



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original

Análisis espacial y temporal de la enfermedad neumocócica invasora por serotipos resistentes a eritromicina



Abelardo Claudio Fernández Chávez^{a,*}, Luis García Comas^b, Diana Gómez Barroso^c, Rebeca Ramis Prieto^c, Nieves López Fresneña^d, Cornelia Bishofberguer Valdes^a y Jesús María Aranaz Andrés^a

^a Medicina Preventiva del Hospital Universitario Ramón y Cajal. IRYCIS, Madrid, España

^b Servicio de Epidemiología de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid, Madrid, España

^c Centro Nacional de Epidemiología, Madrid, España

^d Medicina Preventiva del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 8 de febrero de 2021

Aceptado el 3 de junio de 2021

On-line el 10 de julio de 2021

Palabras clave:

Resistencia antibiótica

Enfermedad neumocócica invasiva

Consumo de antibióticos

R E S U M E N

Objetivos: Estudiar la distribución espacio-temporal de los casos de enfermedad neumocócica invasora (ENI) por serotipos resistentes a eritromicina y su relación con el consumo comunitario de macrólidos y la cobertura vacunal infantil.

Métodos: Se seleccionaron los casos de ENI en mayores de 59 años residentes en la Comunidad de Madrid (CM) notificados en el periodo de 2007 a 2016. Las variables estudiadas fueron obtenidas de los sistemas de información vacunal y de Prestación Farmacéutica. Se utilizó el punto de corte (concentración mínima inhibitoria de eritromicina > 0,5 mg/L) de la clasificación de EUCAST para definir los serotipos resistentes a eritromicina. Mediante JointPoint se estimaron las tendencias de las incidencias de casos por serotipos resistentes a eritromicina incluidos en la vacuna trecevalente (STVCN13) y no incluidos (STnoVCN13). La asociación de esas incidencias con el consumo comunitario de macrólidos y la cobertura vacunal se hizo mediante modelos de Poisson. Para la detección de clústeres espacio-temporales se utilizó el estadístico SatScan.

Resultados: Se identificaron 1.936 casos, de ellos, se detectó que 427 serotipos eran resistentes a la eritromicina. La incidencia de todos los casos por serotipos resistentes fue descendente (AAPC: -5,40%). La incidencia de casos por STVCN13 resistentes a la eritromicina fue descendente con un porcentaje anual del cambio (APC: -13,8) y estuvo asociada inversamente a la cobertura vacunal infantil (IRR 0,641), mientras que la de casos por STnoVCN13 resistentes a eritromicina fue ascendente (APC: 4,5) y no se asoció con la cobertura. Se detectó un clúster por STnoVCN13 y ninguno por STVCN13 tras la inclusión de la trecevalente en el calendario vacunal infantil.

Conclusiones: El descenso de ENI por STVCN13 resistentes se asoció con el incremento de la cobertura vacunal infantil. La presencia de clústeres de casos por STnoVCN13, en el periodo posterior a la inclusión de la VCN13, indica reemplazo de serotipos. El aumento de los casos por STnoVCN13 resistentes podría estar relacionado por el reemplazo de los serotipos vacunales en la colonización nasofaríngea, facilitada por el consumo de macrólidos todavía a niveles altos en la CM.

© 2021 Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Spatial and temporal analysis of invasive pneumococcal disease due to erythromycin-resistant serotypes

A B S T R A C T

Keywords:

Antibiotic resistance

Invasive pneumococcal disease

Use of antibiotics

Objectives: To study the spatio-temporal distribution of cases of invasive pneumococcal disease (IPD) due to serotypes resistant to erythromycin and its relationship with community consumption of macrolides and childhood vaccination coverage.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: abelardoclaudio.fernandez@salud.madrid.org (A.C. Fernández Chávez).

<https://doi.org/10.1016/j.eimc.2021.06.009>

0213-005X/© 2021 Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Methods: We selected IPD cases in adults over 59 years old, residents in the Community of Madrid (MC), notified in the period 2007–2016. The variables studied were obtained from the Vaccination Information Systems and the Pharmaceutical Service. The cut-off point (minimum inhibitory erythromycin concentration > 0.5 mg/L) of the EUCAST classification was used to define erythromycin resistant serotypes. We used JointPoint to estimate the incidence trends by erythromycin resistant serotypes included in the 13-valent vaccine (STPCV13) and not included in it (STnoPCV13). The association of these incidences with the community consumption of macrolides and vaccination coverage was made using Poisson models. Statistical scanning was used for the detection of temporal-spaces clusters of cases.

Results: 1936 cases were identified, of which 427 erythromycin resistant serotypes were identified. The incidence of all cases due to resistant serotypes was decreasing (AAPC: -5,40%). During the period studied, the incidence of cases due to erythromycin resistant STPCV13 was decreasing with an annual percentage change (APC): -13.8 and was inversely associated with childhood vaccination coverage (IRR 0.641), while that of cases due to erythromycin resistant STnoPCV13 was ascending (APC): 4.5; and was not associated with coverage. 1 cluster was detected by STnoPCV13 and none by STPCV13 after the date of inclusion of the 13-valent in the childhood vaccination calendar.

