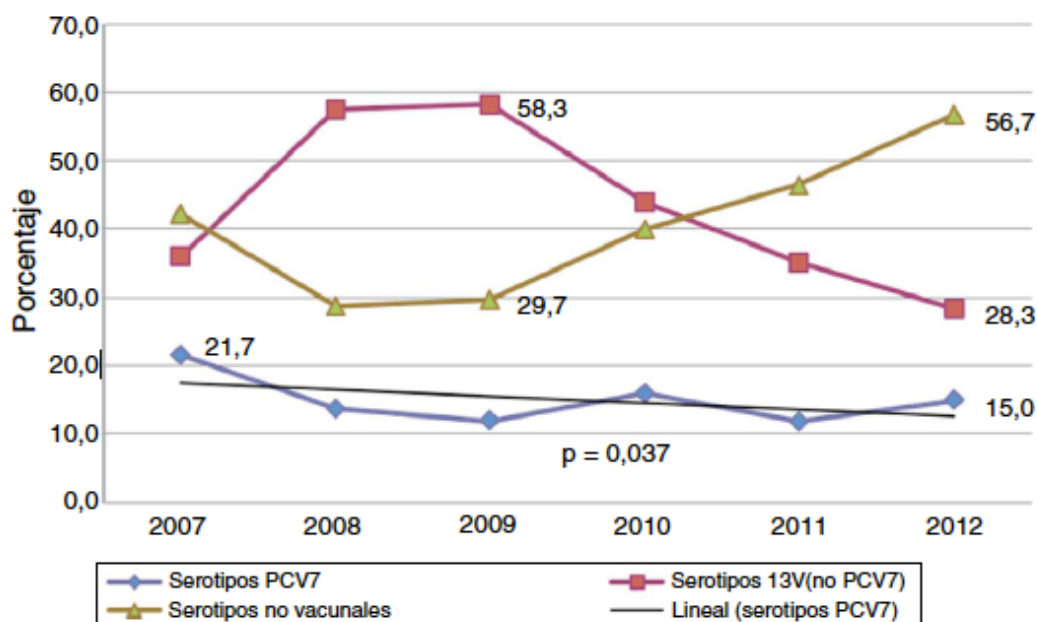
posponerse la administración de la vacuna PCV13. Las reacciones adversas presentadas son similares a las observadas en la mayoría de las vacunas del calendario vacunal. Por orden de frecuencia: reacciones locales, fiebre y trastornos gastrointestinales (náuseas y vómitos). (Para más información, ver ficha técnica, refs. 31-32).

Al ser una vacuna relativamente reciente (lanzada al mercado en el año 2010) ha sido poco probada su eficacia en adultos. Sin embargo, los resultados de un ensayo clínico en mayores de 65 años publicado recientemente señalan que la vacuna PCV13 fue eficaz en la prevención de la neumonía adquirida en la comunidad (prevenible por la vacuna) y en los distintos tipos enfermedad neumocócica invasiva, pero no era eficaz en la prevención de la neumonía adquirida en la comunidad por otras causas. (33)

Pautas de vacunación: La ficha técnica de la vacuna PCV13 contempla el esquema 2+1 (dos dosis de primovacunación el primer año de vida, más una dosis de recuerdo en el segundo año de vida) para vacunación universal. Sin embargo, se ha visto que entre un 20-40% de los niños que reciben dos dosis de vacuna neumocócica conjugada, no alcanza títulos protectores de anticuerpos frente a los serotipos 6B y 23F al ser menos inmunógenos que otros serotipos. Por ello, en vacunación individual se recomienda un esquema 3+1 (tres dosis de primovacunación el primer año de vida, más una dosis de recuerdo en el segundo año de vida). Cuando existe vacunación universal, los niños estarían protegidos por la inmunidad de grupo (8,32).

Al introducir la vacuna, uno de los aspectos a vigilar son los cambios en los serotipos no incluidos en las vacunas conjugadas. Dado que se está

empezando a observar un posible auge de estos serotipos (Figura 3), se recomienda una vigilancia microbiológica de manera sistemática tras la introducción de las vacunas conjugadas (34).



**Figura 3:** Evolución de los serotipos de *S. pneumoniae* desde la introducción de las vacunas conjugadas (35).

En 2015, en la zona de Europa occidental, solo 4 países (Croacia, Estonia, Malta y Portugal) no habían incluido aún ninguna vacuna antineumococica en el calendario vacunal infantil. España se encuentra en proceso de implantarla. Como se puede observar en la Tabla 2, la inmunización con la vacuna heptavalente es la más generalizada en Europa (36, 37).

**Tabla 2:** Frecuencia de vacunación en los países europeos.

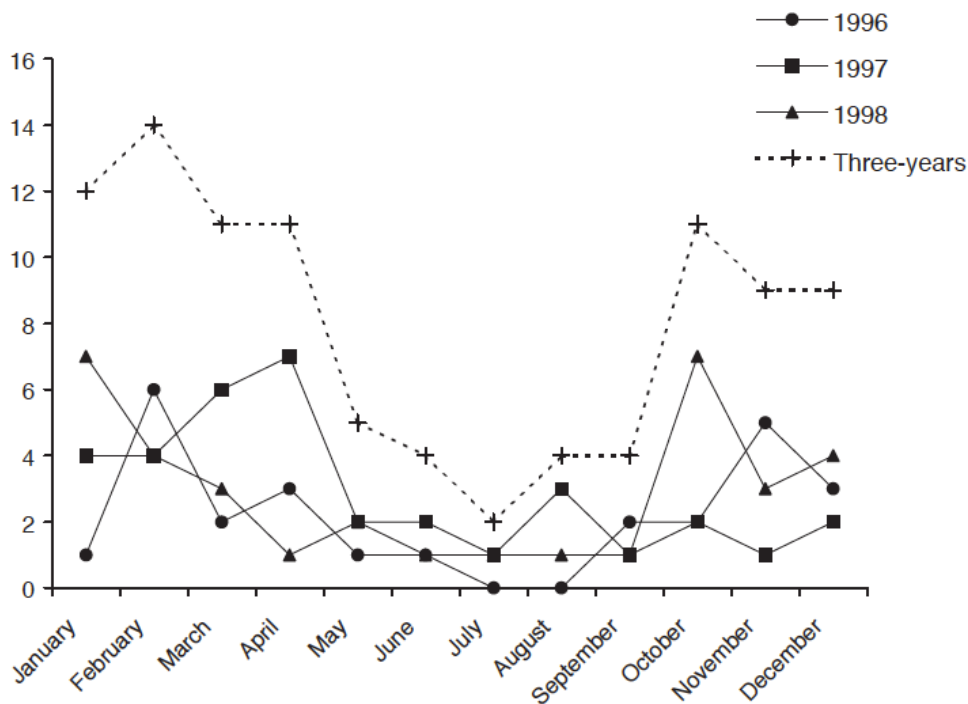
| Tipo de Vacuna | Nº de países |
|----------------|--------------|
| PCV 7          | 18           |
| PCV 10         | 3            |
| PCV 13         | 5            |
| no incluida    | 4            |

## EPIDEMIOLOGIA DEL NEUMOCOCO EN ESPAÑA

La información disponible sobre el neumococo en España es insuficiente para describir de forma válida y precisa la epidemiología del neumococo y de la vacunación frente al mismo. En la actualidad, solo la meningitis neumocócica es enfermedad de declaración obligatoria (EDO) en España.

En el año 2013, fecha del último informe del Sistema Nacional de Información Microbiológica (SIM) disponible, solo 11 comunidades autónomas (CCAA) notificaron sus casos de ENI. Además, en el año 2013 sólo alrededor del 17% de los casos declarados al SIM de infección por *Streptococcus pneumoniae* fueron serotipados frente al 37,4% del año 2012. En nuestro país existe la dificultad adicional de que coexisten 19 calendarios vacunales distintos, uno por cada CCAA (38, 39).

En España, los serotipos más frecuentes son el 1 (12,3%), 3 (10,1%), 7F (8,8%), 19A (8,0%), 12F (7,6%) y 14 (5,4%). Los serotipos incluidos en la vacuna 13-valente son el 51,6% de los serotipos notificados. Ya desde los primeros años de estudio en España se viene observando una mayor tasa de ENI en los meses de invierno, coincidiendo con los meses más fríos, la incidencia es mayor en las primeras semanas del año (Figura 4). La distribución por sexo de los casos notificados suele ser bastante similar todos los años: alrededor del 58% fueron hombres y de el 42% mujeres. La ENI afectó más a los menores de 5 años (10%) y a los mayores de 65 años (30%) (40, 41).



**Figura 4:** Número de casos menores de 15 años registrados por mes y año en Valencia (41).

En España la evolución de la vacunación antineumococica a lo largo de los últimos años ha sido la siguiente:

- Octubre del año 2002: la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) autorizó el uso de la vacuna antineumococica conjugada heptavalente (VNC7) (42).
- 2003: la Asociación Española de Pediatría (AEP) propone la vacunación universal, contra el neumococo, en el calendario vacunal infantil (43).
- Abril del año 2006: la Comisión de Salud Pública concluye en un informe que no recomienda la vacunación sistemática con VNC7 (44).
- Noviembre de 2006: la Comunidad de Madrid introduce en su calendario vacunal la vacuna heptavalente con una pauta 3+1 (45).

- Junio del año 2009: la AEMPS autoriza el uso de la vacuna decavalente (42).
- Diciembre del año 2009: la AEMPS autoriza el uso de la vacuna 13-valente (VNC13) (42).
- Junio de 2010: la Comunidad de Madrid introduce la vacuna 13-valente en sustitución de la heptavalente, con una pauta 2+1 (45).
- Diciembre de 2011: se introduce en Galicia la vacuna VNC13 en el calendario de vacunación infantil como “estudio piloto” (46).
- Mayo de 2012: la Comunidad de Madrid deja de financiar la vacuna frente al neumococo (47).
- Enero del año 2015: el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI), en una nota de prensa, anuncia la inclusión de la vacuna VNC13 en el calendario vacunal español, con una pauta de 2+1. Las primeras comunidades autónomas han empezado a vacunar en marzo de 2015 (48).
- Año 2015: la vacuna antineumocócica aparece por primera vez en el calendario del Consejo Interterritorial (pertenece al MSSSI) y se aplica a los 2, 4 y 12 meses (Figura 5) (49).
- 31 de diciembre de 2016: fecha límite de las comunidades autónomas para introducir la vacuna en sus respectivos calendarios.

CONSEJO INTERTERRITORIAL DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD

CALENDARIO COMÚN DE VACUNACIÓN INFANTIL

Calendario recomendado año 2015

| VACUNACIÓN                                | EDAD               |                     |                      |                    |                     |          |          |        |        |        |         |         |                    |         |         |
|---|--------------------|---------------------|----------------------|--------------------|---------------------|----------|----------|--------|--------|--------|---------|---------|--------------------|---------|---------|
|   | 0 meses            | 2 meses             | 4 meses              | 6 meses            | 12 meses            | 15 meses | 18 meses | 3 años | 4 años | 6 años | 10 años | 11 años | 12 años            | 13 años | 14 años |
| Poliomielitis                             |                    | VPI1                | VPI2                 | VPI3               |                     |          | VPI4     |        |        |        |         |         |                    |         |         |
| Difteria-Tétanos-Pertussis                |                    | DTPa1               | DTPa2                | DTPa3              |                     |          | DTPa4    |        |        | dTpa   |         |         |                    |         | Td      |
| Haemophilus influenzae b                  |                    | Hib1                | Hib2                 | Hib3               |                     |          | Hib4     |        |        |        |         |         |                    |         |         |
| Sarampión-Rubéola-Parotiditis             |                    |                     |                      |                    | TV1                 |          |          | TV2    |        |        |         |         |                    |         |         |
| Hepatitis B <sup>(a)</sup>                | HB1 <sup>(a)</sup> | HB2 <sup>(a)</sup>  |                      | HB3 <sup>(a)</sup> |                     |          |          |        |        |        |         |         |                    |         |         |
| Enfermedad meningocócica C <sup>(b)</sup> |                    |                     | MenC1 <sup>(b)</sup> |                    | MenC2               |          |          |        |        |        |         |         | MenC3              |         |         |
| Varicela <sup>(c)</sup>                   |                    |                     |                      |                    |                     |          |          |        |        |        |         |         | VVZ <sup>(c)</sup> |         |         |
| Virus del Papiloma Humano <sup>(d)</sup>  |                    |                     |                      |                    |                     |          |          |        |        |        |         |         | VPH <sup>(d)</sup> |         |         |
| Enfermedad neumocócica <sup>(e)</sup>     |                    | VCN1 <sup>(e)</sup> | VCN2 <sup>(e)</sup>  |                    | VCN3 <sup>(e)</sup> |          |          |        |        |        |         |         |                    |         |         |

<sup>(a)</sup> En niños de madres portadoras la pauta es de 0, 1, 6 meses.

