

TESI DOCTORAL:

VACUNACIÓ ANTIGRIPAL I

ANTIPNEUMOCÒCCICA EN NENS

AMB CONDICIONS DE RISC A

CATALUNYA

Doctoranda: Roser González Baulies

Directora de tesi: Magda Campins Martí

Doctorat en Ciències de la Salut

Departament de Pediatria, Ginecologia, Obstetrícia i Medicina Preventiva

Universitat Autònoma de Barcelona

Any 2015

TESI DOCTORAL:
VACUNACIÓ ANTIGRIPAL I
ANTIPNEUMOCÒCCICA EN NENS
AMB CONDICIONS DE RISC A
CATALUNYA

Doctoranda: Roser González Baulies

Directora de tesi: Magda Campins Martí

Doctorat en Ciències de la Salut

Departament de Pediatria, Ginecologia, Obstetrícia i Medicina Preventiva

Universitat Autònoma de Barcelona

Any 2015

Índex:

Introducció	1
1. GRIP	1
-Microbiologia.....	1
-Transmissió.....	2
-Història.....	3
-Clínica.....	4
-Epidemiologia.....	5
-Prevenció. Vacunació antigripal.....	7
-Recomanacions de vacunació.....	8
2. INFECCIÓ PNEUMOCÒCCICA	11
-Microbiologia.....	11
-Patogènia.....	11
-Història.....	12
-Clínica.....	13
-Epidemiologia.....	13
-Prevenció. Vacunació antipneumocòccica.....	15
-Tipus de vacunes.....	16
-Recomanacions de les vacunes antipneumocòcciques.....	17

Justificació.....	19
Resum resultats i discussió dels articles	20
Article 1: González R, Campins M, Rodrigo JÁ, Uriona S, Vilca LM.	
<i>Cobertura de vacunación antigripal en niños con condiciones de riesgo en Cataluña. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2015 Jan;33(1):22-6.</i>	
-Objectius	20
-Material i mètode	20
-Resultats	21
-Discussió.....	22
Article 2: González R, Armadans L, Martínez X, Moraga F, Campins M.	
<i>Cobertura de vacunación antipneumocócica en niños con condiciones de riesgo en Cataluña. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2015 Feb 18. pii: S0213-005X(15)00044-0. doi: 10.1016/j.eimc.2015.01.003. [En premsa].</i>	
-Objectius	24
-Material i mètode	24
-Resultats	25
-Discussió.....	26
Article 3: González R, Armadans L, Rodrigo JÁ, Campins M. Incidencia de hospitalizaciones por enfermedad neumocócica invasiva en niños con condiciones de riesgo en Cataluña (2005-2012). Enferm Infecc Microbiol Clin. 2015 Aug 27. pii: S0213-005X(15)00281-5. doi: 10.1016/j.eimc.2015.07.006. [En premsa].	
-Objectiu.....	28

-Material i mètode	28
-Resultats	29
-Discussió.....	30
Conclusions.....	32

Introducció

1. GRIP

-Microbiologia

El virus de la grip o virus influenza pertany a la família dels *Orthomyxoviridae*. N'hi ha de tres tipus: A, B i C. El tipus A es classifica segons els seus antígens Hemaglutinina (H) i Neuraminidasa (N) de la membrana.^{1,2}

Els antígens Hemaglutinina i Neuraminidasa poden experimentar dos tipus de variacions:

- Deriva antigènica (*antigenic drift*): Variacions menors produïdes a causa de mutacions puntuals dels antígens. Aquestes mutacions es donen amb una freqüència menor de l'1% cada any, i cada pocs anys les variants més prevalents van canviant. En infectar l'ésser humà, les noves variants no seran reconegudes pels anticossos que la persona ja tenia contra les variants anteriors. Aquest fet permet al virus re-infectar l'ésser humà diverses vegades al llarg de la seva vida, i per tant donar lloc a les epidèmies estacionals de grip. Això explica també la necessitat de revacunar-se contra la grip cada any.
- Canvi antigènic (*antigenic shift*): Variacions antigèniques majors que culminen en la introducció d'un nou subtipus d'Hemaglutinina o Neuraminidasa. Es dona per la redistribució dels segments vírics a les cèl·lules infectades amb dos virus influenza diferents (de vegades fins i

tot provinents d'espècies diferents, per exemple els porcs o les aus). Aquesta redistribució dóna lloc a soques noves; aquestes, en entrar en contacte amb la població (que no hi està immunitzada) produeixen altes taxes d'infecció i resulten en pandèmies.

-Transmissió

El virus es pot transmetre per contacte directe amb un individu infectat, i també per contacte indirecte, a través d'un objecte intermediari o fòmit ^{3, 4}. S'ha observat que el virus d'influenza pot persistir en una superfície inanimada fins a 2 dies⁵.

El principal mecanisme de transmissió es per gotes grosses (>5 µm de diàmetre), quan la persona infectada estossega, esternuda, ...; es poden propulsar fins a 1 metre de distància i es dipositen a la mucosa de l'individu susceptible.

La possibilitat de transmissió del virus de la influença per via aèria a través d'aerosols està encara en estudi. Es tracta de la disseminació del virus en gotetes petites (≤ 5 µm de diàmetre) o en petites partícules de pols; aquestes poden romandre suspeses a l'aire durant llarg temps i poden ser transportades llargues distàncies pels corrents d'aire, i posteriorment ser inhalades per l'individu susceptible. No es considera que aquesta sigui una via habitual de transmissió de la grip, tot i que podria ser possible sota algunes circumstàncies concretes com per exemple durant alguns procediments mèdics que generen aerosols (broncoscòpies, intubacions).

-Història

Al segle V a C Hipòcrates va definir per primer cop el quadre clínic de la grip. Durant l'Edat Mitjana se'n van descriure també diversos episodis. La primera pandèmia reconeguda va aparèixer el 1580. Els italians van anomenar la malaltia "*influència planetària*", a causa d'uns fenòmens astrals que havien observat abans del brot i que van considerar que hi estaven relacionats; d'aquí va sorgir el nom d'influenza ⁶

Al segle XIX hi va haver diverses pandèmies, com la de 1830-31, la de 1833 (algunes fonts consideren com la mateixa pandèmia de 1830-31)⁷ i la del 1889-1892 ⁸.

Durant el segle XX es van produir 3 pandèmies⁹: La primera va ser la pandèmia de 1918-1919, anomenada "*grip espanyola*" (tot i que els experts estan d'acord que no va començar a Espanya)^{10, 11, 12}. Aquesta pandèmia s'estima que va afectar uns 500 milions de persones arreu del món i va presentar una taxa de letalitat superior al 2,5%. Revisant els càlculs de mortalitat, s'estima que la pandèmia de grip va produir unes 50 milions de defuncions, tot i que es considera que hi pot haver una important infrarepresentació de la veritable mortalitat, la qual podria haver arribat a ser el doble¹³. A Espanya, la taxa de mortalitat va arribar a ser de 14 morts per 1000 habitants, i s'estima que més de 260.000 espanyols van morir a causa d'aquesta pandèmia ¹².

La segona pandèmia del segle XX es va produir l'any 1957, i es va anomenar "*grip asiàtica*". El virus causant es va identificar com a influença A, subtipus H2N2 ¹⁴. S'estima que la pandèmia va afectar un 40-50% de la població, dels quals el 25-30% van presentar clínica. La taxa de mortalitat va ser al voltant d'1

per 4000, i es calcula que en total es van produir més d'1 milió de morts, tot i que alguna font afirma que podrien haver arribat als 4 milions de defuncions⁷.

L'any 1968 va sorgir la tercera pandèmia d'influenza del segle XX, anomenada "*grip de Hong Kong*", produïda per un virus A H3N29.

L'any 1930 es va aïllar per primer cop el virus influenza en porcs. L'any 1933 es va aïllar el primer virus influenza en humans (al que van anomenar influenza A); l'any 1940 el virus influenza B i l'any 1947 el virus influenza C2.

La primera gran pandèmia del segle XXI, la coneguda com a grip porcina es va iniciar a Mèxic, al març i principis d'abril de 2009¹⁵. L'11 de juny de 2009 l'OMS va fer un comunicat en què es declarava la pandèmia¹⁶. La Xarxa Europea de Vigilància d'Influenza (EISN) del Centre per a la Prevenció i Control de Malalties Europeu (ECDC) va notificar gairebé un milió de casos de síndrome gripal i més de 7,5 milions de casos d'infeccions; tot i que aquests només representen un petit percentatge del nombre de casos real¹⁷. El 10 d'agost de 2010 es va fer públic un comunicat en què es considerava com a finalitzada la pandèmia¹⁸.

-Clínica

Normalment el quadre clínic comença de forma brusca amb cefalea, febre, calfreds, artromiàlgies, malestar general, símptomes i signes oculars (dolor amb el moviment ocular, fotofòbia) i manifestacions respiratòries com tos, odinofàgia i congestió nasal. La durada habitual d'aquesta clínica sol ser menor d'una setmana, tot i que la tos pot durar 1-2 setmanes més.