Conclusions: The decrease in IPD due to resistant STPCV13 was associated with an increase in childhood vaccination coverage. The presence of clusters due to STnoPCV13 after the date of inclusion of the 13-valent vaccine in the childhood vaccination calendar indicates serotypes replacement. The increase in cases of resistant STnoPCV13 could be related to the replacement of vaccine serotypes in nasopharyngeal colonization, facilitated by the consumption of macrolides still at high levels in MC.

© 2021 Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La resistencia antibiótica es un importante problema de Salud Pública, con un impacto clínico todavía no definido¹. El *Streptococcus pneumoniae* es la causa más frecuente de infecciones respiratorias. Existen más de 100 serotipos, de los cuales aproximadamente 20 ocasionan más del 90% de casos de enfermedad neumocócica invasora (ENI)². Los primeros serotipos resistentes aparecieron en las áreas con mayor consumo de antibióticos de Sudáfrica a finales de 1970³. Las resistencias iniciales a betalactámicos pronto se extendieron a otros antibióticos, como los macrólidos, considerados tratamientos de primera línea frente a las infecciones respiratorias altas.

En Europa, los primeros neumococos resistentes aparecieron en la década de 1980. La incidencia de casos por serotipos resistentes a macrólidos ha permanecido estable en los últimos años, en España la proporción de casos (21,6% en 2017) es menor que la de otros países europeos, como Francia (23,35%), Rumania (27,6%), Bulgaria (27,6%) o Italia (23,4%)⁴.

El factor de riesgo poblacional más importante de la resistencia antibiótica es el consumo comunitario de antimicrobianos. Los estudios indican que las áreas con mayor consumo de antibióticos tienen un incremento en la incidencia de casos resistentes⁵. Otro factor influyente es la vacunación sistemática infantil por la vacuna antineumocócica conjugada (VCN)^{6,7}. La VCN actuaría disminuyendo la colonización faríngea de *Streptococcus pneumoniae* en los niños menores de dos años, considerados los principales reservorios y transmisores al resto de la población⁸.

En 2006 se incluyó en el calendario de vacunación infantil, de la Comunidad de Madrid (CM), la vacuna heptavalente (VCN7), que cubre los serotipos 4, 6 B, 9 V, 14, 18 C, 19 F y 23 F. Como consecuencia del reemplazo de serotipos observado, en 2010 fue sustituida por la vacuna trecevalente (VCN13), con seis serotipos adicionales (1, 5, 7 F, 3, 6 A y 19 A)⁹.

Aunque la incidencia de ENI es decreciente en los últimos 10 años¹⁰, cabría esperar una distribución geográfica similar entre los casos por serotipos resistentes a la eritromicina y el consumo de macrólidos¹¹, así como distinta distribución espacial y temporal entre los casos por serotipos resistentes y sensibles a la eritromicina.

El objetivo de este estudio es analizar la distribución espacio-temporal de los casos de ENI por serotipos resistentes a la

eritromicina en la CM en el periodo comprendido entre 2007 y 2016 y su relación con el consumo comunitario de macrólidos y la cobertura vacunal infantil.

Métodos

Ámbito y periodo de estudio

Casos de ENI mayores de 59 años, residentes en la CM notificados en el periodo 2007–2016. Dicho periodo se subdividió en los periodos: pre-VCN13 (2007–2009) y VCN13 (2011–2016). En el año 2010 se incluyó la VCN13 en el calendario vacunal infantil de la CM.

Definición de caso

Se utilizó la definición de caso de ENI de la Red de Vigilancia Epidemiológica, que requiere que se cumpla alguno de los criterios de laboratorio: aislamiento, detección de ADN o de antígeno de *S. pneumoniae* en muestras procedentes de sitios normalmente estériles. El criterio que se cumplió para definir un caso de ENI en el presente estudio fue el aislamiento del *S. pneumoniae* en una muestra estéril. Se definió como resistencia a eritromicina el incremento de la concentración mínima inhibitoria de eritromicina superior a 0,5 mg/L en el antibiograma.

Fuentes de datos y variables

Se incluyeron los casos notificados al Sistema de Vigilancia de enfermedades de declaración obligatoria. Este sistema recoge variables demográficas, clínicas, epidemiológicas y microbiológicas mediante un formulario estandarizado. El laboratorio Regional de Salud Pública realizó la identificación de los serotipos mediante la reacción de Quellung y el análisis de sensibilidad antibiótica de acuerdo con la clasificación del *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST)¹². Los casos se clasificaron en cuatro grupos según el tipo de serotipo: 1) cualquier serotipo (ST total), 2) serotipos incluidos en la VCN13 (STVCN13), 3) serotipos adicionales a la VCN7, incluidos en la VCN13 (STVCN13no7) y 4) serotipos no incluidos en la VCN13 (STnoVCN13).

