



Instituto
de Salud
Carlos III

Volumen 31(4), Cuarto Trimestre 2023

BOLETÍN EPIDEMIOLÓGICO SEMANAL



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN



Instituto
de Salud
Carlos III



Red
Nacional de
Vigilancia
Epidemiológica

Centro Nacional de Epidemiología (CNE)

BOLETÍN EPIDEMIOLÓGICO SEMANAL (BES)

Dirección: Rosa Cano Portero

Redacción: Marta Soler Soneira, Rocío Amillategui Dos Santos y Carmen Martín Mesonero

© BY-NC-SA 4.0

ISSN-L 2173-9277

NIPO-PDF:834-20-003-9

Edita:

Ministerio de Ciencia e Innovación

Instituto de Salud Carlos III

Centro Nacional de Epidemiología. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica

Pabellón, 12 – Campus de Chamartín – Avda. Monforte de Lemos, 3 - 5

o C/ Melchor Fernández Almagro, 3

28029 Madrid. España.

Asistencia técnica editorial y maquetación: motu estudio

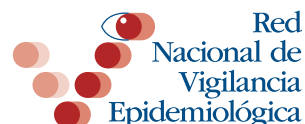
Periodicidad:

Trimestral, 4 números al año.

Disponible en:

<http://publicaciones.isciii.es>

<https://dialnet.unirioja.es/servlet/revista?codigo=3259>



<https://revista.isciii.es/index.php/bes/>

Visite la web de la revista si desea enviar un artículo, conocer las políticas editoriales o suscribirse a la edición digital.



COMITÉ EDITORIAL

Dirección

Rosa Cano Portero

Jefa de Área de Análisis en Vigilancia Epidemiológica
Centro Nacional de Epidemiología (CNE)
Instituto de Salud Carlos III (ISCIII)

Editora Jefa

Marta Soler Soneira

Fellow of the European Programme for Intervention Epidemiology Training (EPIET).
European Center for Disease Prevention and Control (ECDC)
Centro Nacional de Epidemiología (CNE)
Instituto de Salud Carlos III (ISCIII)

Editoras adjuntas

Rocío Amillategui Dos Santos

Centro Nacional de Epidemiología (CNE)
Instituto de Salud Carlos III (ISCIII)

Carmen Martín Mesonero

Centro Nacional de Epidemiología (CNE)
Instituto de Salud Carlos III (ISCIII)

CONSEJO EDITORIAL

Beatriz Fernández Martínez

Responsable de la Vigilancia de las Enfermedades de Transmisión Vectorial
Centro Nacional de Epidemiología (ISCIII)

Carmen Varela Martínez

Responsable de la Vigilancia de Enfermedades Transmitidas por Alimentos. CNE. ISCIII
National Focal Point for Surveillance at the European Centre for Disease Prevention and Control (Estocolmo-Suecia)

Diana Gómez Barroso

Responsable de Estudios espacio-temporales y Medio Ambiente en Enfermedades Infecciosas. CNE. ISCIII

Miguel Angel Luque-Fernandez

Department of Epidemiology, Boston, USA
Harvard TH Chan School of Public Health

Noemí López Perea

Vigilancia de Enfermedades Prevenibles por Vacunación. CNE. ISCIII
Main Site Supervisor. EPIET Program. European Centre for Disease Prevention and Control (Estocolmo-Suecia)

Pilar Gallego Berciano

Responsable de la Vigilancia de las Infecciones Relacionadas con la Asistencia Sanitaria. CNE. ISCIII
National Focal point for Healthcare Associated Infections. (Estocolmo-Suecia)

Rosa María Estevez Reboredo

Responsable de la Vigilancia de las Enfermedades Zoonóticas. CNE. ISCIII

Victoria Hernando Sebastián

Vigilancia de VIH, ITS y Hepatitis B y C. CNE. ISCIII

Operational Contact Point for Epidemiology Hepatitis B/C at the European Centre for Disease Prevention and Control (Estocolmo-Suecia)

Zaida Herrador Ortiz

Responsable de la Vigilancia de la Tuberculosis. CNE. ISCIII

National Focal Point for Public Health Training and National Focal Point for Tuberculosis (Estocolmo-Suecia)

Susana Monge Corella

National Focal Point for Scientific Advice (alternate) at the European Centre for Disease Prevention and Control (Estocolmo-Suecia)

Vigilancia de Gripe, COVID-19 y otros virus respiratorios. CNE. ISCIII

CONSEJO CIENTÍFICO ASESOR

Agustín Portela Moreira

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)