<sup>(b)</sup> Según la vacuna utilizada puede ser necesaria la primovacuna con una dosis (4 meses) o dos dosis (2 y 4 meses de edad).

<sup>(c)</sup> Personas que refieran no haber pasado la enfermedad ni haber sido vacunadas con anterioridad. Pauta con 2 dosis.

<sup>(d)</sup> Vacunar solo a las niñas. La administración a los 12 años podrá hacerse efectiva hasta 2016.

<sup>(e)</sup> Podrá hacerse efectiva hasta diciembre de 2016.

**Figura 5:** Calendario de vacunación infantil del consejo interterritorial de vacunación, año 2015.

## **Justificación y objetivos**

A finales del año 2014 se anunció por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad la inclusión en España de la vacuna antineumocócica en el calendario de vacunación infantil de manera sistemática. Paradójicamente la información disponible sobre la epidemiología del neumococo y los resultados e impacto de la vacunación frente al mismo es limitada y adolece de la validez y precisión deseables para la toma de decisiones en relación a su prevención.

En base a lo anteriormente expuesto, el trabajo tiene los siguientes objetivos:

- Describir la epidemiología de la Enfermedad Neumocócica Invasiva (ENI) en Aragón.
- Evaluar la necesidad y pertinencia de la vacunación en función de la información sobre datos asistenciales y el sistema de enfermedades de declaración obligatoria.
- Describir las implicaciones en cuanto a resultados e impacto previsibles que puede tener la introducción de la vacuna de manera sistemática.





## **Personas y método**

Ámbito del estudio: población y marco de referencia geográfico.

El estudio se centra en la Comunidad Autónoma de Aragón, cuya población, según el último censo consultado (INE, 2014) presenta las siguientes características demográficas:

|             |             |               |               |               |               |               |               |               |               |
|-------------|-------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| 0-4<br>años | 5-9<br>años | 10-14<br>años | 15-19<br>años | 20-24<br>años | 25-29<br>años | 30-34<br>años | 35-39<br>años | 40-44<br>años | 45-49<br>años |
| 61.547      | 64.599      | 59.555        | 57.466        | 63.176        | 75.098        | 93.031        | 110.390       | 106.740       | 103.373       |

|               |               |               |               |               |               |               |               |               |                       |
|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|-----------------------|
| 50-54<br>años | 55-59<br>años | 60-64<br>años | 65-69<br>años | 70-74<br>años | 75-79<br>años | 80-84<br>años | 85-89<br>años | 90-94<br>años | Más<br>de 95<br>años. |
| 96.968        | 84.918        | 73.397        | 68.937        | 54.599        | 52.979        | 50.311        | 31.347        | 13.527        | 3.427                 |

La población diana para la implantación de la vacuna, de menores de un año, era en dicho censo de 11.427 niños.

## Fases del estudio

El estudio se realizó en 4 fases:

1. Evaluación de la necesidad y pertinencia de la vacunación en función de los datos disponibles sobre datos asistenciales en atención primaria y hospitalaria y el sistema de enfermedades de declaración obligatoria.

Las fuentes de datos revisadas y variables consideradas fueron las siguientes:

- a. Revisión de los datos disponibles a través de OMI (programa informático utilizado en atención primaria. De él se han extraído los datos de cobertura vacunal), CMBD (Dirección General de Planificación y Aseguramiento, Conjunto Mínimo Básico de Datos, base de datos que registra todos los ingresos hospitalarios) y Sistema de información microbiológica y de enfermedades de declaración obligatoria (Dirección General de Salud Pública a través de los boletines epidemiológicos semanales). Dependiendo de la fuente de datos el periodo comprende distintos rangos anuales. Se presentan datos entre los años 2000 a 2014.

- b. Análisis descriptivo de los mismos y de su tendencia.

- c. Variables a recoger:

- i. A través del CMBD de diagnósticos hospitalarios relacionados con el neumococo: códigos CIE-9-MC que identifican las infecciones por neumococo:*

*- 038.2 Septicemia neumocócica*

*-041.2 Infección por Neumococo en enfermedades clasificadas bajo otros conceptos y las no especificadas.*

*-320.1 Meningitis neumocócica*

*-481 Neumonía neumocócica [neumonía por estreptococo pneumoniae].*

*Por normativa de codificación, la neumonía lobar, organismo no especificado, también se identifica con este código. Asimismo, por normativa de codificación, hasta el año 2010 incluido, la neumonía basal, organismo no especificado, también se identificó con este código.*

ii. A través del sistema de información microbiológica (Boletines de Información Microbiológica):

1. Nº de casos de *Streptococcus pneumoniae* declarados en los siguientes centros notificadores: Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS), Hospital Clínico Lozano Blesa (HCU), Hospital de Alcañiz y Hospital Ernest Lluch de Calatayud.

2. Serotipos de neumococo y sus tendencias.

iii. A través de la sección de Vigilancia Epidemiológica de la Dirección General de Salud Pública, número de casos de:

1. Meningitis por *S. pneumoniae*

2. Serotipos de *S. pneumoniae* del CNM

3. Datos de *S. pneumoniae* obtenidos del SIM
4. Valoración epidemiológica

Variables recogidas:

1. Distribución de la enfermedad neumocócica invasiva (ENI) en función de la edad, el sexo, el mes de ingreso, mortalidad, lugar de ingreso.
2. Evolución de los serotipos vacunales y no vacunales.
3. Porcentaje de cobertura vacunal por número de dosis de vacunas.

El análisis descriptivo de frecuencias y distribución y la edición de los gráficos presentados se lleva a cabo con el programa IBM SPSS Statistics 20.

2. Descripción de la situación vacunal actual en Aragón
  - i. A través de datos de OMI, cobertura vacunal de la vacuna Prevenar 13® en los centros públicos de atención primaria de la Comunidad Autónoma de Aragón.
  - ii. La variable recogida fue el porcentaje de niños vacunados por número de dosis puesta de la vacuna.
3. Análisis exploratorio de los costes de la implementación de la vacuna en Aragón.

Los costes a considerar se estimaron en función de su precio actual de venta al público en farmacias y una estimación del posible precio negociado

- a. El estudio de los costes se centró en los menores de un año residentes en Aragón, por ser esta la población en que se plantea incluir la vacuna. En base a los datos de los últimos censos disponibles, dicha población es aproximadamente de 12.000 niños por año de calendario.
  - b. Los costes de hospitalización se calcularon en base al tarifario vigente de precios del coste de la estancia hospitalaria. El coste se estimó en función de la información disponible, en 490,54 € por estancia/día (55).
  - c. La valoración de los costes de la vacuna se han hecho suponiendo una cobertura del 95% (cobertura general promedio de las vacunas ya incluidas en calendario vacunal) y con 3 dosis por paciente y con los siguientes costes estimados de la vacuna (a precio de farmacia y a precio de convenio):
    - i. El precio actual de venta en farmacia es de 76,3€ (IVA incluido).
    - ii. Según fuentes consultadas la introducción de la vacuna Prevenar 13® en el calendario vacunal de Aragón a través del procedimiento de negociado sin publicidad variará entre 45-47€, por lo que hemos tomado un precio de referencia de 46€.
4. Estimación de las implicaciones en cuanto a resultados e impacto previsible que pueda tener la introducción de la vacuna de manera sistemática durante el primer año de vida.

- a. La estimación se ha realizado considerando, por una parte los datos disponibles sobre eficacia y efectividad de la vacuna del estudio Heracles (estudio desarrollado en la Comunidad de Madrid por Picazo et al., (52) tras la implantación en el año 2007 de la vacuna antineumocócica en el calendario de vacunación infantil).

Dicho estudio reflejaba una eficacia de reducción de del 68% en la tasa total de hospitalizaciones por ENI 3 años después de la inclusión de la vacuna en calendario (259 hospitalizaciones evitadas), gracias al descenso del 84% en la tasa de enfermedad neumocócica invasiva por estreptococo incluidos en la vacuna Prevenar 13®.

- b. Los datos sobre costes asistenciales se obtuvieron a partir de el tarifario hospitalario vigente tomando como referencia como precio por estancia/día: 490,54 €.

### **Implicaciones éticas**

En todo momento se utilizaron bases de datos anonimizadas. En cumplimiento de los principios éticos de confidencialidad todos los datos se presentan forma agregada.

## **Resultados:**

Los resultados se presentan en los siguientes apartados:

1. Datos hospitalarios a partir del CMBD.
  - a. Estimación de costes asistenciales.
2. Datos microbiológicos a partir del sistema de información microbiológica.
3. Datos del sistema de EDO.
4. Datos de vacunación:
  - a. Datos sobre vacunados
  - b. Estimación de los costes de la vacuna de menores de 1 año

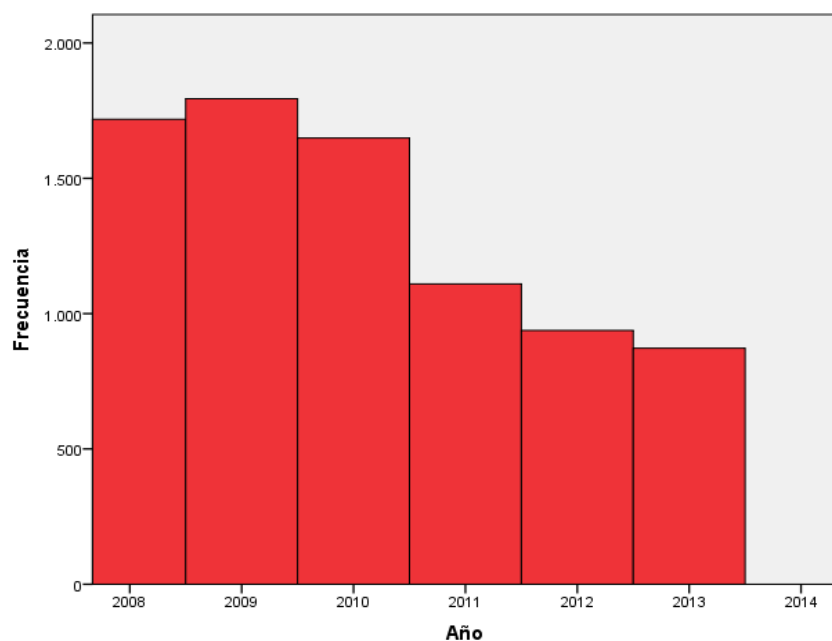
### 1. Datos hospitalarios a partir del CMBD

A continuación se presentan un análisis descriptivo de los datos obtenidos de la base de datos CMBD (Conjunto Mínimo Básico de Datos, base de datos que registra todos los ingresos hospitalarios). Los datos pertenecen a los hospitales de la Comunidad autónoma de Aragón, entre los años 2008 y 2013. Los pacientes fueron diagnosticados de una enfermedad causada por neumococo (neumonía, meningitis, sepsis u otras infecciones neumocócicas). Por un lado se presentan datos de toda la población y por el otro de pacientes en edad pediátrica (menores de 15 años)