El Sistema de Información Vacunal aportó el número de casos vacunados por año. La cobertura vacunal anual (CV13) se calculó



Figura 1. Áreas sanitarias históricas de la Comunidad de Madrid.

como la proporción de niños primovacunados de la cohorte de dos años de edad y se categorizó en tres niveles (< 85%, 86-90% y > 90%).

Por otra parte, el Sistema de Información y Análisis de la Prestación Farmacéutica aportó el consumo comunitario de antibióticos, que se expresó como dosis diaria definida (DDD) perteneciente a la población madrileña mayor de 59 años. La DDD agrupa el consumo por principio activo prescrito (ATC) de una familia de antibióticos (macrólidos)¹³. Posteriormente se calculó la DDD por 1.000 habitantes día (DHD) de los mayores de 59 años¹³. Se utilizó la siguiente fórmula: $DHD = (DDD \times 1000) / \text{población} \times 365$. La población de referencia se obtuvo del Padrón Continuo del Instituto de Estadística de la CM.

Análisis de los datos

El análisis de la tendencia se realizó mediante modelos Join-Point Trend Analysis, que calculó el porcentaje anual del cambio (APC) entre la incidencia acumulada de un año y el siguiente. También se estimó la media del porcentaje anual del cambio (AAPC) de las incidencias acumuladas en todo el periodo estudiado. Ambas estimaciones fueron realizadas para los cuatro grupos de casos definidos según serotipo.

Las incidencias medias anuales de los periodos pre-VCN13 y VCN13 se compararon para cada grupo de casos mediante los índices de razón de tasas (IRR) obtenidos de los modelos Poisson.

Para llevar a cabo el análisis espacial se calculó la incidencia acumulada de casos de cada una de las 11 áreas de salud históricas (fig. 1) en los periodos pre-VCN13 y VCN13 para los cuatro grupos de casos definidos. Las incidencias se suavizaron mediante la técnica «empirical bayes» y se representaron en mapas. Esta técnica calcula la media ponderada entre la incidencia acumulada bruta de cada área y la incidencia acumulada media global de forma proporcional al tamaño de la población. De esta manera, las áreas con poblaciones pequeñas tienen valores más cercanos a la media y las de

poblaciones grandes valores más cercanos a su incidencia cruda. El consumo de macrólidos (DHD) también se calculó por área de salud para ambos periodos.

La detección de clústeres de casos se realizó mediante el estadístico SatScan, desarrollado por Kulldorff, siguiendo una distribución de Poisson¹⁴. Este método consiste en crear una ventana cilíndrica que cambia constantemente de centro, radio y altura, escaneando las áreas de Madrid. Restringimos el radio de la ventana a la distancia promedio entre los centroides de las áreas. Para cada centroide de un área, el radio varió desde cero a 25 km. La altura del cilindro representó la dimensión de tiempo, entre uno y 10 años. El clúster más probable fue el que tenía más casos de lo esperado en las dimensiones espacio-temporales establecidas. El valor p fue obtenido a través de las simulaciones de Monte Carlo (999 repeticiones) con un intervalo de confianza del 95%.

La asociación de Incidencia acumulada anual de ENI con la CV13 y la DHD se estudió para los cuatro grupos de casos mediante un modelo de Poisson. Este análisis comprende el periodo de 2010 a 2016, ya que la VCN13 se incluyó en 2010 en el calendario vacunal infantil.

Los programas estadísticos utilizados fueron STATA v. 14, Geoda, SatScan y JoinPoint Trend Analysis.

Resultados

Se notificaron por el Sistema de Vigilancia de Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO) 4.678 casos. Se aislaron e identificaron los serotipos de 4.466 casos (95,4%) en el Laboratorio Regional de Salud Pública, 1.936 casos en mayores de 59 años, de los cuales el 22,1% (427 casos) fueron por serotipos resistentes a eritromicina.

En la figura 2a, b y c se representa la evolución de la cobertura de VCN13, el consumo de macrólidos y la incidencia de ENI por serotipos resistentes a eritromicina por grupo de serotipo.