Algunes de les complicacions de la infecció pel virus de la grip són la traqueobronquitis i la pneumònia, les sobreinfeccions i coinfeccions amb altres patògens, i l'exacerbació de patologies respiratòries cròniques com l'asma^{19, 20, 21}. Com a complicacions extrapulmonars es poden esmentar la sinusitis i otitis mitjana²², la síndrome de Reye (relacionada amb el consum d'àcid acetilsalicílic), complicacions musculars (miositis, rabdomiolisi, mioglobinúria)²³, alteracions cardíaques²⁴ (exacerbacions de cardiopaties subjacents), afectació del sistema nerviós central²⁵ (encefalopatia, síndrome Guillain-Barré) i síndrome del xoc tòxic.

Les complicacions de la grip són més freqüents en les persones grans, els lactants, els pacients amb patologies cròniques de base, i les embarassades en el 2n i 3r trimestre.

-Epidemiologia

La grip és una malaltia que afecta un nombre important de persones durant la temporada en què circula el virus. Gairebé cada any es produeixen epidèmies de grip, d'extensió i gravetat variables. El tipus A és el responsable de les epidèmies més extenses i greus. Aquestes solen tenir un inici brusc, un pic màxim al cap de 2-3 setmanes, una durada total de 2-3 mesos, i un final també brusc.

La grip s'associa a un excés de mortalitat, ja sigui de forma directa o indirecta.^{26, 27, 28, 29}. També està relacionada amb un excés d'hospitalitzacions,

tant de forma primària per influença i pneumònia com per complicacions respiratòries i cardiovasculars^{30, 31, 32}.

A més, la infecció pel virus influença i les seves complicacions representa també un nombre elevat de visites ambulatòries; s'ha estimat que en nens menors de 59 mesos les visites ambulatòries per aquesta causa són entre 10 i 250 vegades més freqüents que les hospitalitzacions per grip³³. Un 10-25% de les visites ambulatòries en nens de fins a 5 anys que van consultar per febre i/o malaltia respiratòria aguda van ser degudes a grip confirmada per laboratori³⁴.

Els nens amb certes patologies de base tenen més risc de presentar complicacions per la grip. Segons un estudi realitzat als Estats Units en infants fins a 23 mesos, la taxa de consultes ambulatòries en els nens amb condicions de risc era 28,7 per 100 persones-mes, gairebé el doble que en els nens sans (14,5 per 100 persones-mes); i la taxa d'hospitalitzacions era més del quàdruple (44,6 per 10.000 persones-mes en nens amb condicions de risc i 10,4 per 10.000 persones-mes en nens sans)³⁵.

A Catalunya, es disposa d'una xarxa sentinella de vigilància epidemiològica per facilitar informació tant a nivell nacional (al *Sistema de Vigilancia de la Gripe en España*, SVGE³⁶) com europeu (a l'*European Influenza Surveillance Network*, EISN³⁷) i mundial (*Global Influenza Surveillance and Response System* [GISRS]³⁸ de l'Organització Mundial de la Salut).

A la temporada 1999-2000 es va posar en marxa el *Pla d'Informació de les Infeccions Respiratòries Agudes a Catalunya* (PIDIRAC)³⁹, que té com a objectiu obtenir informació sobre la morbiditat per infeccions respiratòries agudes ateses per metges sentinella de tot el territori català (no només de la grip sinó d'altres virus, com el virus respiratori sincitial, parainfluenza,

adenovirus, coronavirus, rinovirus, enterovirus i bocavirus). La recollida d'informació es du a terme entre les setmanes epidemiològiques 40 i 20, a la temporada d'hivern.

-Prevenió. Vacunació antigripal

Per controlar la propagació del virus de la grip es recomana adoptar certes mesures com la higiene de mans i el compliment de l'etiqueta respiratòria ^{40 41}. La vacunació antigripal és, però, la mesura més important per prevenir la infecció pel virus influenza. Es disposa de diferents tipus de vacunes: virus sencer, fraccionades i de subunitats. En els darrers anys s'han autoritzat vacunes atenuades d'administració intranasal.

A causa de les variacions antigèniques, cada any s'ha d'elaborar una vacuna que inclogui les soques que, segons les recomanacions de l'OMS, és més probable que siguin les predominants la temporada següent. ^{42,43}

A Catalunya la campanya de la temporada 2011-2012 (temporada que correspon a les dades del present estudi) va començar el dia 3 d'octubre ⁴⁴.

Les accions que formen part de la campanya són:

- **Compra i distribució de les vacunes**
- Disponibilitat de vacunació a tots els Centres d'Atenció Primària i centres vacunals
- Accions d'informació a la població, mitjançant internet, materials informatius i a través de Sanitat Respon

- Plantejament d'una campanya específica per a la vacunació dels professionals sanitaris
- Seguiment de la vacunació, vigilància epidemiològica i avaluació

La vacuna es pot administrar a nens a partir dels 6 mesos d'edat. En nens fins a 3 anys, s'ha d'administrar la meitat de dosi, és a dir 0,25 ml; mentre que a partir dels 3 anys s'administra la dosi completa, 0,5 ml. En els infants menors de 9 anys que es vacunen per primera vegada contra la grip, la recomanació és administrar dues dosis separades com a mínim per 4 setmanes.

-Recomanacions de vacunació

En molts països d'Europa⁴⁵, incloent Espanya^{46, 47}, la immunització enfront la grip es limita a la població amb factors de risc. En altres, com Estats Units, la vacunació antigripal és universal i s'administra sistemàticament a tots els nens i adults a partir dels 6 mesos de vida⁴⁸.

A Catalunya, seguint les recomanacions del Departament de Salut es recomana l'administració de la vacuna en els següents grups de persones⁴⁹:

1.- Persones amb risc de complicacions:

- Persones de 60 o més anys d'edat.
- Persones internades en institucions tancades: residències geriàtriques, centres de malalts crònics, malalts mentals, etc.

- Persones amb malalties pulmonars o cardiovasculars cròniques (com la displàsia broncopulmonar, la fibrosi quística o l'asma)
- Persones amb malalties cròniques metabòliques (inclosa la diabetis mellitus)
- Pacients amb insuficiència renal i en diàlisi
- Pacients amb hepatopaties cròniques (hepatitis crònica, cirrosi hepàtica)
- Persones amb hemoglobinopaties i anèmies
- Persones amb asplènia
- Persones amb malalties neuromusculars greus o immunosupressió (incloent immunosupressió farmacològica, per VIH o en receptors de transplantaments)
- Persones amb malalties que comportin una disfunció cognitiva (Síndrome de Down, demències...)
- Persones amb obesitat mòrbida.
- Infants i adolescents (6 mesos-18 anys) que reben tractament continuat amb àcid acetilsalicílic.
- Embarassades en qualsevol trimestre de la gestació.

2.- Persones que poden transmetre la grip a individus d'alt risc

- Treballadors de la salut
- Treballadors d'institucions com residències geriàtriques o centres de malalts crònics.
- Personal que presta assistència domiciliària a individus d'alt risc

- Contactes domiciliaris de persones d'alt risc.

3. Altres:

- Treballadors de serveis públics essencials per a la comunitat: policies, bombers, protecció civil, emergències sanitàries, ...
- Viatgers internacionals; persones que poden estar en contacte amb aus sospitoses o conegudes d'estar infectades per virus de grip aviària altament patogènics

Tot i l'elevat consens existent a nivell internacional en aquestes recomanacions, les cobertures vacunals no son òptimes. A Catalunya, la cobertura vacunal en persones de 60 o més anys es troba al voltant del 53%, i en el grup dels professionals sanitaris al voltant del 19%⁵⁰. Pel que fa a la població pediàtrica, les dades disponibles indiquen que la cobertura vacunal es troba al voltant del 23,5%⁵¹.

Els nens amb patologies de base amb un risc més elevat de presentar complicacions de la grip són un col·lectiu en el qual es considera de gran importància l'administració de la vacuna antigripal⁵².

2. INFECCIÓ PNEUMOCÒCCICA

-Microbiologia

Streptococcus pneumoniae o pneumococ és un diplococ gram positiu. Segons la seva càpsula de polisacàrids, el pneumococ es pot classificar en serogrups i serotips. Actualment hi ha més de 20 serogrups diferents, que contenen cadascun entre 2 i 5 serotips, les estructures capsulars dels quals estan relacionades. En total hi ha més de 90 serotips diferents⁵³

-Patogènia

El pneumococ colonitza la nasofaringe, i sobreviu en el moc secretat per les cèl·lules epitelials. Entre un 5 i un 40% de persones sanes estan colonitzades, segons l'edat, l'època de l'any i altres factors; els percentatges més alts de colonització es donen en nens durant l'hivern⁵³.

Des de la nasofaringe, el pneumococ es pot propagar:

- Localment a superfícies mucoses properes causant otitis mitjana o pneumònia.
- Per via sanguínia, per exemple al cervell, les articulacions, els ossos, la cavitat peritoneal,....
- Directament al sistema nerviós central, en casos de fractura de la base del crani, fistules de LCR,....