Ministerio de Sanidad

Amparo Larrauri Cámara

Responsable de la Vigilancia de Gripe, COVID-19 y otros virus respiratorios. CNE. ISCIII

National Focal Point of Viral Respiratory Diseases at the European Centre for Disease Prevention and Control (Estocolmo-Suecia)

Asunción Díaz Franco

Responsable de la Vigilancia de VIH, ITS y Hepatitis B y C. CNE. ISCIII

National Focal Point for HIV/AIDS and STI at the European Centre for Disease Prevention and Control (Estocolmo-Suecia)

Aurora Limia Sánchez

Subdirección General de Promoción de la Salud y Prevención. Dirección General de Salud Pública

Ministerio de Sanidad

Beatriz Pérez Gómez

Departamento de Epidemiología de las Enfermedades Crónicas. CNE. ISCIII

Iman Jroundi

Université Mohammed V de Rabat.

Unité de Responsabilité Sociale en Santé Publique et en Médecine Communautaire (Rabat-Marruecos)

Iñaki Galán Labaca

Departamento de Epidemiología de las Enfermedades Crónicas. CNE. ISCIII

Departamento de Medicina Preventiva, Salud Pública y Parasitología

Universidad Autónoma de Madrid

Isabel Peña-Rey

Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN)

Ministerio de Sanidad

María João Forjaz

Departamento de Epidemiología de las Enfermedades Crónicas. CNE. ISCIII

Vicepresidenta de la Sociedad Española de Epidemiología (SEE)

José Ramón Benegas Banegas

Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública
Universidad Autónoma de Madrid

Josefa Masa Calles

Responsable de la Vigilancia de Enfermedades Prevenibles por Vacunación. CNE. ISCIII
Eurosurveillance Editorial Board (Estocolmo-Suecia)

M^a José Sierra Moros

Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES)
Ministerio de Sanidad

Marina Pollan Santamaría

Departamento de Epidemiología de las Enfermedades Crónicas. CNE. ISCIII
Directora Científica del Centro de Investigación Biomédica en Red. Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP).

Marta Zimmerman Verdejo

Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo
Madrid

Rafael Cantón Moreno

Jefe del Servicio de Microbiología
Hospital Universitario Ramón y Cajal

Roberto Pastor Barriuso

Departamento de Epidemiología de las Enfermedades Crónicas. CNE. ISCIII

BOLETÍN *epidemiológico* SEMANAL

SEMANAS 40-52

Del 02/10 al 31/12 de 2023
2023 Vol.31 n° 4 / pp. 215-288

ISSN: 2173-9277
ESPAÑA



SUMARIO

Contenido

Editorial

Resultados de la vigilancia de las enfermedades transmisibles notificadas a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) en 2022

Situation of communicable diseases reported to the National Epidemiological Surveillance (RENAVE) in 2022

Rocío Amillategui Dos-Santos, Rosa Cano Portero, María Sastre García, Carmen Martín Mesonero, Marta Soler Soneira

221-225

Estudios epidemiológicos

Estudio epidemiológico del dengue en España, año 2022

Dengue in Spain, year 2022

Beatriz Fernández-Martínez, Oliva Díaz-García..... 226-234

Situación de la tularemia en España en el año 2022. Una visión en el contexto del último quinquenio (2018-2022)

Situation of Tularaemia in Spain in 2022. A five-year context overview (2018-2022)

Daniel Cifo, Raquel Barba-Sánchez, Diana Gomez-Barroso, Rosa M^o Estévez-Reboredo..... 235-242

Situación epidemiológica de la hepatitis A en España. Años 2021 y 2022

Epidemiological situation of hepatitis A in Spain, 2021-2022

María Guerrero-Vadillo, Marina Peñuelas, Carmen Varela..... 243-252

Riesgo de transmisión de citomegalovirus congénito en el área norte de Madrid

Risk of transmission of congenital cytomegalovirus in the north area of Madrid

María De la Calle Fernández-Miranda, Angela Fierro Alonso, Irene Pellicer Espinosa,

Jose Luis Bartha Rasero..... 253-259

Enfermedad Neumocócica Invasiva en España en 2022

Invasive pneumococcal disease in Spain 2022

Marta Soler-Soneira, Beatriz Granero Melcón, María Sastre-García,

Marta Bertrán Pérez, Rocío Amillategui-Dos-Santos, Rosa Cano Portero..... 260-273