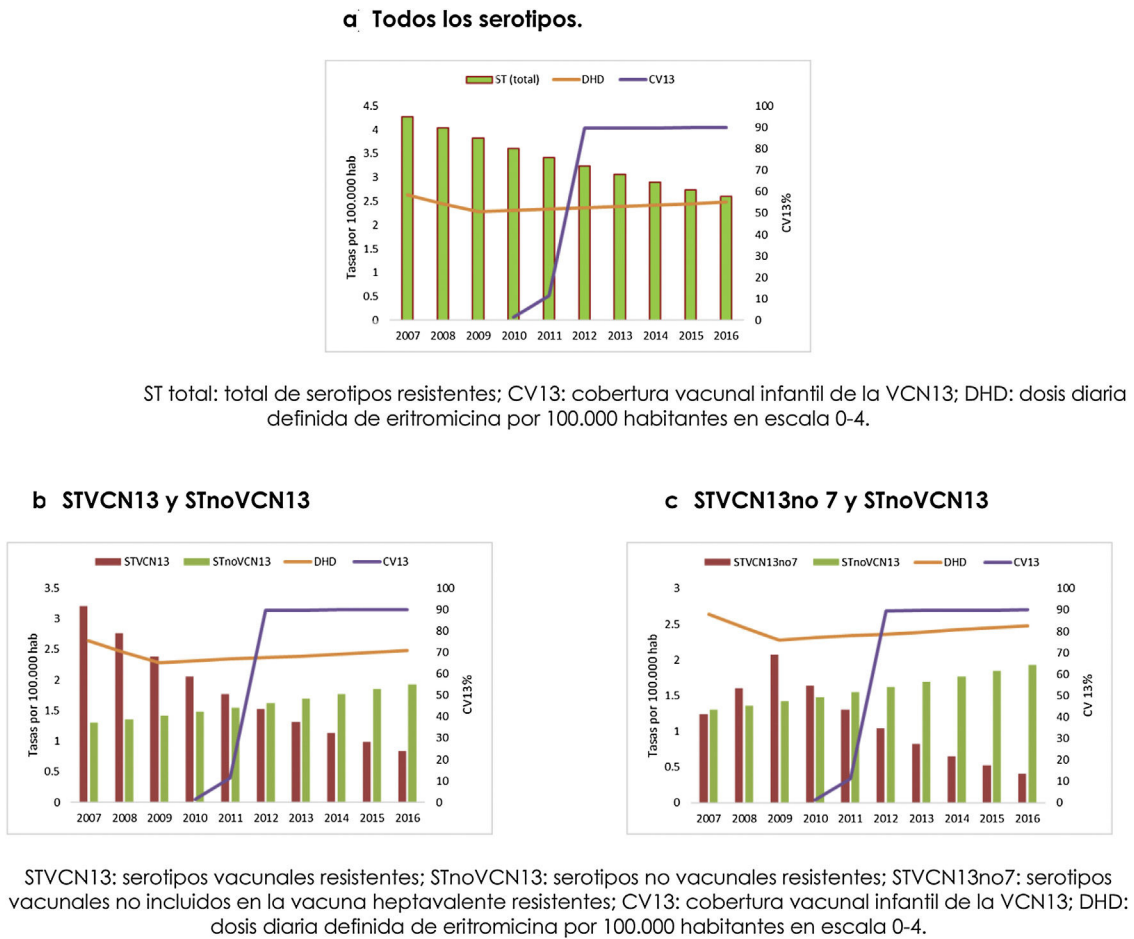


Figura 2. Tendencias de las Incidencias de casos de ENI resistentes a eritromicina y grupo de serotipos. Comunidad de Madrid. Años 2007 a 2016. a) Todos los serotipos. b) STVCN13 y STnoVCN13. c) STVCN13no 7 y STnoVCN13.

La incidencia de casos de ENI por serotipos resistentes a eritromicina fue decreciente para el conjunto de serotipos y para los serotipos vacunales. Sin embargo, la incidencia de casos por STVCN13no7 fue ascendente hasta el año 2009, a partir del cual empezó a descender, coincidiendo con el incremento de la cobertura de la VCN13. Por otra parte, la tendencia de los casos por STnoVCN13 fue ascendente durante todo el periodo.

La cobertura vacunal fue creciente desde que se incluyó en el calendario infantil en el año 2010 y alcanzó el máximo en 2012. El consumo de macrólidos descendió entre 2007 y 2009, manteniéndose estable hasta finalizar el periodo estudiado.

Las tendencias de las incidencias fueron estimadas mediante JoinPoint. La tendencia de los casos por STVCN13 fue descendente a lo largo de todo el periodo estudiado (AAPC: -13,8%) y el descenso de los casos por STVCN13no7 sólo lo fue en el periodo VCN13 (APC: -20,6%), ambas tendencias fueron estadísticamente significativas. La CV13 describió una tendencia ascendente y estadísticamente

significativa, desde el año de su inclusión en el calendario vacunal infantil (AAPC: 98,6%). La tendencia del consumo comunitario de macrólidos describió un primer periodo descendente seguido de uno ascendente, ambos estadísticamente no significativos.

La incidencia anual media para los grupos de casos de ENI fue menor en el periodo VCN13, excepto para los casos por STnoVCN13 (tabla 1).

En el periodo pre-VCN13, las áreas de salud con incidencias medias suavizadas más altas de los ST totales, STVCN13 y STnoVCN13 fueron la 6, la 8 y la 10, mientras que en el periodo posVCN13 fueron la 8, la 10 y la 1. Con respecto a los casos por STVCN13no7, fueron las áreas 6, 18 y 9 en el periodo pre-VCN13 y 8, 10 y 11 en el periodo VCN13 (fig. 3).

Con relación a los macrólidos, las áreas con mayor consumo fueron la 1, la 3 y la 8 en ambos periodos. El consumo aumentó en el área 9 y descendió en el área 6 en el periodo VCN13 (fig. 3).