La transmissió es persona a persona, per contacte directe o a través de microaerosols que es produeixen amb la tos i els esternuts.

-Història

A la dècada de 1870 es van publicar els primers informes de diplococs d'estructura allargada⁵⁴, i l'any 1881 es va descriure per primera vegada el pneumococ com a agent patogen. Durant la dècada del 1880, aquest bacteri es va identificar com a causant de pneumònia lobar, meningitis, endocarditis, artritis i otitis mitjana⁵⁵. Al 1891 es van fer els primers experiments d'immunització contra el pneumococ amb conills, i l'any 1911 es van fer els primers estudis vacunals en humans⁵⁶. Al mateix any es va evidenciar que l'optoquina, un derivat de la quinina, inhibia el creixement dels pneumococs.

Durant el segle XX es van anar descrivint diferents serotips. També es va avançar en el tractament antimicrobià, des dels primers estudis amb derivats de la quinina (1911), a les sulfonilamides (anys 30) i la penicil·lina (descoberta l'any 1929, però l'ús de la qual per a tractar les infeccions per pneumococ no es va estendre fins als anys 40⁵³), tot i que en pocs anys es desenvolupaven resistències.

També es van fer progressos importants en relació a la immunització⁵⁷, observant-se la capacitat de la càpsula polisacàridica del pneumococ per produir immunitat (anys 20), introduint-se els programes de vacunació antipneumocòccica hexavalent (anys 40) i posteriorment la 14-valent (1977)⁵⁸ i la 23-valent (1983)⁵⁹. Posteriorment, es va conjugar l'antigen polisacàrid amb

una proteïna transportadora que el processés i el presentés als limfòcits T per tal de millorar la resposta immune . L'any 2000 es va introduir la vacuna conjugada 7-valent⁶⁰, el 2009 la 10-valent i el 2010 la 13-valent.

-Clínica

El pneumococ pot produir una àmplia varietat de patologies, des de l'otitis mitjana aguda, la sinusitis o la pneumònia, fins a formes invasores que inclouen la meningitis, la bacterièmia, l'endocarditis, la peritonitis, l'artritis o l'osteomielitis pneumocòcciques.

-Epidemiologia

Streptococcus pneumoniae és una causa important de morbimortalitat. A nivell mundial s'ha estimat que es produeixen 1,6 milions de morts anuals per malaltia pneumocòccica⁶¹, de les quals 541.000 es donen en nens menors de 5 anys, i 6.800 es produeixen a la regió sanitària europea de l'OMS⁶²

Les taxes de malaltia pneumocòccica i de mort per aquesta causa són més elevades en els països en vies de desenvolupament, en els nens menors de 2 anys i en els majors de 65 anys, i en les persones amb patologies cròniques⁶³

El Sistema de notificació microbiològica de Catalunya (SNMC), que forma part de la xarxa de vigilància epidemiològica, recull informació d'aquells

microorganismes que tenen transcendència per a la salut pública, entre els que s'inclou el pneumococ.⁶⁴

Els criteri diagnòstic que s'utilitza per a determinar la infecció per pneumococ són l'aïllament d'*Streptococcus pneumoniae* o bé la detecció de l'antigen (diagnòstic de presumpció). Pel que fa a la infecció per una forma invasiva del pneumococ, els criteris diagnòstics són l'aïllament d'*Streptococcus pneumoniae* a un lloc habitualment estèril, o bé la detecció d'àcid nucleic d'*Streptococcus pneumoniae*, o bé la detecció d'antigen a un lloc habitualment estèril.⁶⁵ Segons dades del SNMC, l'any 2011 es van notificar 961 casos de malaltia pneumocòccica invasiva (la qual cosa suposa una taxa d'incidència del 12,7 per 100.000 habitants) i l'any 2012 es van notificar 1.016 casos (taxa d'incidència del 13,4 per 100.000 habitants)⁶⁶.

Pel que fa a dades a nivell d'Espanya en població pediàtrica general, s'han fet diversos estudis a Madrid⁶⁷, Castella i Lleó⁶⁸, Gran Canària⁶⁹, i la Comunitat Valenciana⁷⁰, amb taxes d'incidència de MPI que oscil·len entre 4,6 i 16,6 casos per 100.000 persones-any. A Europa, segons dades de l'*European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC), la taxa de MPI l'any 2011 va ser de 10,9 per 100.000 persones-any en menors d'un any, 5,8 per 100.000 persones-any en nens d'1-4 anys, i 1,5 per 100.000 persones-any en nens de 5-14 anys⁷¹. Als Estats Units, la taxa de MPI l'any 2007 en menors de 5 anys va ser de 23,6 per 100.000 persones-any, i de 2,4 per 100.000 persones-any en nens de 5-17 anys⁷².

Està descrit que els nens amb algunes malalties de base tenen un risc més elevat de contreure una infecció pneumocòccica. En un estudi realitzat a Anglaterra⁷³, els nens de 2-15 anys amb condicions de risc, especialment

hepatopaties cròniques, immunosupressió i malalties respiratòries cròniques, tenien un risc més elevat d'hospitalització per MPI (Odds Ratio [OR]= 11,7; interval de confiança del 95% [IC95%]= 10,2-13,3) i de mort per aquesta causa (OR= 2,4; IC95%= 1,2-5,1). En un estudi dut a terme a Dinamarca⁷⁴ en nens de 0 a 17 anys, es va observar que els nens amb patologies cròniques de base tenien un risc 2,4 vegades més alt de presentar MPI que els nens sense elles. En un altre estudi⁷⁵, els nens menors de 5 anys amb condicions de risc tenien unes taxes de MPI 2,1 vegades superiors que els nens sans, i eren 5 vegades superiors per als nens de 5-17 anys; pel que fa a la pneumònia pneumocòccica, el risc era 2,8 vegades superior en nens menors de 5 anys i 3,3 vegades superior en els nens de 5-17 anys.

-Prevenió. Vacunació antipneumocòccica

L'any 2007, l'OMS va recomanar l'ús de la vacuna antipneumocòccica a tots els països, prioritàriament als països amb taxes elevades de pneumònia i de mortalitat en nens menors de 5 anys^{61, 76}.

Als Estats Units, la vacuna conjugada es va incloure al calendari de vacunació sistemàtica infantil l'any 2000, i actualment es recomana a tots els nens de 2 a 59 mesos i als nens més grans d'aquesta edat amb patologies de base⁷⁷. A Europa⁷⁸ hi ha una gran variabilitat pel que fa a les estratègies vacunals: alguns països l'han inclòs en els seus calendaris d'immunitzacions sistemàtiques infantils, com el Regne Unit⁷⁹, Alemanya⁸⁰ i França⁸¹. D'altres països la recomanen només en els grups de risc.

A Espanya, al gener de 2015 el Consell Interterritorial del Sistema Nacional de Salut va acordar l'actualització del calendari de vacunació infantil, unificant els calendaris de les diferents Comunitats Autònomes en un mateix calendari⁸², en el qual s'inclouen 3 dosis de vacuna antipneumocòccica conjugada als 2, 4 i 12 mesos⁸³. Aquest canvi es podrà fer efectiu fins al desembre de 2016, i algunes Comunitats Autònomes ja l'han incorporat.

La vacunació antipneumocòccica ha estat clau en la prevenció de la malaltia pneumocòccica, especialment pel que fa a la MPI⁷². Als Estats Units, la incidència de MPI en nens menors de 5 anys ha disminuït des de 76,4 casos per 100.000 habitants l'any 1997 fins a 21,2 l'any 2005, i a 10 l'any 2013⁸⁴. Estudis realitzats a diferents països europeus mostren també aquesta disminució en la incidència de MPI en nens i en concret de la causada per serotips inclosos a la vacuna conjugada 7-valent^{85, 86, 87}. Aquesta disminució també s'ha observat després de la introducció de la vacuna conjugada 13-valent^{88, 89}. A Espanya alguns estudis també han demostrat una disminució de la incidència de MPI després de la introducció de la vacuna 7-valent⁹⁰ i 13-valent^{70, 91}.

-Tipus de vacunes

Actualment es disposa de diferents tipus de vacunes antipneumocòcciques⁹²:

- Vacuna conjugada 10-valent: Conté els serotips 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F i 23F.

- Vacuna conjugada 13-valent: Conté els serotips 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F i 23F.
- Vacuna polisacàridica 23-valent: Es compon de l'antigen polisacàrid capsular no conjugat de 23 serotips diferents de *S. pneumoniae* : 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F i 33F.