**1.1 Pacientes ingresados y diagnosticados de enfermedad neumococica invasiva (ENI) distribuidos por año en los hospitales aragoneses:**

**Tabla 3:** Número total de pacientes diagnosticados de ENI, por año, en los hospitales aragoneses.

| Año   | Nº de pacientes | Porcentaje |
|-------|-----------------|------------|
| 2008  | 1718            | 21,3%      |
| 2009  | 1794            | 22,2%      |
| 2010  | 1649            | 20,4%      |
| 2011  | 1110            | 13,7%      |
| 2012  | 938             | 11,6%      |
| 2013  | 872             | 10,8%      |
| Total | 8081            | 100,0%     |

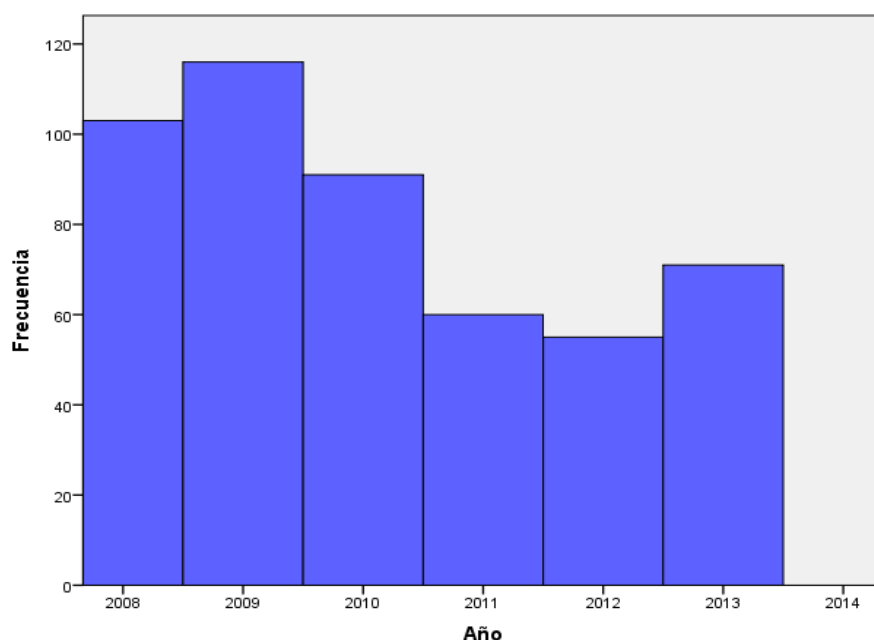


**Figura 6:** Evolución del número de pacientes diagnosticados de ENI en los hospitales aragoneses.



**Tabla 4:** Numero de pacientes < 15 años diagnosticados de ENI, por año, en los hospitales aragoneses.

| Año   | Nº de pacientes | Porcentaje |
|-------|-----------------|------------|
| 2008  | 103             | 20,8%      |
| 2009  | 116             | 23,4%      |
| 2010  | 91              | 18,3%      |
| 2011  | 60              | 12,1%      |
| 2012  | 55              | 11,1%      |
| 2013  | 71              | 14,3%      |
| Total | 496             | 100,0%     |



**Figura 7:** Evolución del número de pacientes (<15 años) diagnosticados de ENI en los hospitales aragoneses.

Se puede apreciar una diferencia en el número de pacientes entre los años 2008 al 2010 y los años 2011 al 2013. La disminución en el número de pacientes se debe al cambio en la normativa de codificación de la base de datos. Hasta el año 2010 incluido, la neumonía de organismo no especificado,

también se identificó con el código 481 *Neumonía neumocócica [neumonía por estreptococo Pneumoniae]*. En los años posteriores al 2010 se dejó de codificar con el mismo código.

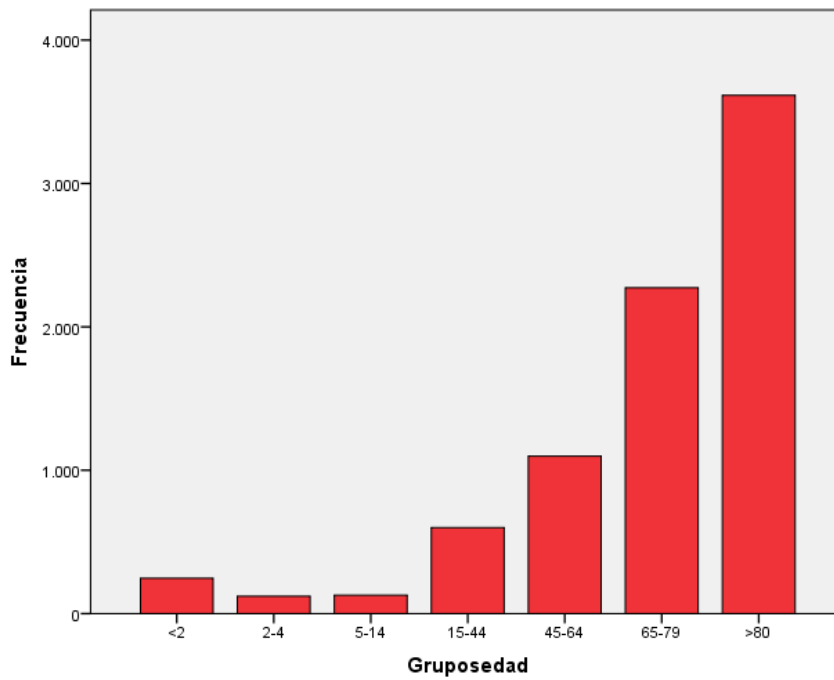
Se observa un descenso paulatino de los casos registrados desde el año 2010 en el caso de que se analice a toda la población (Tabla 3, Figura 6). En pacientes en edad pediátrica no se observa es un cambio significativo del número de casos en los últimos años (Tabla 4, Figura 7).

## 1.2 Análisis de los casos en función del grupo de edad:

Se analizó la incidencia de enfermedad neumocócica, entre los años 2008 al 2010, en la población considerando varios grupos de edad.

**Tabla 5.** Número total de pacientes, distribuidos por grupo de edad.

| Edad en años | Nº de pacientes | Porcentaje |
|--------------|-----------------|------------|
| <2           | 247             | 3,1%       |
| 2-4          | 121             | 1,5%       |
| 5-14         | 128             | 1,6%       |
| 15-44        | 600             | 7,4%       |
| 45-64        | 1098            | 13,6%      |
| 65-79        | 2272            | 28,1%      |
| >80          | 3615            | 44,7%      |
| Total        | 8081            | 100,0%     |



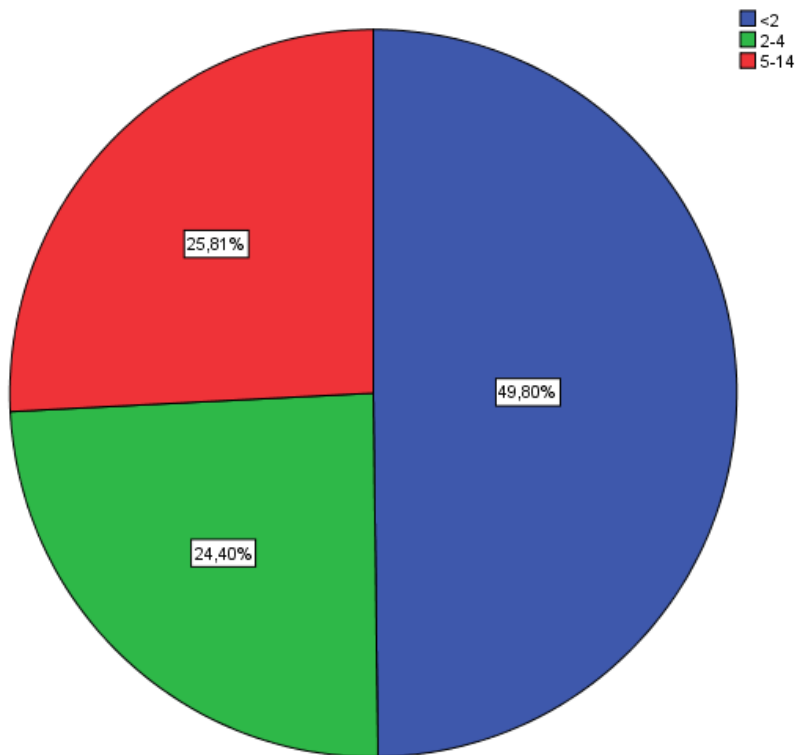
**Figura 8.** Número total de pacientes, distribuidos por grupo de edad.

Con estos datos se puede apreciar que la ENI afecta más a las personas más ancianas (Tabla 5, Figura 8).

Distribución de pacientes en edad pediátrica:

**Tabla 6.** Distribución por grupos de edad de los pacientes pediátricos.

| Edad en años | Nº de pacientes | Porcentaje |
|--------------|-----------------|------------|
| <2           | 247             | 49,8%      |
| 2-4          | 121             | 24,4%      |
| 5-14         | 128             | 25,8%      |
| Total        | 496             | 100,0%     |



**Figura 9:** Distribución por grupos de edad de los pacientes pediátricos.

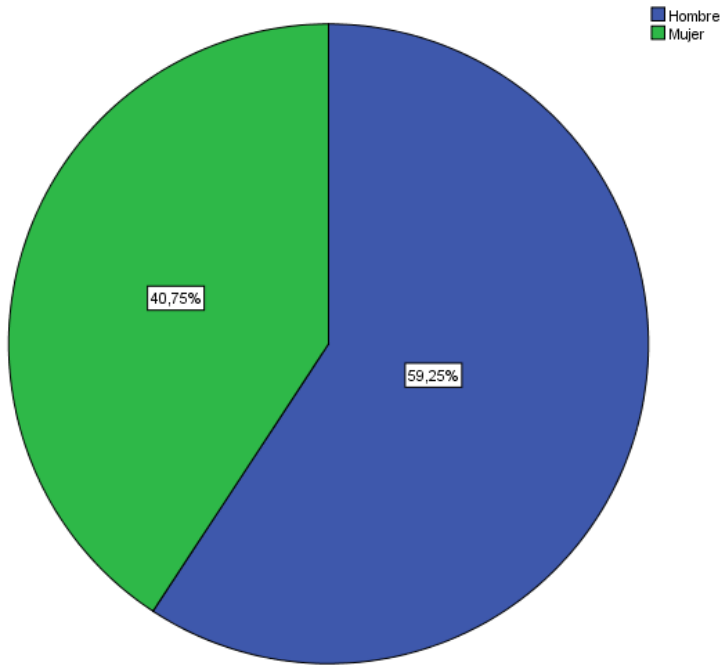
También se puede observar las ENI afectan claramente más a los niños en los dos primeros años de vida, en los que se concentran casi la mitad de los casos de enfermedad neumocócica en edad pediátrica (Tabla 6, Figura 9).

### 1.3 Casos por género de los pacientes:

Se analizó la incidencia de la ENI distribuida por sexos.