Grupos de serotipos	Incidencia acumulada		IRR ⁵	p
	Pre-VCN13	VCN13		
ST total ¹	4,27	2,76	0,65	0,00
STVCN13 ²	2,88	1,10	0,38	0,00
STVCN13no7 ³	1,64	0,74	0,45	0,00
STnoVCN13 ⁴	1,39	1,67	1,20	0,13

1: todos los serotipos; 2: serotipos vacunales; 3: serotipos adicionales a la VCN7; 4: serotipos no vacunales; 5: Índice de razón de tasas.

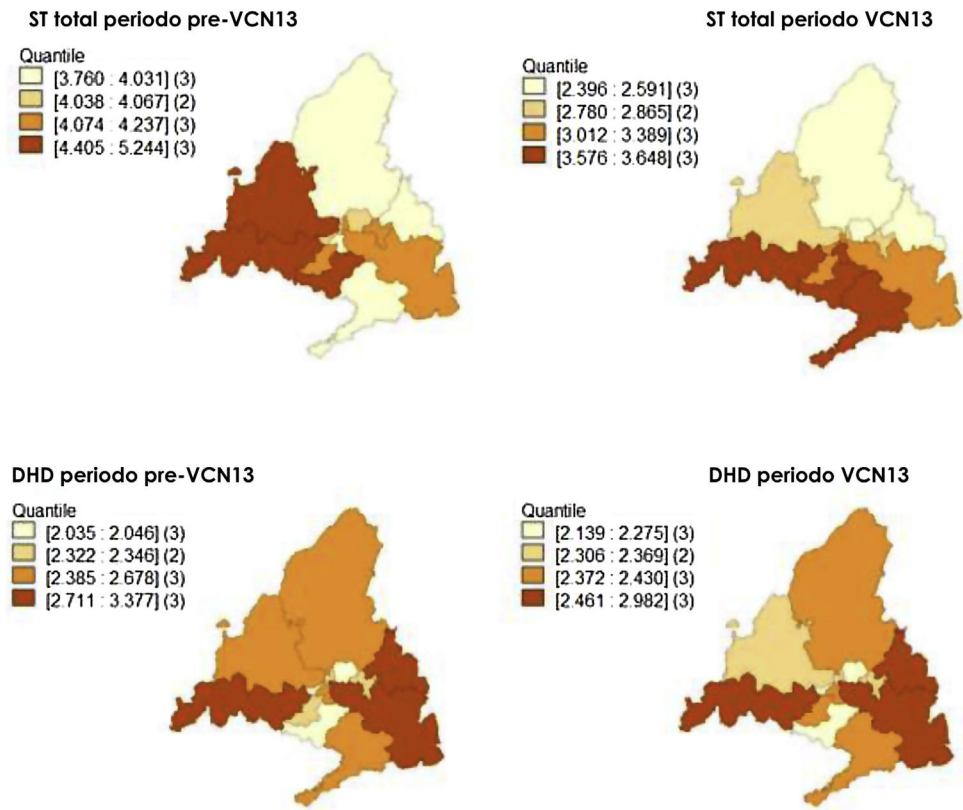


Figura 3. Incidencias suavizadas de ENI por serotipos resistentes eritromicina y del consumo comunitario de macrólidos DHD en los periodos pre-VCN13 y VCN13.

Tabla 2
Clústeres espacio- temporales de casos de ENI por serotipos resistentes a eritromicina

ENI por serotipo	Clúster	Áreas	Fecha (inicio/ final)		Observados	Esperados	RR ⁵	p
ST total ¹	1	1	2007	2012	57	30,76	1,98	0,001
	2	8	2008	2009	19	6,03	3,25	0,003
STVCN13 ²	1	2, 4, 3, 7, 1	2007	2010	81	49,94	1,98	0,001
	2	8	2008	2009	14	3,13	4,70	0,002
STVCN13no7 ³	1	2, 4, 3, 7, 1	2008	2010	47	25,6	2,24	0,005
STnoVCN13 ⁴	1	7, 9, 4	2014	2015	25	11,16	2,41	0,045

1: total de serotipos; 2: serotipos vacunales; 3: serotipos adicionales a la VCN7; 4: serotipos no vacunales; 5: riesgo relativo.

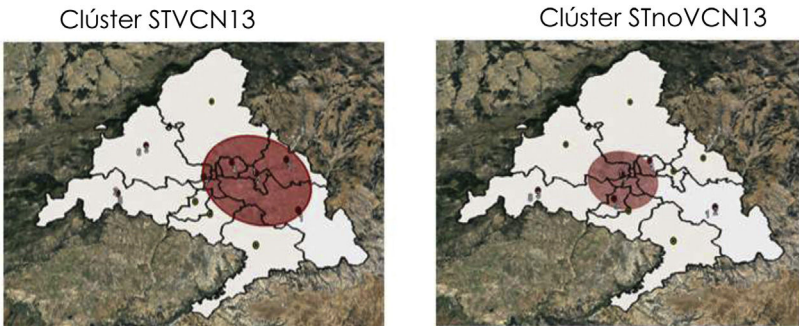


Figura 4. Clústeres espacio- temporales de caso de ENI por STVCN13 y STnoVCN13

Se detectaron dos clústeres por STVCN13 en los periodos pre-VCN13 y un clúster por STnoVCN13 en el periodo VCN13. Las áreas de salud 4 y 7 coincidieron en los clústeres por STVCN13 y STnoVCN13 (tabla 2 y fig. 4).