-Recomanacions de les vacunes antipneumocòcciques

La vacuna antipneumocòccica conjugada es recomana a partir dels 2 mesos de vida en especial als següents grups de risc:

- Hemoglobinopaties (anèmia de cèl·lules falciformes).
- Asplènia anatòmica o funcional (congenita o adquirida)
- Infecció per l'HIV, tractament immunosupressor, immunodeficiències congènites, dèficit del complement, trastorns de la fagocitosi
- Insuficiència renal i síndrome nefròtica
- Neoplàsies malignes
- Trasplantaments d'òrgans
- Cardiopaties congènites
- Diabetis mellitus
- Malalties pulmonars cròniques (excepte l'asma)
- Síndrome de Down

- Implant coclear
- Fístules de líquid cefaloraquidi

La vacuna antipneumocòccica polisacàridica 23-valent es recomana a partir dels 2 anys d'edat en els següents grups de risc:

- Persones de 65 anys o més (vacunació sistemàtica)
- Pacients amb processos crònics cardiovasculars, respiratoris o hepàtics, diabetis mellitus o alcoholisme
- Portadors de fístules de líquid cefaloraquidi
- Asplènia anatòmica o funcional
- Leucèmia, limfoma, malaltia de Hodgkin, mieloma múltiple, tumors sòlids.
- Insuficiència renal crònica o síndrome nefròtica
- Infecció pel VIH, tractaments immunosupressors, transplantament d'òrgan sòlid o de medul·la òssia.
- Portadors d'implants coclears

Justificació

S'ha de tenir en compte que hi ha un no menyspreable nombre de nens amb alguna patologia crònica de base que fa que siguin població de risc i que per tant hagin de rebre les vacunes antigripal i antipneumocòccica. No es disposa de dades fiables a Catalunya sobre les cobertures de vacunació antigripal i antipneumocòccica en nens amb patologia de base de risc de complicacions per aquets microorganismes. Per tant és d'interès estudiar la cobertura real d'aquestes vacunes en aquesta població en concret. La informació obtinguda permetrà adoptar estratègies vacunals concretes adreçades a augmentar les taxes de vacunació en els grups on es detectin xifres baixes.

Tampoc no es disposa de dades al nostre entorn sobre la incidència de les hospitalitzacions per malaltia pneumocòccica invasiva en nens amb patologia de base de risc. Aquesta informació permetrà conèixer les característiques dels nens hospitalitzats per malaltia pneumocòccica invasiva, cosa que serà també útil per determinar en quins grups concrets cal incidir més en l'aspecte de la vacunació.

Resum resultats i discussió dels articles

Article 1: González R, Campins M, Rodrigo JÁ, Uriona S, Vilca LM. Cobertura de vacunación antigripal en niños con condiciones de riesgo en Cataluña. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2015 Jan;33(1):22-6.

-Objectius

L'objectiu d'aquest article és determinar la cobertura de vacunació antigripal en els nens amb condicions de risc de complicacions per la grip a Catalunya i analitzar les variables associades a la vacunació.

-Material i mètode

-Disseny i àmbit: Estudi descriptiu transversal dels pacients pediàtrics, assignats als Equips d'Atenció Primària (EAP) de l'Institut Català de la Salut (ICS)

-Població i criteris de selecció: Es van seleccionar els nens entre 6 mesos i 15 anys que presentessin malalties per a les quals està recomanada la vacunació antigripal.

- Període d'estudi: temporada gripal 2011-2012

-Variables estudiades: Es va recollir informació sobre variables sociodemogràfiques, mèdiques i variables relacionades amb la vacunació antigripal

-Font de dades: La informació sobre l'estat vacunal i les variables en estudi es va recollir a partir del Sistema d'Informació per al Desenvolupament de la Investigació en Atenció Primària (SIDIAP)⁹³, que treballa amb dades procedents dels registres de la història clínica electrònica dels EAPs de l'ICS.

-Anàlisi estadística: Es va realitzar una anàlisi descriptiva de les variables en estudi. Es va analitzar l'associació de la vacunació antipneumocòccica amb variables demogràfiques i mèdiques mitjançant una anàlisi bivariada i un model de regressió logística múltiple, utilitzant com a mesura d'associació l'Odds Ratio ajustada (ORa) amb el seu interval de confiança al 95% (IC95%).

-Resultats

El total de nens entre 6 mesos i 15 anys registrats a la base de dades dels EAP va ser de 881.087, entre els quals es van seleccionar 62.076 (7,1%) que tenien alguna condició de risc per a la qual es recomana la vacuna antigripal.

Havien rebut la vacuna antigripal 14.823 nens. La cobertura vacunal va ser del 23,9%.

Els principals predictors de vacunació antigripal van ser la immunització correcta segons el calendari vacunal sistemàtic (ORa= 3,3; IC95%= 2,8-3,8), el sexe masculí (ORa= 1,1; IC95%= 1,0-1,1) i la nacionalitat estrangera (ORa= 1,2; IC95%= 1,2-1,3) . La probabilitat d'estar vacunat augmentava amb l'edat: ORa= 1,6 (IC95%= 1,4-1,7) en els nens de 3-5 anys (respecte als nens de 6m-2a); ORa= 1,8 (IC95%= 1,7-2,0) en nens de 6-10 anys; i ORa= 2,1 (IC95% 2,0-2,4) en els nens \geq 11 anys. El mateix efecte es va observar amb el nombre de visites al metge d'AP: ORa= 1,7 (IC 95%= 1,6-1,9) en els nens que havien realitzat 1 visita (respecte als que no n'havien realitzat cap); ORa= 2,1 (IC95%= 1,9-2,3) en els de 2 visites; ORa= 2,6 (IC95%= 2,3-2,8) en els de 3-4 visites, i ORa: 4,1 (IC95%= 3,8-4,4) en els de 5 o més visites. Els nens amb 2 condicions de risc van presentar una ORa d'1,9 (IC95%= 1,7-2,1) respecte als que només en tenien 1, i els nens amb 3 o més condicions de risc, una ORa de 2,5 (IC95%= 1,6-3,9).

-Discussió

La cobertura vacunal obtinguda en aquest estudi és similar a l'observada en un altre estudi realitzat a Catalunya en nens amb patologies de base de risc hospitalitzats⁵¹ (23,5%). A un estudi realitzat a Zamora⁹⁴ es van descriure cobertures de fins el 43,1% en nens amb factors de risc atesos a atenció primària. A l'*Encuesta Nacional de Salud* de 2006^{95, 96} es va observar una cobertura del 19% en nens amb patologia crònica.

La condició de risc més freqüent va ser l'asma, tot i que la condició de risc en la que es va observar una cobertura més elevada va ser la diabetis (42,1%). Els nens amb immunosupressió, tot i que presenten probablement un risc més

elevat de complicacions que nens amb altres malalties de base, són un dels grups amb cobertures vacunals més baixes (15,3%).

Els nens menors de 2 anys, tot i tenir un risc més alt de complicacions de grip o unes taxes d'hospitalització per aquesta causa superiors^{97, 98}, són els que han presentat cobertures vacunals més baixes en el nostre estudi.

El nombre de visites al metge d'atenció primària en els mesos previs a la campanya i la immunització correcta segons el calendari sistemàtic de Catalunya són predictors de vacunació antigripal, dades que corroboren la importància del consell del metge amb el compliment de les recomanacions vacunals per part del pacient, ben descrites a la literatura^{99 100}.

Com a limitacions del treball es pot esmentar que, donat que inclou només els nens assignats als EAPs de l'ICS, no es disposa d'informació sobre els nens atesos exclusivament per altres proveïdors de salut o a l'àmbit privat. Tot i així, donada l'àmplia cobertura de l'ICS i la gran mida de la mostra, es considera que els resultats de l'estudi probablement siguin representatius de la situació real dels nens amb condicions de risc a Catalunya.

Una altra limitació a tenir en compte és la possibilitat d'errors en el registre de l'eCAP, tot i que des de fa anys s'està realitzant un esforç constant a tots els nivells, particularment des del SIDIAP, per tal d'obtenir una informació el més depurada i correcta possible¹⁰¹

Article 2: González R, Armadans L, Martínez X, Moraga F, Campins M. Cobertura de vacunación antipneumocócica en niños con condiciones de riesgo en Cataluña. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2015 Feb 18. pii: S0213-005X(15)00044-0. doi: 10.1016/j.eimc.2015.01.003. [En premsa].

-Objectius

L'objectiu d'aquest estudi és determinar la cobertura vacunal enfront a pneumococ en nens amb patologia crònica de risc a Catalunya, i determinar les variables associades a la vacunació.

-Material i mètode

-Disseny i àmbit: Estudi descriptiu transversal dels pacients pediàtrics, assignats als Equips d'Atenció Primària (EAP) de l'Institut Català de la Salut (ICS)

-Població i criteris de selecció: Es van seleccionar els nens entre 2 mesos i 15 anys que presentessin malalties per a les quals el programa oficial de vacunes indica la vacunació antipneumocòccica.

- Període d'estudi: Per a cada participant es va recopilar informació des del naixement fins a la data de tall de l'estudi (1 de juliol de 2012).

-Variables estudiades: Es va recollir informació sobre variables sociodemogràfiques, mèdiques i variables relacionades amb la vacunació antipneumocòccica

-Font de dades: La informació sobre l'estat vacunal i les variables en estudi es va recollir a partir del Sistema d'Informació per al Desenvolupament de la Investigació en Atenció Primària (SIDIAP)⁹³, que treballa amb dades procedents dels registres de la història clínica electrònica dels EAPs de l'ICS.