**Tabla 7:** Distribución por sexo del total de pacientes.

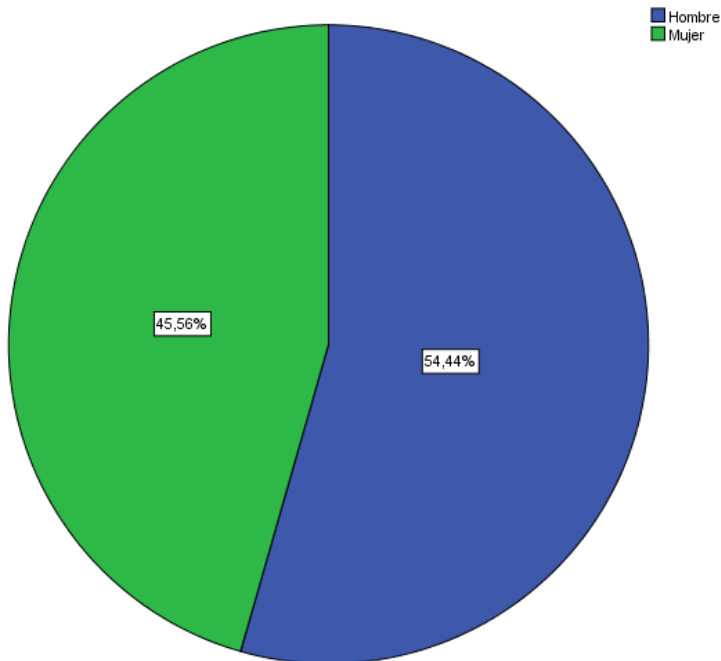
| Sexo   | Nº de pacientes | Porcentaje |
|--------|-----------------|------------|
| Hombre | 4788            | 59,3%      |
| Mujer  | 3293            | 40,7%      |
| Total  | 8081            | 100,0%     |



**Figura 10:** Distribución por sexo del total de pacientes.

**Tabla 8:** Distribución por sexo de los pacientes pediátricos.

| Sexo   | Nº Pacientes | Porcentaje |
|--------|--------------|------------|
| Hombre | 270          | 54,4%      |
| Mujer  | 226          | 45,6%      |
| Total  | 496          | 100,0%     |



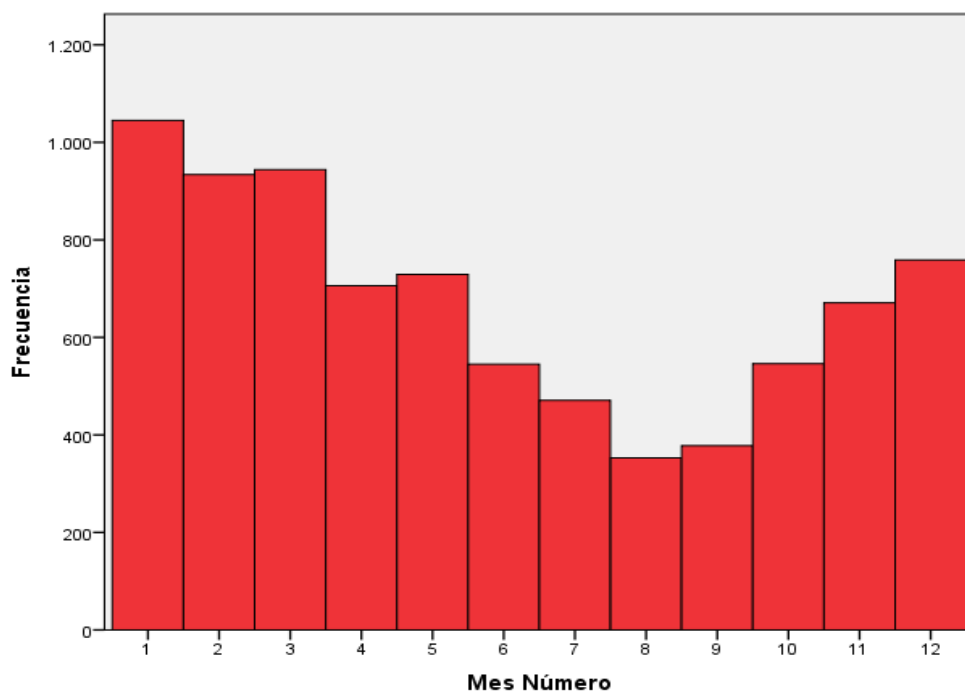
**Figura 11:** Distribución por sexo de los pacientes pediátricos.

Se puede apreciar un mayor porcentaje de ENI en los hombres tanto en el global de los pacientes como en los niños (tablas 7-8, figuras 10-11).

**1.4** Distribución de los casos a lo largo del año: Se analizaron los casos de ENI en función del mes en el que se diagnosticaron.

**Tabla 9:** Distribución mensual del total de pacientes.

| Mes           | Nº Pacientes | Porcentaje |
|---------------|--------------|------------|
| 1- Enero      | 1045         | 12,9%      |
| 2- Febrero    | 934          | 11,6%      |
| 3- Marzo      | 944          | 11,7%      |
| 4- Abril      | 706          | 8,7%       |
| 5- Mayo       | 729          | 9,0%       |
| 6- Junio      | 545          | 6,7%       |
| 7- Julio      | 471          | 5,8%       |
| 8- Agosto     | 353          | 4,4%       |
| 9- Septiembre | 378          | 4,7%       |
| 10- Octubre   | 546          | 6,8%       |
| 11- Noviembre | 671          | 8,3%       |
| 12- Diciembre | 759          | 9,4%       |
| Total         | 8081         | 100,0%     |

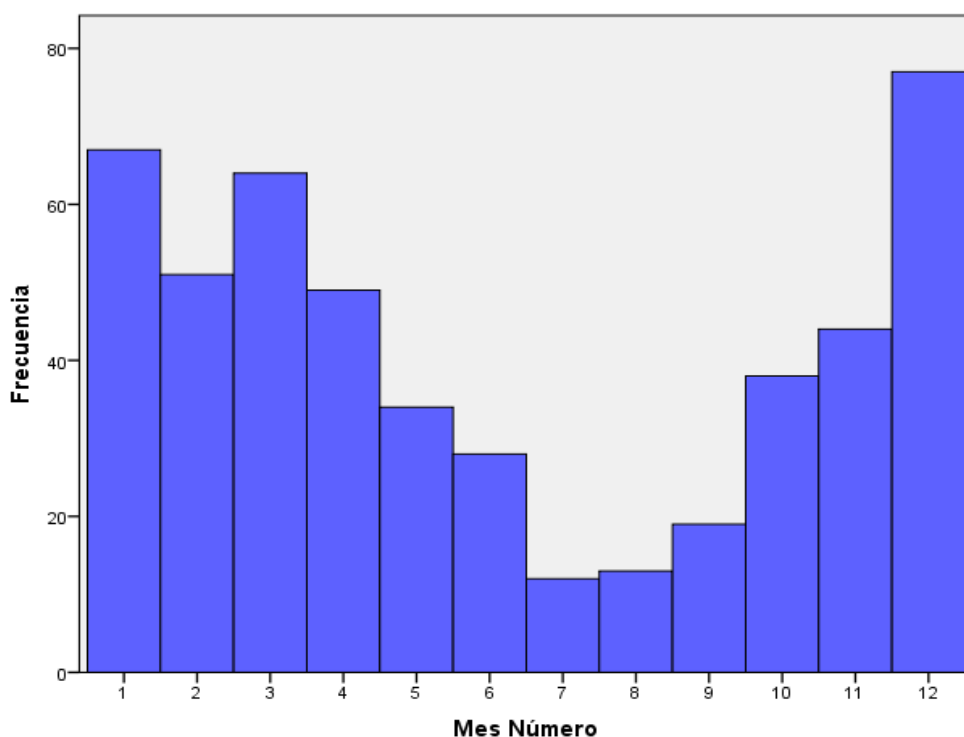


**Figura 12:** Distribución mensual del total de pacientes.

Pacientes en edad pediátrica:

**Tabla 10:** Distribución mensual de pacientes pediátricos.

| Mes           | Nº Pacientes | Porcentaje |
|---------------|--------------|------------|
| 1- Enero      | 67           | 13,5%      |
| 2- Febrero    | 51           | 10,3%      |
| 3- Marzo      | 64           | 12,9%      |
| 4- Abril      | 49           | 9,9%       |
| 5- Mayo       | 34           | 6,9%       |
| 6- Junio      | 28           | 5,6%       |
| 7- Julio      | 12           | 2,4%       |
| 8- Agosto     | 13           | 2,6%       |
| 9- Septiembre | 19           | 3,8%       |
| 10- Octubre   | 38           | 7,7%       |
| 11- Noviembre | 44           | 8,9%       |
| 12- Diciembre | 77           | 15,5%      |
| Total         | 496          | 100,0%     |



**Figura 13:** Distribución mensual de pacientes pediátricos.

Aproximadamente la mitad de los casos totales de ENI se dan en los meses de invierno (diciembre-marzo). En contraposición los meses de verano (julio-septiembre) acumulan apenas un 15% de los casos (Tablas 9-10, Figuras 12-13).

### 1.5 Distribución de la ENI en función del lugar de ingreso de los pacientes.

**Tabla 11:** Distribución por provincias de los hospitalizados por ENI.

| Provincia | Nº de pacientes | Porcentaje |
|-----------|-----------------|------------|
| Zaragoza  | 5802            | 71,79%     |
| Huesca    | 1794            | 22,2%      |
| Teruel    | 485             | 6%         |

**Tabla 12:** Clasificación de los hospitales en función del numero de ingresos por ENI en Aragón.

| Hospital                           | Nº de pacientes | Porcentaje |
|------------------------------------|-----------------|------------|
| Clínico Universitario Lozano Blesa | 1547            | 19,1%      |
| Universitario Miguel Servet        | 1518            | 18,8%      |
| Royo Villanova                     | 895             | 11,1%      |
| San Jorge                          | 783             | 9,7%       |
| Nuestra Señora de Gracia           | 690             | 8,5%       |
| Barbastro                          | 655             | 8,1%       |

La mayor parte de los ingresos hospitalarios por ENI se concentran en la provincia de Zaragoza y en sus hospitales, ya que es donde se concentra la mayor parte de la población y se encuentran los hospitales más grandes de Aragón (Tablas 11-12).

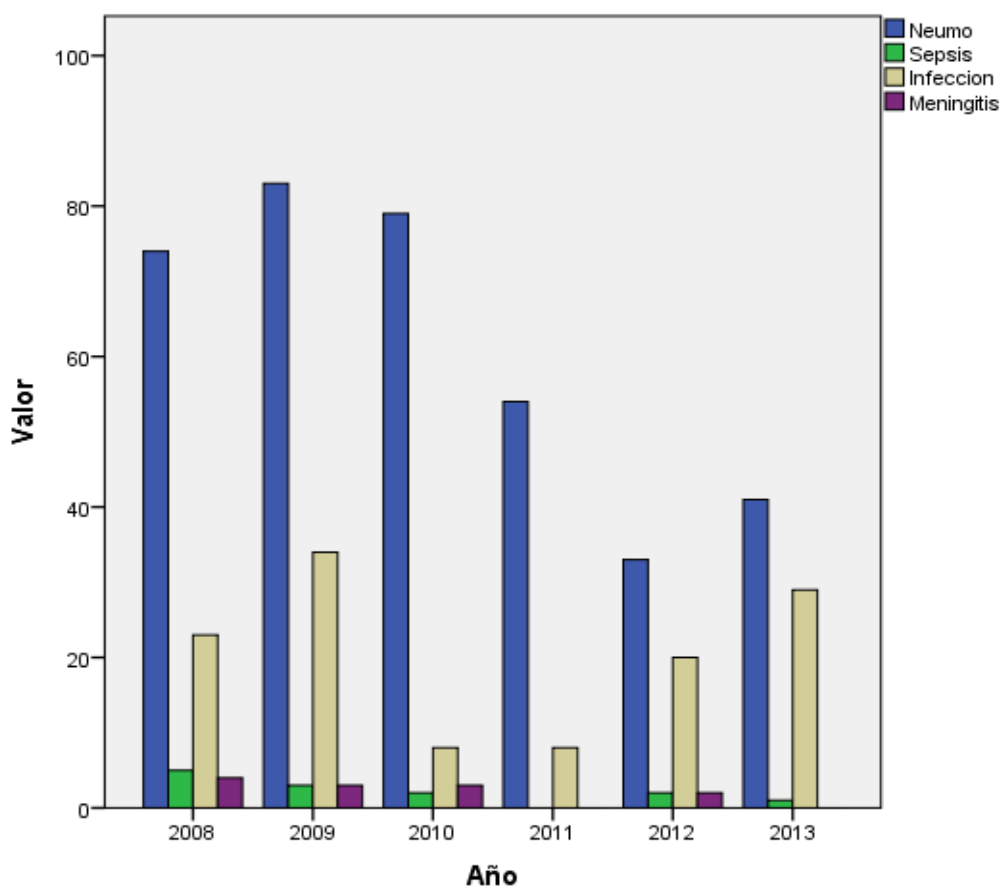
### 1.6 Distribución de los casos de ENI en función del diagnóstico en pacientes edad pediátrica en Aragón.