La cobertura de VCN13 infantil se asoció inversamente con la incidencia de casos por serotipos vacunales, pero no con la de casos por STnoVCN13. El consumo comunitario de macrólidos no se asoció con la incidencia de ninguno de los grupos de serotipos, pero

la IRR fue mayor de 2 para los grupos de ST total y STnoVCN13 (tabla 3).

Discusión

La incidencia de casos de ENI por serotipos resistentes a eritromicina, incluidos en la VCN, disminuyó en los adultos mayores de 59 en el periodo estudiado. Durante el cual la VCN7 y después la

Tabla 3

Asociación de la incidencia de ENI por serotipos resistentes a eritromicina con la cobertura VCN13 infantil y el consumo comunitario de macrólidos. Periodo 2010-2016

	IRR ⁵	IC 95%	
ST total ¹			
CV13*	0,829	0,708	0,972
DHD	2,185	0,651	7,329
STVCN13 ²			
CV13*	0,641	0,501	0,821
DHD	1,849	0,281	12,181
STVCN13no7 ³			
CV13*	0,535	0,395	0,724
DHD	0,422	0,040	4,434
STnoVCN13 ⁴			
CV13	1,004	0,814	1,239
DHD	2,455	0,501	12,025

1: total de serotipos; 2: serotipos vacunales; 3: ST no vacunales; 4: Serotipos adicionales a la VCN7; 5: IRR: Índice de razón de tasas.

* IRR con $p < 0,05$.

VCN13 estuvieron incluidas en el calendario de vacunación infantil. El mecanismo de acción de la VCN consiste en disminuir la portación faríngea de *S. pneumoniae* en los niños menores de dos años, considerados los reservorios y transmisores del microorganismo a la población adulta^{6,7,15}. De esta manera la vacunación sistemática infantil reduce la propagación de los serotipos vacunales sensibles y resistentes. Este efecto indirecto vacunal también lo hemos visto en países de nuestro entorno, que presentaron descensos de las tasas de incidencia en adultos^{16–18}. Por el contrario, en países con bajas coberturas vacunales infantiles, la incidencia se mantuvo alta (Vietnam 72%)¹⁹.

En los Estados Unidos, los serotipos con resistencia a macrólidos pasaron de representar el 18% de casos aislados en el año 1998 al 45% en 2011²⁰. En algunos países europeos, como Malta o Rumania, también se registraron altas prevalencias (40%), aunque en otros como Holanda la prevalencia fue menor (4,3%)²¹. En Madrid el aumento de la incidencia de casos por serotipos vacunales resistentes a los macrólidos se observó antes de la inclusión de la VCN13 en el calendario vacunal sistemático.

Para valorar el efecto indirecto y específico de la VCN13, hemos estudiado la incidencia de casos por serotipos incluidos en la vacuna y dentro de ellos de los STVCN13no7, que fueron los serotipos diana de la vacuna. Una particularidad de la evolución de estos serotipos fue el corto ascenso de su incidencia hasta el año 2010, fecha de inclusión de la VCN13 en el calendario de vacunación infantil. Esto podría deberse a la presión del consumo comunitario de macrólidos, a pesar de la ligera disminución observada en ese periodo, y al reemplazo de serotipos provocado por la cobertura de la VCN7^{11,22,23}. A pesar de ello, en nuestro estudio no hemos observado asociaciones significativas entre la incidencia de casos y el consumo de macrólidos. Situación que podría explicarse por la estabilidad del consumo de macrólidos a lo largo del periodo estudiado y al efecto contrario y neutralizante de la cobertura vacunal infantil.

Las áreas con mayor consumo de macrólidos tuvieron mayor incidencia de casos. Estas áreas fueron similares en el periodo pre-VCN13 y VCN13 y se localizaron en el sur de la CM. Según el estudio MEDEA, las áreas mencionadas agrupan las zonas básicas de salud con mayores índices de privación^{24,25}. Es de destacar que el empeoramiento de las condiciones socioeconómicas es un factor de riesgo poblacional de resistencia antibiótica^{26,27}.

Por otra parte, la incidencia de casos por serotipos no vacunales aumentó en el periodo vacunal superando el descenso de los casos por serotipos vacunales. Constituyendo un comportamiento similar al reemplazo de serotipos tras la inclusión de la VCN7^{28–30}. En países occidentales con programas de vacunación sistemática infantil,

también se ha observado el aumento de la prevalencia de los casos por serotipos resistentes no incluidos en la vacuna²¹. Otro factor que puede explicar el incremento de los casos por serotipos no vacunales tiene relación con la diseminación de linajes con mecanismos de resistencia a macrólidos como es el caso de serotipos 24F-CC230³¹.