Brotos de COVID-19 en centros residenciales de mayores durante los periodos de predominancia de variante Delta y Ómicron en España

COVID-19 outbreaks in long term care facilities for elderly during periods of Delta and Omicron variants predominance in Spain

Dan Rodríguez Campelo, Rocío Amillategui Dos Santos, Pilar Gallego-Berciano,

Grupo de trabajo de brotes COVID-19 en residencias de mayores..... 274-288

Resultados de la vigilancia de las enfermedades transmisibles notificadas a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) en 2022

Situation of communicable diseases reported to the National Epidemiological Surveillance (RENAVE) in 2022

Rocío Amillategui Dos-Santos¹  0000-0002-4481-1302

Rosa Cano Portero^{1,2}  0009-0000-7132-6348

María Sastre García^{1,2}  0009-0006-2928-2840

Carmen Martín Mesonero¹  0009-0009-5179-7033

Marta Soler Soneira^{1,2,3}  0000-0002-1710-2455

¹Departamento de Enfermedades Transmisibles, Centro Nacional de Epidemiología (CNE), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid 28029.

²CIBER de Epidemiología y Salud Pública, Instituto de Salud Carlos III (CIBERESP, ISCIII), Madrid 28029, España.

³ECDC Fellowship Programme, Field Epidemiology path (EPIET), European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), Solna, Sweden 171 83.

Correspondencia

Rocío Amillategui
ramillategui@isciii.es

Contribución de autoría

Informe realizado con los datos consultados en SiViEs entre el 3 de octubre de 2023 y el 11 de diciembre de 2023.
Depuración, validación y análisis de los datos:
Área de Análisis en Vigilancia Epidemiológica. Equipo SiViEs. Centro Nacional de Epidemiología del ISCIII.
Área de Vigilancia de Salud Pública. Centro Nacional de Epidemiología del ISCIII.
Vigilancia y notificación de los casos:
Unidades de Vigilancia de Salud Pública de las Comunidades Autónomas.

Agradecimientos

Agradecemos a las personas que trabajan para la Salud Pública en todas las Comunidades y Ciudades Autónomas y que forman parte de la RENAVE.

Financiación

Este trabajo no ha recibido financiación externa.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Cita sugerida

Amillategui-Dos-Santos R, Cano Portero R, Sastre-García M, Martín Mesonero C, Soler-Soneira M. Resultados de la vigilancia de las enfermedades transmisibles notificadas a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) en 2022. *Boletín Epidemiológico Semanal*. 2023;31(4):221-225. doi: 10.4321/s2173-92772023000400001

INTRODUCCIÓN

La Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) tiene entre sus funciones la recogida sistemática de la información epidemiológica, su análisis e interpretación y la difusión de los resultados. Se presentan los resultados de la vigilancia de las enfermedades transmisibles para el año 2022 realizada por los servicios de vigilancia de las comunidades y ciudades autónomas (CCAA). El Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias (CCAES) del Ministerio de Sanidad coordina a las CCAA para llevar a cabo esta actividad y la gestión de la información la realiza el Centro Nacional de Epidemiología (CNE) del Instituto de Salud Carlos III de acuerdo a los protocolos de la RENAVE.

Las tablas de la 1 a la 7 recogen para cada enfermedad, excepto las enfermedades por transmisión vectorial no endémicas, el número de casos autóctonos totales y por sexo y la tasa de incidencia (TI) total y por sexo. En la última columna se incluyen los casos importados. En la tabla 8 se presentan el número de casos notificados totales y su tasa de notificación (TN) total para cada una de las enfermedades de transmisión vectorial no endémicas sujetas a vigilancia. Además, se diferencia el total de los casos notificados por sexo en función de si han sido importados o no.

Para el cálculo de las TI se utilizaron la población de las cifras de población residente en España publicadas por Instituto Nacional de Estadística (INE) a partir de las estimaciones intercensales a 1 de julio del año 2022. Se excluyó del denominador en el cálculo de la tasa la población de las CCAA que no declararon casos de aquellas enfermedades que no vigilan (N.D.). Para el cálculo de la tasa de sífilis congénita y toxoplasmosis congénita se utilizó como denominador la cifra de recién nacidos vivos en todo el territorio correspondiente a 2022.

El objetivo de este trabajo es presentar un resumen de los resultados de la vigilancia de las enfermedades transmisibles notificadas en el año 2022.