Se analizaron los datos anuales de los diferentes diagnósticos relacionados con el neumococo en menores de 15 años.

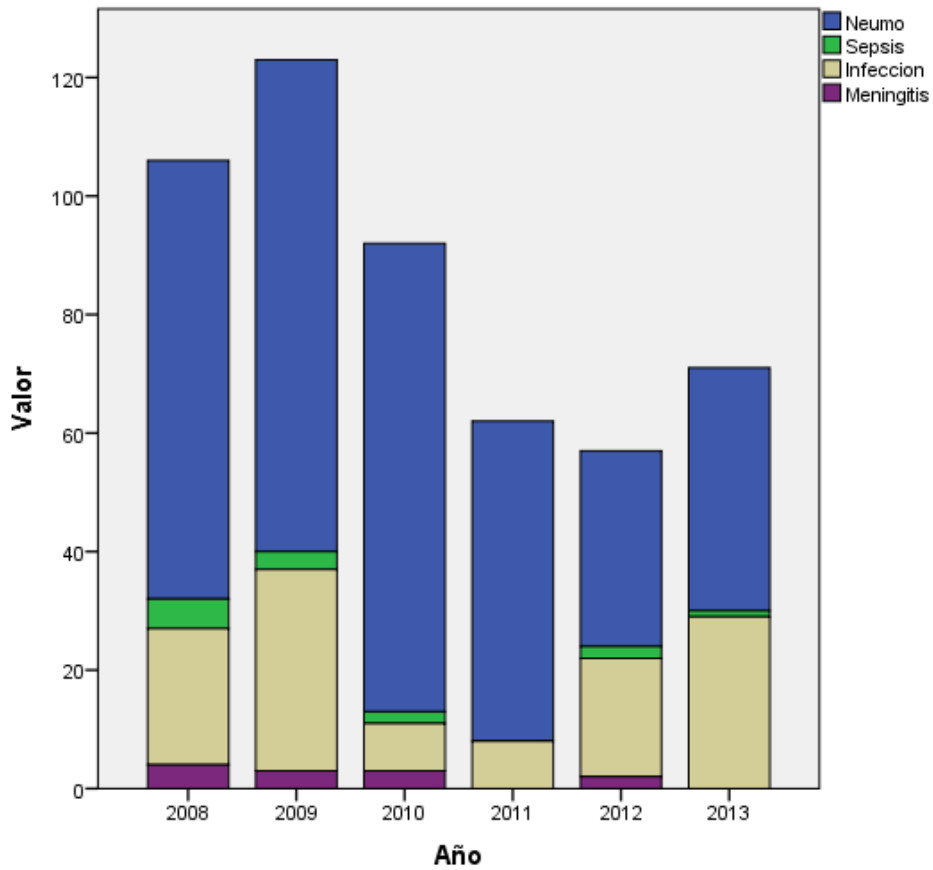


**Tabla 13.** Distribución por diagnóstico y año de los pacientes pediátricos.

| Año   | Neumonía     | Sepsis    | Infección   | Meningitis |
|-------|--------------|-----------|-------------|------------|
| 2008  | 74           | 5         | 23          | 4          |
| 2009  | 83           | 3         | 34          | 3          |
| 2010  | 79           | 2         | 8           | 3          |
| 2011  | 54           | 0         | 8           | 0          |
| 2012  | 33           | 2         | 20          | 2          |
| 2013  | 41           | 1         | 29          | 0          |
| Total | 364 (71,23%) | 13 (2,5%) | 122 (23,8%) | 12 (2,34%) |



**Figura 14.** Distribución por diagnóstico y año de los pacientes pediátricos.



**Figura 15:** Distribución por diagnóstico y año de los pacientes pediátricos.

La mayor parte de los casos de enfermedad neumocócica que requiere un ingreso hospitalario en Aragón corresponden a la neumonía, seguida de otras infecciones neumocócicas. Los casos de sepsis y meningitis neumocócicas suponen muy pocos al año (Tabla 13, Figuras 14-15).

### 1.5 Mortalidad por grupo de edad:

**Tabla 14.** Mortalidad por grupo de edad.

| Edad en años | Frecuencia | Exitus | Tasa de mortalidad |
|--------------|------------|--------|--------------------|
| <2           | 247        | 0      | 0%                 |
| 2-4          | 121        | 2      | 1,68%              |
| 5-14         | 128        | 2      | 1,56%              |
| 15-44        | 600        | 15     | 2,5%               |
| 45-64        | 1098       | 91     | 8,2%               |
| 65-79        | 2272       | 211    | 9,2%               |
| >80          | 3615       | 583    | 16,1%              |
| Total        | 8081       | 904    | 11,1%              |

Se puede observar un aumento de la tasa de mortalidad en Aragón por ENI cuanto mayor es la edad (Tabla 14).

**1.6** Estimación de costes asistenciales a partir de los datos del CMBD y del tarifario vigente del Servicio Aragonés de Salud (55).

**Tabla 15:** Costes hospitalarios de la ENI.

|                     | Media de casos anuales. | Estancia media en días. | Coste en €    |
|---------------------|-------------------------|-------------------------|---------------|
| Todas las edades.   | 973,3                   | 12,41                   | 5.925.062,44€ |
| Edades pediátricas. | 62                      | 6,38                    | 194.038 €     |

Precio por estancia/día: 490,54 €

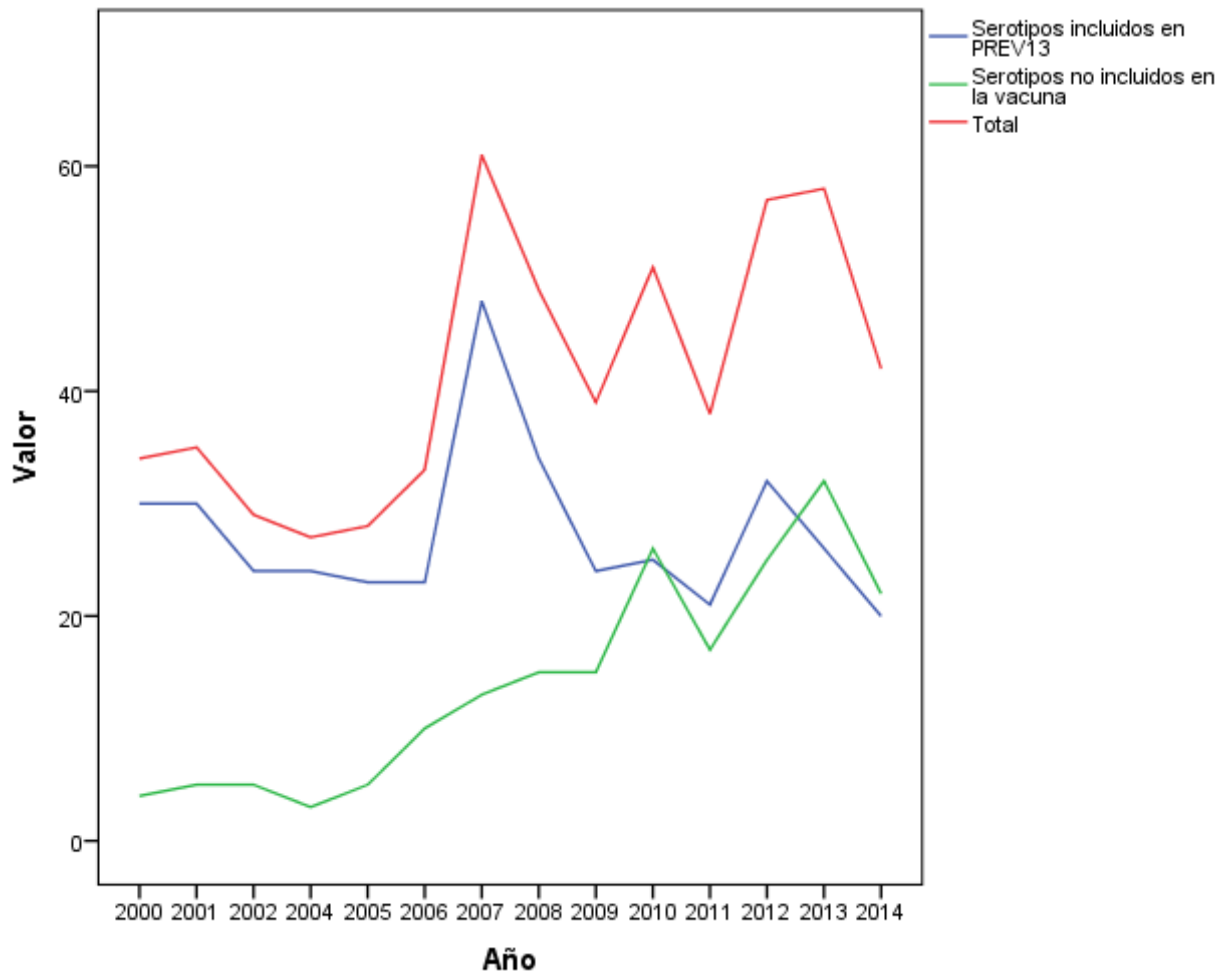
## 2. Datos microbiológicos a partir del sistema de información microbiológica.

Los siguientes datos presentados proceden del servicio de vigilancia epidemiológica de Aragón. A través del sistema de información microbiológica (Boletines de Información Microbiológica) se realiza un seguimiento microbiológico del neumococo desde el año 2000, siendo los últimos datos disponibles del año 2014.

### 2.1 Evolución de los casos serotipados:

**Tabla 16:** Casos serotipados por año (serotipos cubiertos por vacuna y no cubiertos).

| Año  | Serotipos incluidos en la vacuna PREV13 | Serotipos no incluidos en la vacuna PREV13 | Total |
|------|---|--|-------|
| 2000 | 30                                      | 4  | 34    |
| 2001 | 30                                      | 5  | 35    |
| 2002 | 24                                      | 5  | 29    |
| 2003 |   |  | 0     |
| 2004 | 24                                      | 3  | 27    |
| 2005 | 23                                      | 5  | 28    |
| 2006 | 23                                      | 10   | 33    |
| 2007 | 48                                      | 13   | 61    |
| 2008 | 34                                      | 15   | 49    |
| 2009 | 24                                      | 15   | 39    |
| 2010 | 25                                      | 26   | 51    |
| 2011 | 21                                      | 17   | 38    |
| 2012 | 32                                      | 25   | 57    |
| 2013 | 26                                      | 32   | 58    |
| 2014 | 20                                      | 22   | 42    |