-Anàlisi estadística: Es va realitzar una anàlisi descriptiva de les variables en estudi. Es va analitzar l'associació de la vacunació antipneumocòccica amb variables demogràfiques i mèdiques mitjançant una anàlisi bivariada i un model de regressió logística múltiple, utilitzant com a mesura d'associació l'Odds Ratio ajustada (ORa) amb el seu interval de confiança al 95% (IC95%).

-Resultats

Dels 904.682 nens de 2 mesos a 15 anys registrats a la base de dades d'Atenció Primària (AP) es van incloure a l'estudi 16.405 (1,8%) que tenien condicions de risc per malaltia pneumocòccica.

Havien rebut alguna dosi de vacuna antipneumocòccica 7.831 nens (cobertura vacunal del 47,7%).

La nacionalitat espanyola (ORa: 3,9; IC95%: 3,5-4,3) i la immunització correcta segons el calendari sistemàtic de Catalunya (ORa: 2,5; IC95%: 2,1-3,0) es van associar de forma independent a la vacunació antipneucòccica. L'edat es va associar de forma inversa :ORa de 9,2 (IC95%: 7,9-10,7) en els nens de 2

mesos a 2 anys (respecte als més grans de 10 anys); de 8,1 (IC95%:7,0-9,3) en els nens de 3-5 anys, i de 4,6 (IC95%: 4,0-5,2) en els de 6-10 anys. La probabilitat d'estar vacunat es va associar de forma directa amb el nombre de patologies de base: ORa de 3,2 (IC95%: 2,5-4,1) per als nens amb 2 o més condicions de risc.

-Discussió

La cobertura vacunal observada en aquest article va ser inferior a la descrita a l'estudi EPIVAC realitzat a Tarragona (64,4% en els nens amb factors de risc)¹⁰². Aquesta diferència es pot explicar perquè l'estudi EPIVAC se centra en nens fins a 10 anys i que havien estat visitats a AP; si en el nostre estudi es restringeix el grup d'edat la cobertura obtinguda és més similar (59,4%).

A l'estudi italià ICONA¹⁰³, la cobertura vacunal en nens amb factors de risc entre 12 i 24 mesos va ser de 48,9%, i en els adolescents de 15 anys del 0,3%.

S'ha escollit com a criteri de vacunació antipneumocòccica el fet d'haver rebut al menys una dosi de qualsevol vacuna antipneumocòccica. Els motius que justifiquen aquesta decisió es basen en que el nombre de dosis indicades depèn no només de l'edat del nen, sinó també del moment en què se li diagnostiqui la condició de risc, del tipus de vacuna administrada, i de les pautes d'adaptació entre la vacuna 7-valent i la 10 o la 13-valents. Sorpren que, tot i que el criteri utilitzat pugui sobreestimar el nombre de nens correctament vacunats, la cobertura obtinguda en aquest estudi sigui tan baixa.

Les cobertures vacunals més elevades es van observar en els pacients amb asplènia (83,3%, tot i que cal esmentar que només 6 nens tenien aquesta condició de risc), síndrome de Down (72,3% i nefropatia (60%).

Com a limitacions del treball es pot esmentar, igual que a l'article anterior, el fet que l'article inclou només els nens assignats als EAPs de l'ICS, tot i que, donada l'àmplia cobertura de l'ICS i la gran mida de la mostra, es considera que els resultats probablement siguin representatius de la situació real dels nens amb condicions de risc a Catalunya. També cal tenir en compte els possibles errors de registre de l'eCAP, malgrat que s'està realitzant un constant esforç a tots els nivells per tal d'obtenir una informació el més depurada i correcta possible. Per últim, cal esmentar com a limitació el fet que no s'ha disposat d'informació referent als nens amb implants coclears, una de les indicacions per a les que es recomana la vacunació antipneumocòccica, però que no disposa de codi diagnòstic CIM-10 perquè es tracta d'un procediment i no un diagnòstic.

Article 3: González R, Armadans L, Rodrigo JÁ, Campins M. Incidencia de hospitalizaciones por enfermedad neumocócica invasiva en niños con condiciones de riesgo en Cataluña (2005-2012). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015 Aug 27. pii: S0213-005X(15)00281-5. doi: 10.1016/j.eimc.2015.07.006. [En premsa].

-Objectiu

L'objectiu d'aquest estudi és estimar les taxes d'hospitalització per MPI en nens amb condicions de risc a Catalunya, i descriure les característiques sociodemogràfiques, vacunals i mèdiques d'aquests nens.

-Material i mètode

-Disseny i àmbit: Estudi longitudinal retrospectiu de la incidència dels ingressos hospitalaris per MPI entre 2005 i 2012 en pacients pediàtrics

-Població i criteris de selecció: Es van seleccionar els nens menors de 16 anys assignats als EAPs de l'ICS que presentessin condicions de risc de malaltia pneumocòccica

-Variables estudiades: Es va recollir informació sobre variables sociodemogràfiques (gènere, edat, nacionalitat), mèdiques (tipus i nombre de condicions de risc), variables relacionades amb la vacunació antipneumocòccica (pauta adequada o inadequada segons edat) i variables relacionades amb l'ingrés: ingrés per MPI (i tipus de MPI: meningitis,

bacterièmia, endocarditis, peritonitis, artritis o osteomielitis pneumocòcciques), dies d'estada hospitalària.

-Font de dades: La informació sobre l'estat vacunal i les variables en estudi es va recollir a partir del SIDIAP, i les dades referents als ingressos per MPI s'han obtingut a partir del Conjunt Mínim Bàsic de dades en hospitals d'aguts (CMBD-HA)

-Anàlisi estadística: Es va realitzar una anàlisi descriptiva de les variables en estudi. Es van calcular les taxes utilitzant com a denominador les persones-any de seguiment de la població d'estudi, i com a numerador els episodis de MPI.

-Resultats

Durant el període d'estudi es van diagnosticar 45 episodis de MPI en aquesta població. El 46,7% es van donar en nens que havien rebut alguna dosi de vacuna antipneumocòccica, però només el 15,6% es van donar en nens que havien rebut una pauta vacunal completa.

La taxa global de MPI va ser de 43,1 casos per 100.000 persones-any (IC95%= 32,2-57,7). La taxa més alta es va observar en els nens <2 anys (107,8 per 100.000 persones-any; IC95%= 69-168,3) i en aquells amb trastorns neuromusculars (141,6 per 100.000 persones-any) i síndrome de Down (133,5 per 100.000 persones-any). La taxa d'hospitalització per MPI en els nens que presentaven més d'una condició de risc va ser 5,2 vegades més alta que ens els que només tenien una condició.

-Discussió

La taxa global de MPI en nens amb condicions de risc en el present estudi és similar a l'observada en un estudi dut a terme a Anglaterra⁷³ (46 per 100.000 en nens de 2-15 anys), i superiors a les d'un estudi d'Estats Units⁷⁵ (15,5 per 100.000 en nens menors de 5 anys i 6 per 100.000 en nens de 5-17 anys).

Tant la condició de risc més freqüent entre els nens ingressats per MPI com la taxa de MPI més alta es van donar en nens amb patologia neuromuscular i/o fístula de líquid cefaloraquidi; aquests resultats difereixen dels obtinguts en els estudis abans esmentats^{73, 75}, la qual cosa es podria explicar per la petita mida mostral en algun dels grups i per les possibles diferències existents en les patologies incloses en cadascun d'ells.

La infecció pneumocòccica més freqüent ha estat la bacterièmia, com en altres estudis *Error! No s'ha definit el marcador.*¹⁰⁴.

Com a limitacions del treball es pot esmentar, igual que als articles anteriors, el fet que l'estudi inclou només els nens assignats als EAPs de l'ICS, tot i que, donada l'àmplia cobertura de l'ICS i la gran mida de la mostra, es considera que els resultats probablement siguin representatius de la situació real dels nens amb condicions de risc a Catalunya. També cal tenir en compte els possibles errors de registre de l'eCAP, malgrat que s'està realitzant un constant esforç a tots els nivells per tal d'obtenir una informació el més depurada i correcta possible. També cal esmentar el fet que no s'ha disposat d'informació referent als nens amb implant coclear.

Les dades d'aquest estudi no inclouen informació sobre els serotips causants de MPI, donat que es tracta d'un estudi retrospectiu basat en informació del CMBD.

Cal també tenir en compte que no s'han inclòs en l'estudi els codis diagnòstics de les pneumònies, degut a que aquesta codificació no permet distingir entre pneumònia pneumocòccica bacterièmica i pneumònia pneumocòccica no bacterièmica. Per tant, l'article s'ha centrat en els codis diagnòstics corresponents a la MPI.

Conclusions

1. Les cobertures vacunals antigripals i antipneumocòcciques en població pediàtrica amb condicions de risc a Catalunya observades en la present investigació són baixes, tot i l'àmplia evidència científica que recolza la recomanació de l'administració d'aquestes vacunes en aquests grups de pacients.