La presentación de resultados se ha hecho de acuerdo con los grupos siguientes:

- Enfermedades transmitidas por alimentos y agua
- Enfermedades prevenibles por vacunación
- Enfermedades de transmisión respiratoria
- Enfermedades transmitidas por vectores
- Zoonosis
- Infecciones de transmisión sexual y parenteral

RESULTADOS

Las Tablas de la 1 a la 7 muestran el número total casos notificados a la RENAVE, su tasa de incidencia, los casos por sexo y el total de casos importados de las enfermedades transmitidas por alimentos y agua, enfermedades prevenibles por vacunación, enfermedades invasoras prevenibles por vacunación, enfermedades de transmisión respiratoria, enfermedades vectoriales endémicas, zoonosis, infecciones de transmisión sexual y parenteral y otras enfermedades de transmisión sometidas a vigilancia.

Tabla 1. Enfermedades transmitidas por alimentos y agua: Número de casos notificados totales y por sexo y, tasa de incidencia por 100.000 habitantes total y por sexo, y casos importados. Año 2022.

EDO	Total Casos*	Tasa de Incidencia (TI)	Hombres		Mujeres		Importados
			Casos	TI	Casos	TI	
Botulismo	13	0,03	5	0,02	8	0,03	1
Campilobacteriosis	20.797	47,60	12.033	56,24	8.761	39,30	20
Criptosporidiosis	804	2,29	421	2,45	383	2,13	1
Fiebre Tifoidea y Paratifoidea	22	0,05	11	0,05	11	0,04	23
Giardiasis	3.243	7,42	1.898	8,87	1.343	6,02	55
Hepatitis A	250	0,53	138	0,59	112	0,46	54
Infección por E. coli productora de toxina Shiga o Vero	633	1,36	288	1,27	341	1,44	8
Listeriosis	459	0,99	265	1,17	193	0,82	1
Salmonelosis (excluye fiebre tifoidea y paratifoidea)	8.777	20,10	4.677	21,86	4.095	18,37	39
Shigelosis	536	1,13	414	1,78	120	0,49	107
Triquinosis**	1	0,002	1	0,004	0	0,00	0
Yersiniosis	1.031	2,93	574	3,34	456	2,54	3

*Para el total de casos se han excluido los casos importados. ** Sólo se tienen en cuenta los casos confirmados.

Tabla 2. Enfermedades prevenibles por vacunación: Número de casos notificados totales y por sexo y, tasa de incidencia por 100.000 habitantes total y por sexo, y casos importados. Año 2022.

EDO	Total Casos*	Tasa de Incidencia (TI)	Hombres		Mujeres		Importados
			Casos	(TI)	Casos	(TI)	
Difteria	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1
Enf. meningocócica invasora**	127	0,27	63	0,27	64	0,26	0
Enf. neumocócica invasora	3.121	6,55	1.860	7,98	1.259	5,18	11
Enf. invasora por H. influenzae	462	0,97	254	1,09	207	0,85	1
Parotiditis	2.353	4,94	1.294	5,55	1.058	4,35	10
Poliomielitis	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0
Sarampión	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1
Rubeola	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0
Tétanos	5	0,01	1	0,004	4	0,02	0
Tos ferina	249	0,52	117	0,50	132	0,54	1
Varicela	8.374	17,60	4.409	18,91	3.961	16,30	41

*Para el total de casos se han excluido los casos importados.

**Sólo se han tenido en cuenta los casos confirmados de enfermedad meningocócica invasora.

Tabla 3. Enfermedades de transmisión respiratoria: Número de casos notificados totales y por sexo y, tasa de incidencia por 100.000 habitantes total y por sexo, y casos importados. Año 2022.

EDO	Total Casos*	Tasa de Incidencia (TI)	Hombres		Mujeres		Importados
			Casos	(TI)	Casos	(TI)	
Legionelosis**	1.959	4,11	1.360	5,83	592	2,44	33
Lepra	1	0,002	0	0,00	1	0,004	9
Tuberculosis	3.716	7,80	2.363	10,13	1.353	7,80	211

*Para el total de casos se han excluido los casos importados.

**Legionelosis: no se han tenido en cuenta para el total de casos aquellos casos de personas que no residen en España.

La vigilancia integral respiratoria de gripe, COVID-19 y virus respiratoria sincitial (VRS) se realiza a través del sistema de vigilancia de infección respiratoria aguda (SIVIRA), con la vigilancia de episodios leves en atención primaria (vigilancia centinela de IRAs) y de episodios graves en hospitales (vigilancia centinela de IRAG). La información semanal específica de gripe, COVID-19 y de infección por VRS en la temporada 2022-23 puede ser consultada en: Informes semanales de vigilancia de Gripe, COVID-19 e infección por VRS.