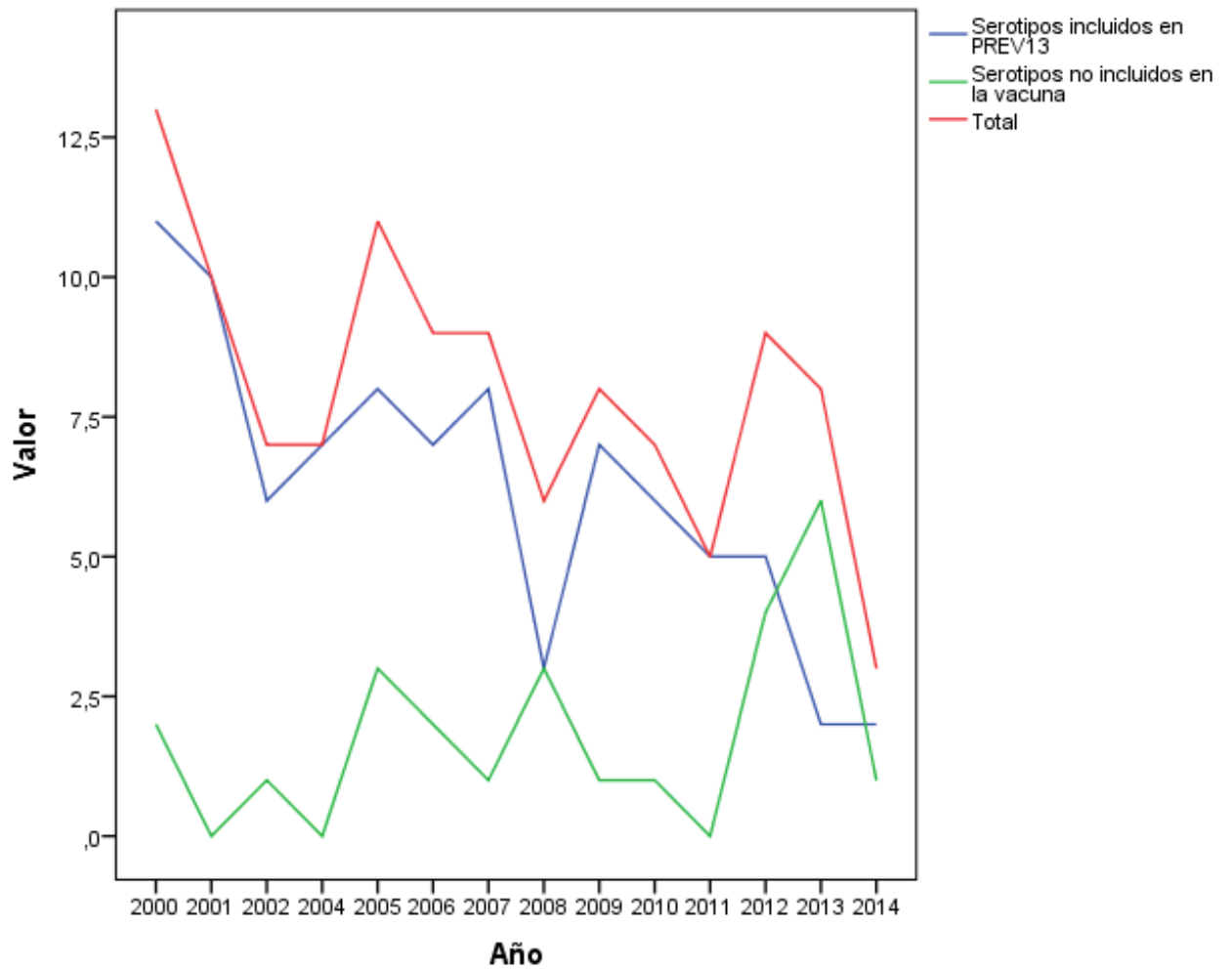
**Figura 16:** Evolución de los casos serotipados (serotipos cubiertos por vacuna y no incluidos en la misma).

El número total de casos registrados es similar en los últimos años. Sin embargo, se ha podido observar un descenso de los serotipos prevenibles por la vacuna trecevalente, que coincide con un aumento del resto de los serotipos (Tabla 16 y Figura 16).

Pacientes en edad pediátrica:

**Tabla 17:** Casos, en edad pediátrica, serotipados por año (serotipos cubiertos por vacuna trecevalente, no incluidos en la misma y total).

| Año  | Serotipos incluidos en la vacuna PREV13 | Serotipos no incluidos en la vacuna PREV13 | Total |
|------|---|--|-------|
| 2000 | 11                                      | 2  | 13    |
| 2001 | 10                                      | 0  | 10    |
| 2002 | 6                                       | 1  | 7     |
| 2003 |   |  | 0     |
| 2004 | 7                                       | 0  | 7     |
| 2005 | 8                                       | 3  | 11    |
| 2006 | 7                                       | 2  | 9     |
| 2007 | 8                                       | 1  | 9     |
| 2008 | 3                                       | 3  | 6     |
| 2009 | 7                                       | 1  | 8     |
| 2010 | 6                                       | 1  | 7     |
| 2011 | 5                                       | 0  | 5     |
| 2012 | 5                                       | 4  | 9     |
| 2013 | 2                                       | 6  | 8     |
| 2014 | 2                                       | 1  | 3     |



**Figura 17:** Evolución de los casos, en edad pediátrica, serotipados por año (serotipos cubiertos por vacuna trecevalente, no incluidos en la misma y total).

En los pacientes pediátricos se observa un descenso significativo de los casos pediátricos totales e incluidos en la vacuna trecevalente desde el principio del siglo XXI (Tabla 17 y Figura 17).

**3. Datos del sistema de EDO. Meningitis neumocócica declarada en Aragón entre los años 2007-2014.**

**Tabla 18.** Número de casos y tasa de meningitis neumocócica en Aragón.

| Aragón |       |                   |
|--------|-------|-------------------|
| Año    | Casos | Tasa (100.000hab) |
| 2007   | 12    | 0,8               |
| 2008   | 19    | 1,4               |
| 2009   | 14    | 1                 |
| 2010   | 12    | 0,9               |
| 2011   | 20    | 1,4               |
| 2012   | 11    | 0,8               |
| 2013   | 6     | 0,4               |
| 2014   | 8     | 0,6               |
| Total  | 102   |                   |

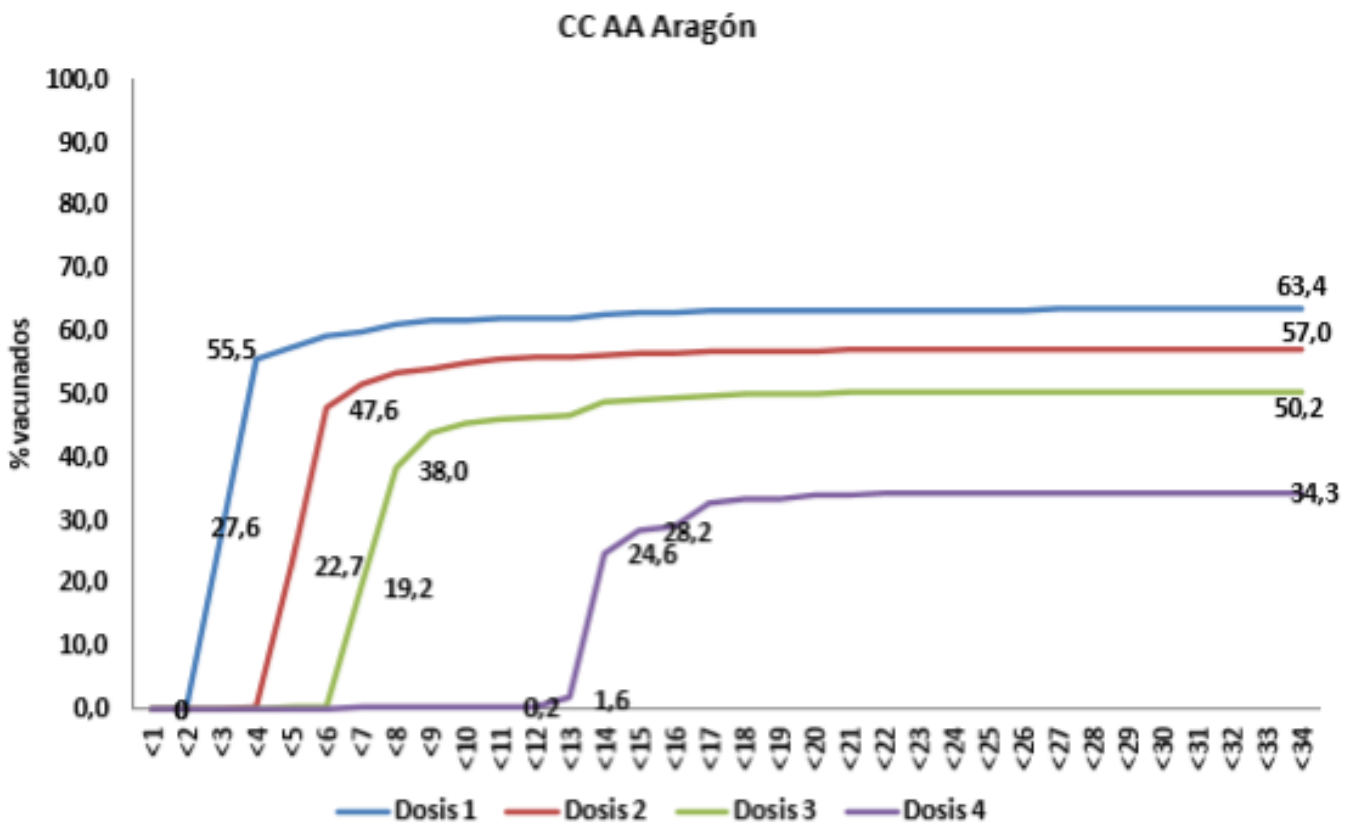
De los 102 casos de meningitis por neumococo se enviaron a serotipar al CNM (Centro Nacional de Microbiología) 35 casos, de los que 16 correspondieron a serotipos vacunales. Dos de los aislamientos enviados no pudieron llegar a ser serotipados (Tabla 18).



#### 4. Datos de vacunación:

##### a. Datos sobre vacunados

Los siguientes datos sobre cobertura vacunal de Prevenar 13<sup>®</sup> en menores de 3 años en Aragón, son datos procedentes del programa OMI AP (utilizado en los centros de atención primaria de Aragón) y recogidos en el estudio del Dr. Fernando de Juan Martín, especialista en Pediatría, miembro del Comité Asesor de Vacunas de Aragón y la Dra. M<sup>a</sup> Isabel Lostal Gracia, especialista en Pediatría.



**Figura 18:** Porcentaje de niños menores de tres años vacunados en Aragón por número de dosis de vacuna recibidas.

La cobertura vacunal recomendada para la vacunación individual con cuatro dosis no llega al 35%, mientras que la cobertura con tres dosis se sitúa en torno al 50% (Figura 18).

b. Estimación de los costes de la vacuna en menores de 1 año

Asumiendo una población de 12.000 niños menores de un año, los costes de la vacuna podrían estimarse del modo indicado en la Tabla 19.

**Tabla 19:** Estimación de costes de la vacuna Prevenar 13<sup>®</sup> en Aragón.

| Precio (3 dosis) | Cobertura 50% | Cobertura 95% |
|------------------|---------------|---------------|
| Farmacia (76,3€) | 1.373.400€    | 2.609.460€    |
| Convenio (46€)   | 828.000€      | 1.573.200€    |

## **DISCUSION**

### Sesgos y limitaciones

Los datos obtenidos de las distintas fuentes de datos en Aragón presentan las siguientes limitaciones:

- Los datos de cobertura vacunal actual podrían estar infravalorados ya que al ser una vacuna sin financiación, una parte de la población (que se puede permitir este desembolso) se vacuna en centros privados y consultas particulares.
- El Sistema de información microbiológica de Aragón solo recoge datos obtenidos en un número limitado de hospitales (Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS), Hospital Clínico Lozano Blesa (HCU), Hospital de Alcañiz y Hospital Ernest Lluch de Calatayud) y se obvian los referidos al primer nivel asistencial y otros hospitales de la Comunidad Autónoma.
- De las enfermedades causadas por neumococo solo la meningitis es actualmente enfermedad de declaración obligatoria (EDO), por lo que podrían existir mayor morbilidad relacionada con el neumococo que la reflejada en este estudio.

Por otra parte, el estudio Heracles que se pretende utilizar como referencia comparativa, a falta de otro más adecuado, tiene también algunas limitaciones metodológicas: en la Comunidad de Madrid se vacunaba previamente a dicho estudio sistemáticamente con la vacuna Prevenar 7<sup>®</sup> (4 dosis). La vacuna

Prevenar 13® se administra con una pauta distinta a la empleada en Aragón. Además existen apreciables diferencias en las características poblacionales entre las dos comunidades tanto cuantitativa como cualitativamente .