2. La cobertura vacunal antigripal en població pediàtrica amb condicions de risc a Catalunya és més elevada en els nens d'11 o més anys, en els correctament immunitzats segons el calendari sistemàtic de Catalunya, en els que han fet 5 o més visites al seu metge d'atenció primària en els 6 mesos anteriors a l'estudi, en els que prenen tractament crònic amb àcid acetilsalicílic o tenien diabetis, i en els que presentaven 3 o més condicions de risc.

3. La cobertura vacunal antipneumocòccica en població pediàtrica amb condicions de risc a Catalunya és més elevada en els nens de 2 mesos a 2 anys, en els correctament immunitzats segons el calendari sistemàtic de Catalunya, en els que han fet 5 o més visites al seu metge d'atenció primària en els 6 mesos anteriors a l'estudi, en els que tenien asplènia o síndrome de Down, i en els que presentaven 2 o més condicions de risc.

4. Seria recomanable implementar estratègies encaminades a millorar les cobertures vacunals i prestar especial atenció a aquells grups en què s'han observat les cobertures més baixes.

5. En el cas de la vacuna antigripal, els grups en els quals s'hauria d'incidir especialment serien els nens de 6 mesos a 2 anys i els nens amb trastorns neuromusculars i immunosupressió.

5. En el cas de la vacuna antipneumocòccica, caldria incidir especialment en els nens d'11 ó més anys, i aquells amb patologia hematològica o hepatopatia.

6. Dels resultats de cobertures obtinguts tant per a grip com per a pneumococ es pot deduir que el consell mèdic és un factor molt important per al bon compliment de les recomanacions vacunals.

7. Les taxes d'ingrés per malaltia pneumocòccica invasiva (MPI) en població pediàtrica amb condicions de risc a Catalunya són similars o lleugerament més elevades que les observades en altres països.

8. Les taxes d'ingrés per malaltia pneumocòccica invasiva (MPI) en població pediàtrica amb condicions de risc a Catalunya són considerablement més elevades que en la població pediàtrica general.

9. La taxa d'ingrés per MPI en població pediàtrica amb condicions de risc a Catalunya és més elevada en els nens amb patologia neuromuscular i/o fístula de líquid cefaloraquidi.

10. Entre les diferents presentacions clíniques de la MPI, la més freqüent és la bacterièmia.

11. Dels resultats obtinguts es pot deduir que una bona part de la morbimortalitat per grip i malaltia pneumocòccica en nens amb condicions de risc a Catalunya es podria evitar si s'assolissin cobertures de vacunació més elevades, més en concordança amb altres entorns amb sistemes sanitaris similars al nostre.

12. També caldria, pel que fa a la vacunació antipneumocòccica, prestar especial atenció als grups amb unes taxes d'ingrés per MPI més elevades, que serien els nens menors de 2 anys, aquells amb trastorns neuromusculars o síndrome de Down, i aquells amb més d'una condició de risc.

Bibliografia

- ¹ Dolin, R . Influenza. En: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. 18a ed. EUA. McGraw-Hill;2012. p. 1493-1499
- ² Murphy BR, Webster RG. Orthomyxoviruses. En: Fields BN, Knipe DM et al, editors. Virology. 2a edició. Nova York. Raven Press;1990. p 1091-1152
- ³ Influenza team (ECDC). Influenza transmission: research needs for informing infection control policies and practice. Euro Surveill. 2007;12(19):pii=3189
- ⁴ Brankston G, Gitterman L, Hirji Z, Lemieux C, Gardam M. Transmission of influenza A in human beings. Lancet Infect Dis. 2007 Apr;7(4):257-65.
- ⁵ Kramer A, Schwebke I, Kampf G. How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. BMC Infect Dis. 2006 Aug 16;6:130.
- ⁶ García-García J, Ramos C. La influenza, un problema vigente de salud pública. Salud Pública Mex 2006;48:244-267.
- ⁷ Potter CW. A history of influenza. J Appl Microbiol. 2001 Oct;91(4):572-9
- ⁸ Taubenberger JK, Morens DM. 1918 Influenza: the mother of all pandemics. Emerg Infect Dis. 2006 Jan;12(1):15-22.
- ⁹ Doshi P. Trends in recorded influenza mortality: United States, 1900-2004. Am J Public Health. 2008 May;98(5):939-45
- ¹⁰ Oxford JS, Lambkin R, Sefton A, Daniels R, Elliot A, Brown R, Gill D. A hypothesis: the conjunction of soldiers, gas, pigs, ducks, geese and horses in

northern France during the Great War provided the conditions for the emergence of the "Spanish" influenza pandemic of 1918-1919. *Vaccine*. 2005 Jan 4;23(7):940-5.

¹¹ Oxford JS, Sefton A, Jackson R, Innes W, Daniels RS, Johnson NP. World War I may have allowed the emergence of "Spanish" influenza. *Lancet Infect Dis*. 2002 Feb;2(2):111-4.

¹² Trilla A, Trilla G, Daer C. The 1918 "Spanish flu" in Spain. *Clin Infect Dis*. 2008 Sep 1;47(5):668-73.

¹³ Johnson NP, Mueller J. Updating the accounts: global mortality of the 1918-1920 "Spanish" influenza pandemic. *Bull Hist Med*. 2002 Spring;76(1):105-15.

¹⁴ Kilbourne ED. Influenza pandemics of the 20th century. *Emerg Infect Dis*. 2006 Jan;12(1):9-14.

¹⁵ Centers for Disease Control and Prevention (CDC) . Outbreak of Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Infection - Mexico, March-April 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009 May 8;58(17):467-70.

¹⁶ World Health Organisation (WHO). World now at the start of 2009 influenza pandemic. Disponible a:

http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1_pandemic_phase6_20090611/en/index.html

¹⁷ Amato-Gauci A, Zucs P, Snacken R, Ciancio B, Lopez V, Broberg E, Penttinen P, Nicoll A, on behalf of the European Influenza Surveillance Network (EISN). Surveillance trends of the 2009 influenza A(H1N1) pandemic in Europe. *Euro Surveill*. 2011;16(26):pii=19903

¹⁸ World Health Organisation (WHO).Global Alert and Response (GAR). Director-General statement following the ninth meeting of the Emergency Committee. Disponible a:

http://www.who.int/entity/csr/disease/swineflu/9th_meeting_ihr/en/index.html

¹⁹ Rothberg MB, Haessler SD. Complications of seasonal and pandemic influenza. *Crit Care Med*. 2010 Apr;38(4 Suppl):e91-7

²⁰ Khater F, Moorman JP. Complications of influenza. *South Med J*. 2003 Aug;96(8):740-3.

²¹ Papadopoulos NG, Christodoulou I, Rohde G, Agache I, Almqvist C, Bruno A., et al Viruses and bacteria in acute asthma exacerbations--a GA² LEN-DARE systematic review. *Allergy*. 2011 Apr;66(4):458-68

²² Heikkinen, T., H. Silvennoinen, V. Peltola, T. Ziegler, R. Vainionpaa, T. Vuorinen, L. Kainulainen, T. Puhakka, T. Jartti, P. Toikka, P. Lehtinen, T. Routi, and T. Juven. 2004. Burden of influenza in children in the community. *J. Infect. Dis*. 190:1369-1373.

²³ Agyeman P, Duppenhaler A, Heining U, Aebi C. Influenza-associated myositis in children. *Infection*. 2004 Aug;32(4):199-203.

²⁴ Estabragh ZR, Mamas MA. The cardiovascular manifestations of influenza: a systematic review. *Int J Cardiol*. 2013 Sep 10;167(6):2397-403. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.01.274.

²⁵ Studahl M. Influenza virus and CNS manifestations.*J Clin Virol*. 2003 Dec;28(3):225-32.

-
- ²⁶ Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Estimates of deaths associated with seasonal influenza --- United States, 1976-2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010 Aug 27;59(33):1057-62.
- ²⁷ Dushoff J, Plotkin JB, Viboud C, Earn DJ, Simonsen L. Mortality due to influenza in the United States--an annualized regression approach using multiple-cause mortality data. *Am J Epidemiol.* 2006 Jan 15;163(2):181-7
- ²⁸ Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al: Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA* 2003; 289:179–186
- ²⁹ Simonsen L, Clarke MJ, Williamson GD, et al. The impact of influenza epidemics on mortality: introducing a severity index. *Am J Public Health* 1997;87:1944–50
- ³⁰ Rothberg MB, Haessler SD. Complications of seasonal and pandemic influenza. *Crit Care Med.* 2010;38 4 Suppl:e91–7.
- ³¹ Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Bridges CB, Cox NJ, Fukuda K. Influenza-associated hospitalizations in the United States. *JAMA.* 2004 Sep 15;292(11):1333-40.
- ³² Simonsen L, Fukuda K, Schonberger LB, Cox NJ. The impact of influenza epidemics on hospitalizations. *J Infect Dis.* 2000 Mar;181(3):831-7.
- ³³ Poehling KA, Edwards KM, Weinberg GA, Szilagyi P, Staat MA, Iwane MK, et al. The underrecognized burden of influenza in young children. *N Engl J Med.* 2006 Jul 6;355(1):31-40.