El informe final de la temporada 2022-23 se puede consultar en:

Informe SIVIRA de la temporada 2022-23: gripe, COVID-19 e infección por VRS

Tabla 4. Enfermedades transmitidas por vectores endémicas: Número de casos notificados totales y por sexo y, tasa de incidencia por 100.000 habitantes total y por sexo, y casos importados. Año 2022.

EDO	Total Casos*	Tasa de Incidencia (TI)	Hombres		Mujeres		Importados
			Casos	(TI)	Casos	(TI)	
Fiebre exantemática mediterránea	200	0,42	103	0,60	97	0,54	5
Fiebre hemorrágica por virus de Crimea Congo	2	0,004	2	0,01	0	0,00	0
Fiebre del Nilo Occidental	4	0,008	2	0,01	2	0,01	1
Fiebre recurrente transmitida por garrapatas	15	0,03	5	0,03	10	0,06	0
Leishmaniasis	297	0,62	183	1,06	107	0,60	7

*Para el total de casos se han excluido los casos importados.

Tabla 5. Zoonosis: Número de casos notificados totales y por sexo y, tasa de incidencia por 100.000 habitantes total y por sexo, y casos importados. Año 2022.

EDO	Total Casos*	Tasa de Incidencia (TI)	Hombres		Mujeres		Importados
			Casos	(TI)	Casos	(TI)	
Brucelosis	24	0,05	12	0,05	7	0,03	5
Carbunco	2	0,004	2	0,01	0	0	0
Fiebre Q	440	0,92	321	1,34	119	0,50	0
Hidatidosis	72	0,15	36	0,15	28	0,12	7
Leptospirosis	50	0,11	44	0,19	6	0,02	0
Toxoplasmosis Congénita	3	0,89	1	0,03	2	0,12	0
Tularemia	6	0,01	3	0,01	2	0,01	0

*Para el total de casos se han excluido los casos importados.

Tabla 6. Infecciones de transmisión sexual y parenteral: Número de casos notificados totales y por sexo y, tasa de incidencia por 100.000 habitantes total y por sexo, y casos importados. Año 2022.

EDO	Total Casos*	Tasa de Incidencia (TI)	Hombres		Mujeres		Importados
			Casos	(TI)	Casos	(TI)	
Hepatitis B	296	0,62	219	0,94	77	0,32	29
Hepatitis C	2.039	4,54	1.444	6,56	593	2,59	179
Infección Gonocócica **	23.301	48,94	18.485	79,30	4.640	19,09	32
Infección por Chlamydia trachomatis (excluye linfogranuloma venéreo)	26.500	62,08	13.714	65,56	12.783	58,73	18
Linfogranuloma venéreo	909	2,14	895	4,31	14	0,07	3
Sífilis no congénita**	8.124	17,06	7.146	30,66	874	3,6	93
Sífilis congénita	2	0,59	1	0,03	1	0,06	0
Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)	2.956	6,21	2.535	10,88	421	1,73	0
Infección por mpox (Viruela de los monos)	2.698	5,67	2.666	11,44	32	0,13	4.818

*Para el total de casos se han excluido los casos importados.

**El total de casos para infección gonocócica y sífilis no congénita incluye notificación agregada e individualizada. Por este motivo, la distribución de casos por sexo tiene un mayor número de desconocidos.

Otras enfermedades sometidas a vigilancia

Tabla 7. Otras enfermedades sometidas a vigilancia: Número de casos notificados totales y por sexo y, tasa de incidencia por 100.000 habitantes total y por sexo, y casos importados. Año 2022.

EDO	Total Casos*	Tasa de Incidencia (TI)	Hombres		Mujeres		Importados
			Casos	(TI)	Casos	(TI)	
Otras enfermedades sometidas a vigilancia							
Encefalopatías espongiiformes de transmisión humana	11	0,02	5	0,02	6	0,03	0

*Para el total de casos se han excluido los casos importados.

En la Tabla 8 se recogen los casos individualizados de las enfermedades transmitidas por vectores no endémicas notificadas a la RENAVE con sus correspondientes tasas de notificación y su distribución por sexo según sean importados o no importados.