Con el fin de paliar estos sesgos y limitaciones, hemos utilizado fuentes de datos de distinta procedencia. Esto debería permitir un conocimiento más válido de la repercusión epidemiológica y clínica debida al neumococo, y del impacto previsible que tendría la extensión de la vacuna.

El análisis económico realizado puede tener diferencias significativas con el gasto real que pueda suponer la ENI en Aragón ya que el mismo se ha realizado en base a medias estadísticas y a un tarifado por día de ingreso igual para todos los pacientes.

Para hacernos idea de la importancia del tema estudiado, la neumonía es el segundo GRD (Grupos Relacionados por Diagnóstico) en frecuencia en la base de datos del CMBD después del parto (diagnóstico más frecuente de ingreso en hospitales de Aragón) y el primer GRD en cuanto a estancias hospitalarias. Además el Servicio de Neumología presenta la segunda tasa más alta de reingreso, después del de oncología (49).

Los casos presentados son los extraídos del CMBD, que es un registro de altas hospitalarias, por lo que es una cifra infravalorada de lo que suponen las distintas enfermedades neumocócicas en Aragón. Sin embargo, no tenemos constancia de los casos tratados desde atención primaria, de los que no requieren ingreso y los de otras patologías causadas por el neumococo (otitis media aguda, sinusitis). En la actualidad, la única forma clínica de enfermedad

invasiva por neumococo de la que se tienen datos de manera precisa es la meningitis neumocócica, de la que se dispone información desde el 2007 a través del Sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO) por declaración individualizada.

Según los resultados encontrados en nuestro estudio, y desde el punto de vista epidemiológico, podemos decir que en Aragón se cumple lo ya descrito en la literatura existente. Casi el 50% de los casos coinciden con los meses de invierno en el hemisferio norte, de diciembre a marzo. Dichos porcentajes son similares a los publicados por el Centro Nacional de Epidemiología (en su informe anual de vigilancia epidemiológica de las enfermedades transmisibles) a nivel nacional (39). También son similares a los encontrados por los servicios de vigilancia epidemiológica de otras Comunidades Autónomas (C. Valenciana, Madrid, Galicia) (35, 44, 45).

En Aragón, la ENI afecta más a los hombres que a las mujeres, con una razón de masculinidad de 1,5. Se puede destacar que en pacientes pediátricos, dicho predominio masculino se sigue cumpliendo. Se podría pensar que afecta más a los hombres por sus estilos de vida, pero en nuestro estudio se observa una predilección por el sexo masculino por parte del neumococo. Este predominio masculino coincide con los datos oficiales publicados de la Sección de Vigilancia Epidemiológica de Aragón y del Centro Nacional de Epidemiología (39, 50).

En la sección de Resultados hemos descrito que las infecciones neumocócicas afectan más a las personas de edad avanzada, pero existe una excepción: los menores de dos años, que agrupan la mitad de los casos de todos los casos

pediátricos (menores de 15 años). El neumococo se aprovecha de situaciones de inmunodepresión (en el caso de los extremos de edad, inmunodepresión fisiológica). Por ello es importante iniciar la vacunación antineumocócica lo antes posible (las vacunas antineumocócicas conjugadas no son efectivas antes de los dos meses).

La cobertura vacunal en Aragón, según los datos analizados conseguidos (2013), está en torno al 50% (con tres dosis de vacunas), aunque según las recomendaciones oficiales para vacunación individual serían necesarias cuatro dosis. En ese caso se puede estimar que la cobertura descendería hasta un 30%. Este último porcentaje coincide con otro estudio realizado en la provincia de Huesca (51). Al ser una vacuna que hasta este momento no ha estado financiada (excepto en casos de inmunodepresión), y teniendo en cuenta el precio de 76 € por dosis, la cobertura podría variar mucho de una zona básica de salud a otra, teniendo en cuenta además la situación económica en los últimos años. Podría ser interesante como reflejo de posibles desigualdades en salud, conocer la cobertura vacunal en las diferentes zonas básicas.

Con estos niveles de cobertura el número de casos de ENI del CMBD no ha sufrido reducciones significativas. De hecho en 2013 hubo más casos en niños que en 2012. Sin embargo, desde el punto de vista microbiológico se ha experimentado un cambio en los últimos años. Desde que se empezó a vacunar en el año 2006 contra el neumococo (con vacunas conjugadas) se ha producido un cambio en los casos serotipados. A principios del siglo XXI, en torno al 90% de los serotipos registrados estaban incluidos en la PCV13, en la actualidad se aprecia un descenso del número de serotipos vacunales y un aumento progresivo de los serotipos no recogidos en la vacuna conjugada.

Probablemente los datos disponibles sean insuficientes para poder establecer un patrón evolutivo de la enfermedad. Habrá que vigilar en los próximos años si se produce un remplazo de los serotipos y la evolución del número de casos. Sin embargo, los serotipos incluidos en la vacuna son los más multiresistentes y los que producen enfermedades más graves.

Desde un punto de vista económico, con los datos de nuestro estudio no podemos afirmar que la introducción de la vacuna en el calendario sea una medida costo-efectiva a corto plazo. Sin embargo, en el estudio Heracles (que estudia la evolución de la ENI desde la inclusión en el año 2006 de la vacuna antineumocócica en la comunidad de Madrid) con una cobertura del 75%, observaron una reducción del 68% en la tasa total de hospitalizaciones infantiles debida al descenso del 84% en la tasa de ENI por serotipos incluidos en la vacuna PCV13.

Con todo, habría que considerar otros posibles efectos beneficiosos de la vacuna: la reducción de otitis media aguda (primera causa en frecuencia de enfermedad neumocócica), sinusitis y neumonías que no precisan hospitalización. Además la implantación de la vacuna en el calendario vacunal infantil se ha observado que disminuye la incidencia de ENI en todos los grupos de edad. En Estados Unidos, un año después de la implantación de la vacuna, la incidencia de la enfermedad neumocócica invasiva cayó un 69% entre los menores de dos años vacunados, un 32% en adultos y un 18% entre los grupos de más edad (>65 años), ninguno de los cuales había recibido la vacuna en ningún momento (11).

Los niños menores de cinco años son los que mayores tasas de portador presentan y por lo tanto pueden actuar como fuente de infección de la enfermedad. En este sentido podría ser interesante valorar la inmunización en otros grupos de población que pueden actuar también como fuente de infección de la enfermedad, como los profesionales sanitarios, o en grupos de riesgo como en ancianos institucionalizados.

Es previsible, al igual que ocurre con otras vacunas, que cuando se consigan coberturas vacunales por encima del 90% puede que se potencie el impacto de la inmunización con la inmunidad de grupo.

Otro aspecto a considerar es la reducción de resistencias a los antibióticos. Este hecho ya se observó en el estudio de Madrid y se atribuyó a la reducción del serotipo 19 A (52). Las reducciones en la enfermedad neumocócica resistente a los antibióticos deberían conducir a un menor uso de antibióticos en general. Un estudio realizado en Finlandia demostró que la introducción de la vacuna antineumocócica en el calendario de vacunación infantil redujo las compras de antibióticos en un 8 % (53). También se ha descrito recientemente que la vacunación de los niños contra el neumococo en África se ha traducido en un descenso de la resistencia observada a los antibióticos (54).

También se está empezando a apreciar que al introducir una vacuna conjugada neumocócica (PCV) de manera sistemática en un país no solo se reduce la incidencia global de la enfermedad neumocócica invasiva en los lactantes (el grupo de edad vacunado) sino también en los adultos. Además se reducen las infecciones resistentes a la penicilina en ambos grupos de edad (52-54).



El presente estudio es el primero que analiza los datos de ingresos hospitalarios por ENI en Aragón, pudiendo ser una referencia para estudios post-implantación de la vacuna. Además se hace una primera aproximación acerca de lo que pueden suponer los costes de introducción de dicha vacuna en el calendario vacunal.

Con todo lo expuesto y en base a la literatura existente, la implantación de esta vacuna, de manera sistemática, en el calendario vacunal de Aragón podría ser positiva. Sin embargo para poder evaluar de una manera precisa los efectos de la misma, será necesario mejorar el Sistema de Vigilancia de la Enfermedad Invasiva por Neumococo en Aragón, para conocer la incidencia por grupos edad, la forma clínica, la identificación del serotipo y la información sobre el estado vacunal, para permitir conocer la evolución temporal de la enfermedad y el impacto de la vacunación en nuestro medio.



## **CONCLUSIONES:**

1. Con los datos disponibles actualmente, no se puede constatar aun ningún efecto sobre la reducción de la incidencia de ENI Aragón debida a la vacuna del neumococo.
2. Una vez se produzca la implantación de la vacuna frente a neumococo en el calendario vacunal, deberían monitorizarse las tendencias de la ENI y las variaciones de los serotipos involucrados en las infecciones por neumococo a fin de valorar adecuadamente la efectividad de la vacuna.
3. El previsible descenso de la ENI y sus posibles implicaciones beneficiosas (posible descenso de resistencias a los antibióticos, disminución de las secuelas de la enfermedad, etc.) suponen motivos razonables para justificar la implantación de la vacuna en el calendario de vacunación infantil.



## **Bibliografía.**

1. Plotkin S, Orenstein W, Offit P. Vaccines 6ed. Saunders, 2012.
2. Shaw AFB, A histological study of the mummy of Har-Mose, the singer of the eighteenth dynasty (c. 1490 B. C.). J Path Bact. 1938;47:115
3. Ledermann W. Streptococcus pneumoniae un Terminator. Una historia personal de bacterias. Primera Edición. Santiago de Chile: RIL Editores, 2007. p. 55-61.
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Pneumococcal Disease. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases, 13th Edition, April 2015. Disponible en: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/pneumo.pdf>
5. Ruiz-Contreras J. Infección por neumococo. Asociación Española de Pediatría (AEMPS). 2014. Disponible en: <http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/neumococo.pdf>
6. Levinson W. Microbiología e inmunología médicas. Octava edición. McGraw-Hill, 2006.
7. Moraga-Llop F. Enfermedad neumocócica en la era vacunal y emergencia de serotipos. ¿Tendencias temporales y reemplazo de serotipos? Rev Enferm Infecc Microbiol Clin. 2009; 27(1):1-4.
8. Hidalgo Vicario MI, Montón Alvarez JL. Vacunas. Algo más que el calendario vacunal. Cuestiones y respuestas. 2ª edición. GSK 2014.
9. Smillie WG, Caldwell EL. A Study of pneumonia in a rural area in Southern Alabama. J Exp Med. **1929** Jul 31;50(2):233-44.