³⁴ Poehling, K., Edwards, K., Griffin, M., Szilagyi, P., Staat, M., Iwane, M. et al. (2013) The burden of influenza in young children, 2004–2009. *Pediatrics* 131: 207–216

³⁵ O'Brien MA, Uyeki TM, Shay DK, Incidence of outpatient visits and hospitalizations related to influenza in infants and young children. *Pediatrics* 2004;113(3 Pt 1):585–93.

³⁶ Red Nacional de Vigilancia epidemiológica. Sistema de vigilancia de la gripe en España. Disponible a: <http://vgripe.isciii.es/gripe/inicio.do>

³⁷ European Centre for Disease Prevention and Control. European Influenza surveillance Network. Disponible a:

<http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/influenza/EISN/Pages/index.aspx>

³⁸ World Health Organisation. Influenza. GISRS and laboratory. Disponible a: http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/en/

³⁹ Agència de Salut Pública de Catalunya, Generalitat de Catalunya. Subdirecció General de Vigilància i Resposta a Emergències en Salut Pública. Pla d'informació de les infeccions respiratòries a Catalunya (PIDIRAC). Temporada gripal 2011-2012. Disponible a:

http://grip.gencat.cat/web/.content/home_canal_salut/professionals/temes_de_salut/vigilancia_epidemiologica/documents/arxiu/spfi2012.pdf

⁴⁰ Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Preventing the Flu: Good Health Habits Can Help Stop Germs. Disponible a:

<http://www.cdc.gov/flu/protect/habits.htm>

⁴¹ Canal Salut, Generalitat de Catalunya. Grip estacional. Disponible a: <http://www20.gencat.cat/portal/site/canalsalut/menuitem.af261f715269a25d48af8968b0c0e1a0/?vgnextoid=b8635f552a2da210VgnVCM1000008d0c1e0aRCRD&vgnnextchannel=b8635f552a2da210VgnVCM1000008d0c1e0aRCRD&vgnnextfmt=default>

⁴² World Health Organisation. Influenza. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2011-2012 northern hemisphere season. Disponible a: http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/recommendations_2011_12north/en/index.html

⁴³ Programa de Vacunacions, Direcció General de Salut Pública, Departament de Salut, Generalitat de Catalunya. Guia tècnica per a la campanya de vacunació antigripal estacional 2011. Disponible a: http://www20.gencat.cat/docs/canalsalut/Home%20Canal%20Salut/Professionals/Temes_de_salut/Grip/documents/campanya_grip_2011.pdf

⁴⁴ Sala de Premsa, Generalitat de Catalunya. La campanya de vacunació antigripal d'aquest any s'inicia a partir del 3 d'octubre. [Pàgina Web]. Disponible a: http://premsa.gencat.cat/pres_fsvp/AppJava/notapremsavw/detall.do?id=122829&idioma=0&departament=9&canal=10

⁴⁵ Mereckiene J, Cotter S, D'Ancona F, Giambi C, Nicoll A, Lévy-Bruhl D et al. Differences in national influenza vaccination policies across the European Union, Norway and Iceland 2008-2009 . Euro Surveill. 2010;15(44):pii=19700.

⁴⁶ Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Vacunación frente a la gripe estacional en la infancia y la adolescencia. Recomendaciones del CAV-AEP para la campaña 2011-2012. Disponible a: http://vacunasaep.org/sites/vacunasaep.org/files/CAV-AEP_gripe_2011-12_.pdf

⁴⁷ Marès Bermúdez J, van Esso Arbolave D, Moreno-Pérez D, Merino Moína M, Álvarez García FJ, Cilleruelo Ortega MJ, et al. Calendario de vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones 2011. An Pediatr (Barc). 2011 Feb;74(2):132.e1-132.e19.

⁴⁸ Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of influenza with vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2011;60:1128–32.

⁴⁹ Departament de Salut, Generalitat de Catalunya.: Quaderns de Salut Pública. Manual de vacunacions ; 2006. Disponible a: <http://www.gencat.cat/salut/depsalut/pdf/manualvacunes06.pdf>

⁵⁰ Programa de vacunacions, Agència de Salut Pública de Catalunya, Departament de Salut, Generalitat de Catalunya. Guia Tècnica per a la campanya de vacunació antigripal estacional 2014. Campanya 214-2015. Disponible a: http://canalsalut.gencat.cat/web/.content/home_canal_salut/professionals/recursos/protocols_i_recomanacions/06_grip/documents/arxiu/guia_tecnica_antigripal_14_15.pdf

-
- ⁵¹ Sánchez Callejas A, Campins Martí M, Martínez Gómez X, Pinós Tella L, Hermosilla Pérez E, Vaqué Rafart J. Influenza vaccination in patients admitted to a tertiary hospital. Factors associated with coverage. *An Pediatr (Barc)*. 2006;65: 331–6.
- ⁵² Neuzil KM, Wright PF, Mitchel EF Jr, Griffin MR. The burden of influenza illness in children with asthma and other chronic medical conditions. *J Pediatr*. 2000 Dec;137(6):856-64.
- ⁵³ Goldblatt D, O'Brien KL, Pneumococcal infections. En: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18a ed. EUA. McGraw-Hill;2012. P. 1151-1159
- ⁵⁴ Watson DA, Musher DM, Jacobson JW, Verhoef J.A brief history of the pneumococcus in biomedical research: a panoply of scientific discovery.*Clin Infect Dis*. 1993 Nov;17(5):913-24.
- ⁵⁵ Austrian R.The pneumococcus at the millennium: not down, not out.*J Infect Dis*. 1999 Mar;179 Suppl 2:S338-41.
- ⁵⁶ Grabenstein JD, Klugman KP. A century of pneumococcal vaccination research in humans. *Clin Microbiol Infect*. 2012 Oct;18 Suppl 5:15-24.
- ⁵⁷ Musher DM. *Streptococcus pneumoniae*. En: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, editors. *Enfermedades Infecciosas, principios y práctica*. 7a ed. Elsevier Churchill Livingstone: 2012. P. 2627-2648
- ⁵⁸ Advisory Committee on Immunization Practices. Pneumococcal polysaccharide vaccine. *MMWR*, 27 (1978), pp. 25–26

⁵⁹ Advisory Committee on Immunization Practices. Pneumococcal polysaccharide vaccine usage – United States. MMWR, 33 (1984), pp. 273–276

⁶⁰ Obaro SK. The new pneumococcal vaccine. Clin Microbiol Infect. 2002 Oct;8(10):623-33.

⁶¹ World Health Organisation. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization--WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec. 2007 Mar 23;82(12):93-104.

⁶² World Health Organisation. Immunisation surveillance, assessment and monitoring. Estimated Hib and pneumococcal deaths for children under 5 years of age, 2008. [Pàgina Web]. Disponible a:

http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/estimates/Pneumo_hib/en/

⁶³ World Health Organisation. Pneumococcal vaccines WHO position paper--2012. Wkly Epidemiol Rec. 2012 Apr 6;87(14):129-44.

⁶⁴ Generalitat de Catalunya, Departament de Salut, subdirecció General de Vigilància i resposta a Emergències de Salut Pública. Llistat de microorganismes objecte de declaració, Sistema de Notificació Microbiològica de Catalunya. Disponible a:

http://www20.gencat.cat/docs/canalsalut/Home%20Canal%20Salut/Professionals/Temes_de_salut/Vigilancia_epidemiologica/documentos/listeria_ag_microb.pdf

⁶⁵ Generalitat de Catalunya, Departament de Salut, Subdirecció General de Vigilància i resposta a emergències de Salut Pública. Criteris diagnòstics dels

microorganismes que es declaren al Sistema de Notificació Microbiològica.

Disponible a:

http://canalsalut.gencat.cat/web/sites/canalsalut/.content/home_canal_salut/professionals/temes_de_salut/vigilancia_epidemiologica/documentos/arxiu/criter_microcro2011.pdf

⁶⁶ Ciruela P, Hernández S, Tomàs M, Jané M. Anàlisi dels microorganismes declarats al sistema de notificació microbiològica de Catalunya els anys 2011-2012. Butlletí Epidemiològic de Catalunya. Novembre 2014; XXXV (11):148-156. Disponible a:

http://canalsalut.gencat.cat/web/.content/home_canal_salut/professionals/recursos/butlletins_de_salut/promocio_i_proteccio_de_la_salut/bec_butlleti_epidemiologic_de_catalunya/2014/bec_novembre_2014.pdf

⁶⁷ Servicio Madrileño de Salud. Consejería de Sanidad. Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid, 2012. Boletín epidemiológico de la Comunidad de Madrid N° 4, volumen 19. Abril 2013. Disponible a:

<http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobheadername1=Content-Disposition&blobheadervalue1=filename%3DAbril2013.pdf&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1352840846638&ssbinary=true>

⁶⁸ Junta de Castilla y León. Red de Vigilancia Epidemiológica de Castilla y León. Informes epidemiológicos. Informe sobre la enfermedad invasora por neumococo en Castilla y León. Año 2015. Disponible a:

<http://www.saludcastillayleon.es/profesionales/es/inf-epidemiologicos/>

informes-epidemiologicos-castilla-leon/enfermedad-invasora-neumococo-ein

⁶⁹ Artiles F, Horcajada I, Cañas AM, Alamo I, Bordes A, González A, et al. Aspectos epidemiológicos de la enfermedad neumocócica invasiva antes y después del uso de la vacuna neumocócica conjugada en Gran Canaria. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27:14–21.