El análisis espacio-temporal también indica la posibilidad de reemplazo de serotipos vacunales por los no vacunales. Los clústeres de ENI por serotipos vacunales se presentaron sólo en el periodo pre-VCN13, lo que es indicativo del efecto inhibidor de la cobertura vacunal infantil durante el periodo VCN13. Por lo contrario, los clústeres por serotipos no vacunales se notificaron en el periodo VCN13, considerándose serotipos emergentes. Nuevamente, los clústeres para ambos grupos de serotipos se identificaron en áreas con peor situación socioeconómica.

Una de las limitaciones del estudio es la ausencia de datos de cobertura vacunal infantil por área de salud, aunque se estima que no hubo diferencias geográficas importantes. Otra limitación es no haber incluido variables socioeconómicas en el análisis, que podrían estar asociadas a la distribución de la incidencia. Por otra parte, la naturaleza del estudio ecológico impide extrapolar los resultados a nivel individual. A pesar de ello, las fuentes de información utilizadas aportan validez al estudio, debido a la alta calidad de los datos aportados por el Sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria, entre los que cabe destacar la elevada proporción de casos con el serotipo identificado.

Podemos concluir que la incidencia de ENI por serotipos resistentes a eritromicina ha descendido en mayores de 59 años a expensas de los casos por STVCN13. Al mismo tiempo, el aumento de la incidencia de casos por serotipos no vacunales y su detección como clúster en el periodo VCN13 nos indican reemplazo de los serotipos vacunales. Finalmente, el consumo comunitario de macrólidos se mantuvo estable en todo el periodo de estudio y no parece haber influido decisivamente en la evolución de los casos por serotipos resistentes.

Los resultados obtenidos apoyan la necesidad de fomentar las políticas de vacunación y de uso racional de antibióticos. La introducción de vacunas que incluyan a los serotipos resistentes más frecuentes podría ser de gran valor para controlar la ENI causada por los mismos. En todo caso, es imprescindible continuar con los programas de vigilancia activa, epidemiológica y microbiológica.

Financiación

No se recibió financiación para la elaboración del presente trabajo de investigación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Liñares J, Ardanuy C, Pallares R, Fenoll A. Changes in antimicrobial resistance, serotypes and genotypes in *Streptococcus pneumoniae* over a 30-year period. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16:402–10.
- Johnson HL, Deloria-Knoll M, Levine OS, Stoszek SK, Freimanis Hance L, Reithinger R, et al. Systematic evaluation of serotypes causing invasive pneumococcal disease among children under five: the pneumococcal global serotype project. *PLoS Med*. 2010;7.
- Visalli MA, Jacobs MR, Appelbaum PC. Susceptibility of twenty penicillin-susceptible and -resistant pneumococci to levofloxacin, ciprofloxacin, ofloxacin, erythromycin, azithromycin, and clarithromycin by MIC and time-kill. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1997;28:131–7.
- Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2017. European Centre for Disease Prevention and Control. 2018 [Consultado 29 noviembre 2018]. Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2017>.

5. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *The Lancet*. 2005;365(9459):579–87.
6. Fitzwater S.P., Chandran A., Santosham M., Johnson H.L. The Worldwide Impact of the Seven-valent Pneumococcal. *The Pediatric Infectious Disease Journal* [Consultado 13 julio 2017]. Disponible en: http://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2012/05000/The_Worldwide_Impact_of_the_Seven_valent_16.aspx.
7. Eldan M., Leibovitz E., Piglansky L., Raiz S., Press J., Yagupsky P. et al. Predictive value of pneumococcal nasopharyngeal cultures. *The Pediatric Infectious Disease Journal* [Consultado 13 julio 2017]. Disponible en: http://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2000/04000/Predictive_value_of_pneumococcal_nasopharyngeal.7.aspx.
8. Hays C., Vermee Q., Agathine A., Dupuis A., Varon E., Poyart C., et al. Demonstration of the herd effect in adults after the implementation of pneumococcal vaccination with PCV13 in children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;36:831–8.
9. Moreno-Pérez D., Álvarez García FJ., Arístegui Fernández J., Barrio Corrales F., Cilleruelo Ortega MJ., Corretger Rauet JM., et al. Calendario de vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones 2012. *An Pediatría*. 2012;76:42.
10. Enfermedad neumocócica invasiva en la Comunidad de Madrid. Año 2015. Sistema de Vigilancia de EDO. Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid. N° 6. Volumen 22. Junio 2016: 6–31.
11. Yu VL., Chiou CCC., Feldman C., Ortvist A., Rello J., Morris AJ., et al. An international prospective study of pneumococcal bacteremia: correlation with in vitro resistance, antibiotics administered, and clinical outcome. *Clin Infect Dis*. 2003;37:230–7.
12. Richter SS., Heilmann KP., Dohrn CL., Riahi F., Beekmann SE., Doern GV. Changing Epidemiology of Antimicrobial-Resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States, 2004–2005. *Clin Infect Dis*. 2009;48:e23–33.
13. The Anatomical Therapeutic Chemical Classification System with Defined Daily Doses (ATC/DDD). WHO [Consultado 22 Oct 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/classifications/atcddd/en/>.
14. Kulldorff M. A spatial scan statistic. *Commun Stat - Theory Methods*. 1997;26:1481–96.
15. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec*. 2008;83:373–84.
16. Hampton LM., Farley MM., Schaffner W., Thomas A., Reingold A., Harrison LH., et al. Prevention of Antibiotic-Nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* With Conjugate Vaccines. *J Infect Dis*. 2012;205:401–11.
17. Tomczyk S., Lynfield R., Schaffner W., Reingold A., Miller L., Petit S., et al. Prevention of Antibiotic-Nonsusceptible Invasive Pneumococcal Disease With the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine. *Clin Infect Dis*. 2016;62:1119–25.
18. Imöhl M., Reinert RR., van der Linden M. Antibiotic susceptibility rates of invasive pneumococci before and after the introduction of pneumococcal conjugate vaccination in Germany. *Int J Med Microbiol*. 2015;305:776–83.
19. Song J-H., Jung S-I., Ko KS., Kim NY., Son JS., Chang H-H., et al. High prevalence of antimicrobial resistance among clinical *Streptococcus pneumoniae* isolates in Asia (an ANSORP study). *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48:2101–7.
20. Kim L., McGee L., Tomczyk S., Beall B. Biological and Epidemiological Features of Antibiotic-Resistant *Streptococcus pneumoniae* in Pre- and Post-Conjugate Vaccine Eras: a United States Perspective. *Clin Microbiol Rev*. 2016;29:525–52.
21. McGeer D., Green AK., Low DE. Macrolide Resistance in Bacteremic Pneumococcal Disease: Implications for Patient Management. *Clin Infect Dis*. 2006;43:432–8.
22. Vanderkooi OG., Low DE., Green K., Powis JE., McGeer A. Predicting Antimicrobial Resistance in Invasive Pneumococcal Infections. *Clin Infect Dis*. 2005;40:1288–97.
23. Stevens RW., Wenger J., Bulkow L., Bruce MG. *Streptococcus pneumoniae* non-susceptibility and outpatient antimicrobial prescribing rates at the Alaska Native Medical Center. *Int J Circumpolar Health*. 2013;72:22297.
24. Domínguez-Berjón MF., Borrell C., Cano-Serral G., Esnaola S., Nolasco A., Pasarín MI., et al. Construcción de un índice de privación a partir de datos censales en grandes ciudades españolas (Proyecto MEDEA). *Gaceta Sanitaria*. 2008;22:179–87 [Consultado 12 Sep 2018]. Disponible en: <http://www.gacetasanitaria.org/es/construccion-un-indice-privacion-partir/articulo-resumen/S0213911108712329/>.
25. Domínguez-Berjón MF., Gandarillas A., del Pozo JS., Zorrilla B., Soto MJ., López L., et al. Census tract socioeconomic and physical environment and cardiovascular mortality in the Region of Madrid (Spain). *J Epidemiol Community Health*. 2010;64:1086–93.
26. Lynch JP., Zhanel GG. *Streptococcus pneumoniae*: Does Antimicrobial Resistance Matter? *Semin Respir Crit Care Med*. 2009;30:210–38.
27. Fenoll A., Granizo JJ., Aguilar L., Giménez MJ., Aragonese-Fenoll L., Hanquet G., et al. Temporal Trends of Invasive *Streptococcus pneumoniae* Serotypes and Antimicrobial Resistance Patterns in Spain from 1979 to 2007. *J Clin Microbiol*. 2009;47:1012–20.
28. Lindstrand A., Galanis I., Darenberg J., Morfeldt E., Naucner P., Blennow M., et al. Unaltered pneumococcal carriage prevalence due to expansion of non-vaccine types of low invasive potential 8 years after vaccine introduction in Stockholm Sweden. *Vaccine*. 2016;34:4565–71.
29. Kaplan S.L., Barson W.J., Lin P.L., Stovall S.H., Bradley J., Tan Q.T. et al. Serotype 19A Is the Most Common Serotype Causing Invasive Pneumococcal Infections in Children. *Pediatrics* [Consultado 16 Dic 2017]. Disponible en: <http://pediatrics.aappublications.org/content/125/3/429?pagewanted=all>.
30. Muñoz-Almagro C., Jordan I., Gene A., Latorre C., García-García JJ., Pallares R. Emergence of Invasive Pneumococcal Disease Caused by Nonvaccine Serotypes in the Era of 7-Valent Conjugate Vaccine. *Clin Infect Dis*. 2008;46:174–82.
31. González-Díaz A., Cámara J., Ercibengoa M., Cercenado E., Larrosa N., Quesada MD., et al. Emerging non-13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) serotypes causing adult invasive pneumococcal disease in the late-PCV13 period in Spain. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26:753–9.