10. García Vera C. Estado de portador de neumococo en niños y su relación con la enfermedad invasiva. ¿Qué ha cambiado tras la introducción de la vacuna conjugada?. Rev. Pediat. Aten. Primaria. 2010;12:457-82.
11. OMS, UNICEF, Banco Mundial. Vacunas e inmunización: situación mundial, 3ª edición. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2010  
Disponible en:  
[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44210/1/9789243563862\\_spa.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44210/1/9789243563862_spa.pdf)
12. World Health Organization. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization: WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec. 2007;82:93-104.
13. Fenoll A, Granizo JJ, Aguilar L, Giménez MJ, Aragonese-Fenoll L, Hanquet G, Casal J, Tarrago D. Temporal Trends of Invasive Streptococcus pneumoniae Serotypes and Antimicrobial Resistance Patterns in Spain from 1979 to 2007. J Clin Microbiol. 2009 Apr; 47(4): 1012-20.
14. Alfayate-Miguélez S, Ruiz Gómez J, Sanchez-Solis de Querol M, Guerrero Gómez C, Pérez Simón M, Ortiz Romero MM, Núñez Trigueros ML, López Yepes ML, Blazquez Abellán A, Zarauz García JM, Ruiz Merino G, Ortuño Del Moral MP; Grupo de estudio de Enfermedades infecciosas de la Comunidad Autónoma de Murcia. Antibiotic susceptibility of Streptococcus pneumoniae in healthy carrier children in Murcia (Spain). Anal. Pediatr. (Barcelona). 2014 Nov 11. Disponible en:  
<http://www.analesdepediatria.org/es/linkresolver/sensibilidad-streptococcus-pneumoniae-ninos-portadores/S1695-4033%2814%2900460-3/>
15. Siber GR, Klugman KP, Mäkelä PH. Pneumococcal vaccines. The impact of conjugate vaccine. Washington, DC: ASM Press; 2008

16. Vaccines and Preventable Diseases: Pneumococcal Disease - Q&A. Centers for Disease Control and Prevention, April 1, 2010. <http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/pneumo/dis-faqs.htm>.
17. Atkinson W, Wolfe S, Hamborsky J, McIntyre L. Centers for Disease Control and Prevention. Pneumococcal Disease. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases.*, eds. 11th ed. Washington DC: Public Health Foundation, 2009. <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/pneumo.pdf>.
18. Plans Rubió P, Garrido Morales P, Salleras Sanmartí L. Cost-effectiveness of Neumococcal Vaccination in Catalonia. *Rev. Esp. Salud Pública* 1995; 69: 409-417.
19. Pachón I, Limia A, Navarro JA, Pérez JJ, Torrecilla A, García F, et al. Nuevas vacunas antineumocócicas conjugadas. Grupo de trabajo de neumococo 2009. Febrero 2010. Disponible en: [http://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/202025-Vacunas\\_Neumococo\\_2010.pdf](http://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/202025-Vacunas_Neumococo_2010.pdf)
20. Pineda Solas V. Vacunas Conjugadas. *Rev. Pediatr. Aten. Primaria.* 2005;7 Supl 4:S65-74.
21. Vaccines and Preventable Diseases: Pneumococcal Disease - Q&A. Centers for Disease Control and Prevention, April 1, 2010. <http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/pneumo/dis-faqs.htm>.
22. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV13) Information Statement. U.S. Department of Health and Human Services/Centers for Disease Control and Prevention National Immunization. Last Revised - 04/15/2013. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/meds/a610017.html>

23. Actualización en vacunación antineumocócica 2010. Recomendaciones del Comité Asesor de Vacunas. AEP, 2010. Disponible en: <http://vacunasaep.org/sala-de-prensa/actualizacion-en-vacunacion-antineumococica-2010-recomendaciones-del-comite-asesor-de-vacunas>
24. World Health Organization. Pneumococcal conjugate vaccines. Recommendations for production and control of pneumococcal conjugate vaccines. Who Tech Rep Ser 2005; 927 (annex 2): 64-98.
25. Trejos Solórzano ME et al. Estudio costo efectividad de la vacuna conjugada contra el neumococo en Costa Rica. San José, 2012. Disponible en: <http://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/material-publicado/descargas/investigaciones/vacunas-1/1564-estudio-costo-efectividad-de-la-vacuna-conjugada-contr-el-neumococo-en-costa-rica/file>
26. Lucero MG<sup>1</sup>, Dulalia VE, Nillos LT, Williams G, Parreño RA, Nohynek H, Riley ID, Makela H. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing vaccine-type invasive pneumococcal disease and X-ray defined pneumonia in children less than two years of age. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Oct 7;(4):CD004977.
27. Pavia M, Bianco A, Nobile CG, Marinelli P, Angelillo IF. Efficacy of pneumococcal vaccination in children younger than 24 months: a meta-analysis. Pediatrics. 2009 Jun;123(6):e1103-10.
28. Moore MR, Link-Gelles R, Schaffner W, Lynfield R, Lexau C, Bennett NM, Petit S, Zansky SM, Harrison LH, Reingold A, Miller L, Scherzinger K11, Thomas A, Farley MM, Zell ER, Taylor TH Jr, Pondo T, Rodgers L, McGee L, Beall B, Jorgensen JH, Whitney CG. 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 Mar;15(3):301-9.



29. Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria, (SEPEAP). *Pediatría Integral* 2011; XV(10): 899-906.
30. Moraga-Llop FA. Vacunación antineumocócica. Más allá de la infancia. *Med Clin (Barc)*, 136(13):580-582, 2011.
31. CDC. Prevention of pneumococcal disease among infants and children - use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2010;59(No. RR-11):1-1.
32. Web de la Agencia Europea de medicamentos. Ficha técnica de Prevenar 13®. Disponible en:  
<http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Prevenar13/emea-combined-h1104es.pdf>
33. Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, Gault S, van Werkhoven CH, van Deursen AM, Sanders EA, Verheij TJ, Patton M, McDonough A, Moradoghli-Haftvani A, Smith H, Mellelieu T, Pride MW, Crowther G, Schmoele-Thoma B, Scott DA, Jansen KU, Lobatto R, Oosterman B, Visser N, Caspers E, Smorenburg A, Emini EA, Gruber WC, Grobbee DE. Polysaccharide Conjugate Vaccine against Pneumococcal Pneumonia in Adults. *N Engl J Med*. 2015 Mar 19;372(12):1114-25.
34. Feikin DR, Kagucia EW, Loo JD, Link-Gelles R, Puhan MA, Cherian T, Levine OS, Whitney CG, O'Brien KL, Moore MR; Serotype Replacement Study Group. Serotype-Specific Changes in Invasive Pneumococcal Disease after Pneumococcal Conjugate Vaccine Introduction: A Pooled Analysis of Multiple Surveillance Sites. *PLoS Med*. 2013;10(9):e1001517.

35. Ciancotti Olivera LR, Huertas Zarcob I, Pérez Pérez E, Carmona Martí E, Carbó Malonda R, Gil Bruc A, González Moran F. Enfermedad neumocócica invasiva en la Comunitat Valenciana. Seis años de vigilancia (2007-2012). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33(3):149–155
36. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Recommended immunisations for pneumococcal disease. Disponible en: <http://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Pages/Scheduler.aspx> Castiglia P. Recommendations for Pneumococcal Immunization Outside Routine Childhood Immunization Programs in Western Europe.
37. Sistema de Información Microbiológica. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Informe anual del Sistema de Información Microbiológica 2012. Madrid, 2014.
38. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Calendarios vacunales. Comunidades y Ciudades Autónomas. <http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/proteccionSalud/infancia/vacunaciones/programa/vacunaciones.htm>
39. Centro Nacional de Epidemiología. Resultados de la vigilancia epidemiológica de las enfermedades transmisibles. Informe anual 2012. Madrid, 2014.
40. Díez-Domingo J, Pereiró I, Morant A, Gimeno C, Lerma M, Oyagüez I and Gonzalez A . Epidemiology of Invasive Streptococcus pneumoniae Infections in Children in Spain, 1996-1998. *Journal of Infection* (2002) 45: 139-143.
41. Ciancotti Olivera LR, Huertas Zarco I, Pérez Pérez E, Carmona Martí E, Carbó Malonda R, Gil Bruc A, González Moran F. Enfermedad neumocócica invasiva en la Comunitat Valenciana. Seis años de vigilancia (2007-2012). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33(3):149–155

42. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Vacunas de uso humano autorizadas en España, combinadas bacterianas. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/vacunas/autorizadasEspana/comb\\_Bacterianas.htm](http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/vacunas/autorizadasEspana/comb_Bacterianas.htm)
43. Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Posicionamiento del Comité Asesor de Vacunas de la AEP sobre el calendario de vacunación común de mínimos para España. An Pediatr (Barc). 2014;80(1):1-5.
44. Grupo de trabajo de la Ponencia de Registro y Programa de Vacunas. Enfermedad invasoras por Streptococcus Pneumoniae. Abril 2006. Disponible en: [http://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/84893-neumococo\\_mayo2006.pdf](http://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/84893-neumococo_mayo2006.pdf)
45. Servicio Madrileño de Salud. ENFERMEDAD INVASORA POR STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE EN LA COMUNIDAD DE MADRID, CMBD 2010 Y EVOLUCIÓN. Disponible en: <http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobheadername1=Content-disposition&blobheadername2=cadena&blobheadervalue1=filename%3DInfNeumococoCMBD2010.pdf&blobheadervalue2=language%3Des%26site%3DPortalSalud&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1310770228986&ssbinary=true>
46. Dirección General de Innovación y Gestión de la Salud Pública y del Servicio Gallego de Salud. Vacunación frente al neumococo. (Estudio piloto en Galicia). 2010 Disponible en: [http://www.sergas.es/cas/DocumentacionTecnica/docs/SaudePublica/vacunacion/instruccion%20neumococo\\_castellano.pdf](http://www.sergas.es/cas/DocumentacionTecnica/docs/SaudePublica/vacunacion/instruccion%20neumococo_castellano.pdf)

47. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Calendario de Vacunación y Salud Pública. Nota de Prensa. 14 de enero de 2015. Disponible en:  
<http://www.msssi.gob.es/gabinete/notasPrensa.do?id=3526>
48. CONSEJO INTERTERRITORIAL DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD. Calendario recomendado año 2015. Disponible en:  
<http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/docs/CalendarioVacunacion2015.pdf>
49. Servicio de Evaluación y Acreditación. Dirección General de Planificación y Aseguramiento. Hospitalización en Aragón CMBD-Registro de altas Informe 2011. Disponible en:  
<http://www.aragon.es/estaticos/GobiernoAragon/Departamentos/Sanidad BienestarSocialFamilia/Sanidad/Profesionales/Atencion Primaria/CMBD-Informe2011.pdf>
50. Dirección General de Salud Pública. Informe de situación de S. pneumoniae. Aragón 2000-2014. Disponible en:  
[http://www.aragon.es/estaticos/GobiernoAragon/Departamentos/Sanidad BienestarSocialFamilia/Sanidad/Profesionales/13\\_SaludPublica/18\\_Vigilancia\\_Epidemiologica/INFORME%20NEUMOCOCO%20ARAGON%202000\\_2014.pdf](http://www.aragon.es/estaticos/GobiernoAragon/Departamentos/Sanidad BienestarSocialFamilia/Sanidad/Profesionales/13_SaludPublica/18_Vigilancia_Epidemiologica/INFORME%20NEUMOCOCO%20ARAGON%202000_2014.pdf)
51. Rodríguez Fraguas MC. Cobertura vacunal de las vacunas no financiadas, en Huesca ciudad y alrededores. Proyecto Fin de Máster de la Universidad de Zaragoza. MÁSTER UNIVERSITARIO EN SALUD PÚBLICA 2012 – 2013. Disponible en:  
<http://zaguan.unizar.es/record/13192?ln=es>

52. Picazo J, Ruiz-Contreras J, Casado-Flores J, Giangaspro E, García-de-Miguel MJ, Hernández-Sampelayo T, Otheo E, Méndez C; Heracles Study Group. Impact of introduction of conjugate vaccines in the vaccination schedule on the incidence of pediatric invasive pneumococcal disease requiring hospitalization in Madrid 2007 to 2011. *Pediatr Infect Dis J.* 2013 Jun;32(6):656-61
53. Palmu AA, Jokinen J, Nieminen H, Rinta-Kokko H, Ruokokoski E, Puumalainen T, Borys D, Lommel P, Traskine M, Moreira M, Schuerman L, Kilpi TM. Effect of pneumococcal Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV10) on outpatient antimicrobial purchases: a double-blind, cluster randomised phase 3-4 trial. *Lancet Infect Dis.* 2014 Mar;14(3):205-12
54. Callaway E. Hidden bonus from vaccination. Immunization against pneumococcus in Africa also reduces antibiotic resistance. *Nature.* 2014; 512:14-15.
55. Servicio Aragonés de Salud. Tarifas de Cargos a terceros. Tarifas 2015.