⁷⁰ Ciancotti LR, Huertas I, Pérez E, Carmona E, Carbó R, Gil A, et al. Enfermedad neumocócica invasiva en la Comunitat Valenciana. Seis años de vigilancia (2007-2012). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33(3):149-155

⁷¹ European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Surveillance report. Surveillance of invasive bacterial diseases in Europe. Invasive pneumococcal disease, invasive *Haemophilus influenzae* disease and invasive meningococcal disease, 2012. Disponible a:

<http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Surveillance%20of%20IBD%20in%20Europe%202012.pdf>

⁷² Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis*. 2010 Jan 1;201(1):32-41

⁷³ van Hoek AJ, Andrews N, Waight PA, Stowe J, Gates P, George R, et al. The effect of underlying clinical conditions on the risk of developing invasive pneumococcal disease in England. *J Infect* 2012; 65:17–24.

⁷⁴ Hjuler T1, Wohlfahrt J, StaumKaltoft M, Koch A, Biggar RJ, Melbye M. Risks of invasive pneumococcal disease in children with underlying chronic diseases. *Pediatrics*. 2008 Jul;122(1): e26-32

⁷⁵Pelton SI, Weycker D, Farkouh RA, Strutton DR, Shea KM, Edelsberg J. Risk of pneumococcal disease in children with chronic medical conditions in the era of pneumococcal conjugate vaccine. Clin Infect Dis. 2014 Sep 1;59(5):615-23

⁷⁶World Health Organisation. New and Under-utilized Vaccines Implementation (NUVI). Streptococcus pneumonia (Pneumococcus). Disponible a:

<http://www.who.int/nuvi/pneumococcus/en/>

⁷⁷Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among children aged 6-18 years with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2013 Jun 28;62(25):521-4.

⁷⁸EUVAC.net. Pneumococcal vaccination (PCV) overview in European countries. [Pàgina Web]. Disponible a:

<http://www.euvac.net/graphics/euvac/vaccination/pcv.html>

⁷⁹ National Health System (NHS) Choices. The NHS vaccination schedule. [Pàgina Web]. Disponible a:

<http://www.nhs.uk/Conditions/vaccinations/Pages/vaccination-schedule-age-checklist.aspx>

⁸⁰ Robert Koch institut. Vaccination schedule. German Standing Committee on vaccination (STIKO) recommendations. 2013. Disponible a:

http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/Materialien/Downloads-Impfkalender/Impfkalender_Englisch.pdf?__blob=publicationFile

⁸¹ République Française, Ministère des Affaires Sociales et de la Santé. Calendrier vaccinal et recommandations vaccinales 2014. Disponible a:

http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Calendrier_vaccinal_ministere_sante_2014.pdf

⁸² Ministerio de Sanidad, servicios Sociales e Igualdad. Notas de Prensa. Calendario de vacunación y salud Pública [Página Web]. Disponible a: <https://www.msssi.gob.es/gabinete/notasPrensa.do?id=3526>

⁸³ Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Calendario común de vacunación infantil. Calendario recomendado año 2015. Disponible a: <https://www.msssi.gob.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/docs/CalendarioVacunacion2015.pdf>

⁸⁴ Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Active Bacterial Core surveillance (ABCs) [Página Web]. Disponible a:

<http://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/surv-reports.html>

⁸⁵ Isaacman DJ, McIntosh ED, Reinert RR. Burden of invasive pneumococcal disease and serotype distribution among *Streptococcus pneumoniae* isolates in young children in Europe: impact of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and considerations for future conjugate vaccines. Int J Infect Dis. 2010 Mar;14(3):e197-209

⁸⁶ Weil-Olivier C, van der Linden M, de Schutter I, Dagan R, Mantovani L. Prevention of pneumococcal diseases in the post-seven valent vaccine era: a European perspective. BMC Infect Dis. 2012 Sep 7;12:207.

⁸⁷ Gladstone RA, Jefferies JM, Faust SN, Clarke SC. Continued control of pneumococcal disease in the UK –the impact of vaccination. *J Med Microbiol.* 2011 Jan;60(Pt 1):1-8.

⁸⁸ Institut scientifique de Santé Publique (WIV-ISP). Service Épidémiologie des maladies infectieuses. Maladies infectieuses pédiatriques à prévention vaccinales. Tendances et développements en Belgique et dans les Communautés, 2012. Disponible a:

<https://www.wiv->

[isp.be/pedisurv/AnnualReports/CurrentReport/jaarverslag_fr.pdf](https://www.wiv-isp.be/pedisurv/AnnualReports/CurrentReport/jaarverslag_fr.pdf)

⁸⁹ Harboe ZB, Dalby T, Weinberger DM, Benfield T, Mølbak K, Slotved HC. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination in invasive pneumococcal disease incidence and mortality. *Clin Infect Dis.* 2014 Oct 15;59(8):1066-73.

⁹⁰ Aristegui J, Bernaola E, Pocheville I, García C, Arranz L, Durán G, et al. Reduction in pediatric pneumococcal disease in the Basque Country and Navarre, Spain, after introduction of the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2007;26:303–10.

⁹¹ Picazo J, Ruiz-Contreras J, Casado-Flores J, Negreira S, García-de-Miguel MJ, Hernández-Sampelayo T, et al. Expansion of serotype coverage in the universal pediatric vaccination calendar: Short-term effects on age and serotype dependent incidence of invasive pneumococcal clinical presentations in Madrid, Spain. *Clin Vaccine Immunol.* 2013;20:1524–30.

⁹²Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agencia Española del Medicamento. Vacunas de uso humano autorizadas en España, combiandas bacterianas. Disponible a:

http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/vacunas/autorizadasEspaña/comb_Bacterianas.htm

⁹³Bolíbar B, Fina Avilés F, Morros R, Garcia-Gil M del M, Hermsilla E, Ramos R, et al. SIDIAP database: electronic clinical records in primary care as a source of information for epidemiologic research. *Med Clin (Barc)*. 2012 May 19;138(14):617-21

⁹⁴Domínguez Cajal MM, de Arriba Muñoz A, Escosa García L, García Íñiguez JP, Biosca Pàmies M, et al. Cobertura de vacuna antigripal en niños de riesgo durante 2007-2008 en un centro de Atención Primaria en España. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2009;11:399–411.

⁹⁵ Jiménez-García R, Hernández-Barrera V, Carrasco-Garrido P, López de Andrés A, Pérez N, de Miguel AG. Influenza vaccination coverages among children, adults, health care workers and immigrants in Spain: Related factors and trends, 2003-2006. *J Infect*. 2008;57, 472-80.

⁹⁶ Lopez-de-Andres A, Hernández-Barrera V, Carrasco-Garrido P, Gil-de-Miguel A, Jiménez-García R. Influenza vaccination coverage among Spanish children, 2006. *Public Health*. 2009;123:465–9.

⁹⁷ Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF, Mitchel EF, Griffin MR. The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. *N Engl J Med*. 2000;342:225–31.

⁹⁸American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. Reduction of the influenza burden in children. *Pediatrics*. 2002;110:1246–52.

⁹⁹Esposito S, Tremolati E, Bellasio M, Chiarelli G, Marchisio P, Tiso B, et al. Attitudes and knowledge regarding influenza vaccination among hospital health workers caring for women and children. *Vaccine*. 2007;25:5283–9.

¹⁰⁰Poehling KA, Speroff T, Dittus RS, Griffin MR, Hickson GB, Edwards KM. Predictors of influenza virus vaccination status in hospitalized children. *Pediatrics*. 2001;108:E99.

¹⁰¹García-Gil Mdel M, Hermosilla E, Prieto-Alhambra D, Fina F, Rosell M, Ramos R, et al. Construction and validation of a scoring system for the selection of high-quality data in a Spanish population primary care database (SIDIAP). *Inform Prim Care*. 2011; 19(3):135-45

¹⁰²Vila Córcoles A, Ochoa Gondar O, Gutiérrez Pérez A, de Diego Cabanes C, Vila Rovira A, González Lamban B. Evolución de las coberturas de vacunación antineumocócica en la población infantil de Tarragona, 2002-2011. *Rev Esp Salud Publica*. 2012 Dec;86(6):637-43.

¹⁰³Istituto Superiore di Sanità. Gruppo di lavoro ICONA. ICONA 2008: Indagine di COpertura vaccinale NAzionale nei bambinie negli adolescenti. Disponibile a: http://www.iss.it/binary/publ/cont/09_29_web.pdf

¹⁰⁴European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Surveillance report. Surveillance of invasive bacterial diseases in Europe. Invasive pneumococcal disease, invasive *Haemophilus influenzae* disease and invasive meningococcal disease, 2012. Disponibile a:

<http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Surveillance%20of%20BD%20in%20Europe%202012.pdf>