Tabla 8: Enfermedades transmitidas por vectores no endémicas: Número de casos totales y tasa de notificación por 100.000 habitantes, número de casos por sexo diferenciando entre importados y no importados. Año 2022.

EDO	Casos	T.N.	Importados		No Importados	
			Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
Dengue	503	1,06	235	268	0	0
Enf. por virus Chikungunya	10	0,02	4	6	0	0
Enf. por virus Zika	13	0,03	3	10	0	0
Paludismo	672	1,41	488	181	1	1

Para conocer más sobre la situación epidemiológica de las EDO sujetas a vigilancia durante el año 2022 o anteriores, puede consultar en:

Enfermedades A-Z (isciii.es)

Estudio epidemiológico del dengue en España, año 2022

Dengue in Spain, year 2022

Beatriz Fernández-Martínez^{1,2}  0000-0001-8831-3164

Oliva Díaz-García¹  0009-0000-4107-1938

¹Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

²CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP).

Correspondencia

Beatriz Fernández Martínez
bfernandez@isciii.es

Contribuciones de autoría

Beatriz Fernández Martínez ha participado en la concepción, diseño, adquisición de los datos, depuración, análisis, interpretación y redacción del manuscrito. Oliva Díaz ha contribuido en la concepción, diseño, adquisición de los datos, revisión y aprobación final del manuscrito.

Agradecimientos

A la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE).

Financiación

Ninguna.

Conflicto de intereses

Las autoras declaran no tener conflictos de interés.

Cita sugerida

Fernández-Martínez B, Díaz-García O. Estudio epidemiológico del dengue en España, año 2022. Boletín Epidemiológico Semanal. 2023;31(4):226-234. doi: 10.4321/s2173-92772023000400002

Resumen

Introducción: El dengue es una enfermedad humana principalmente importada en España, transmitida por la picadura de mosquitos *Aedes*. Debido a la presencia de *Aedes albopictus*, existe riesgo de transmisión autóctona en nuestro territorio. El objetivo del estudio fue conocer la situación epidemiológica del dengue en España en 2022.

Método: Análisis descriptivo de los casos de dengue notificados a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica en 2022. Se analizaron variables sociodemográficas (edad, sexo, lugar de nacimiento y de residencia, Comunidad Autónoma –CA– de notificación), clínicas (gravedad, hospitalización, defunción, fecha de síntomas) y de exposición (país, motivo de estancia). Se describió la distribución temporal desde 2016 y se calcularon las tasas de notificación (TN) según CA.

Resultados: Hubo 503 casos notificados, 358 confirmados y ninguno autóctono en residentes en España. Entre 2016 y 2022 los máximos fueron en 2022 y 2019 y mínimos en 2020 y 2021. Las TN más elevadas correspondieron a Cataluña (2,31), Navarra (2,12), País Vasco (1,88) y Madrid (1,51). La mayoría de casos ocurrieron en verano, con máximo en agosto (33,3%). La región más frecuente de contagio fue América latina (82%), especialmente Cuba (66,4%), en viajeros por turismo. El 73% de los casos virémicos estuvieron en CCAA con *Ae. albopictus* durante su período de actividad. Hospitalizaron el 30% y no se notificaron defunciones.

Conclusiones: el número de notificaciones en 2022 ha alcanzado el máximo del período, con predominio en verano y zonas con presencia de vector, lo que condiciona la probabilidad de casos autóctonos. La mayoría de casos procedían de Cuba, han sido leves y han presentado buena evolución.

Palabras clave: dengue; España; vigilancia epidemiológica.

Abstract

Introduction: dengue is a human *Aedes* mosquito-borne disease, mainly imported in Spain. Due to *Aedes albopictus* presence, there is a risk for autochthonous transmission in our territory. The aim of the study was to analyse the information on dengue in Spain in 2022.

Method: Epidemiologic descriptive analysis of dengue cases notified to the Spanish Surveillance System in 2022. Sociodemographic (age, sex, place of residence, autonomous region –AR– of notification), clinical (severity, hospitalization, dead, date of onset) and exposition (country and reason for travel) variables were analysed. Temporal trend from 2016 was described and notification rates (NR) by AR were calculated.

Results: there were 503 notified cases, out of which 358 were confirmed and none autochthonous in Spanish residents. From 2016 to 2022 the maximum was in 2022 and 2019, and the minimum in 2020 and 2021. The higher NR corresponded to Catalonia (2,31), Navarra (2,12), Basque Country (1,88) and Madrid (1,51). Among cases, the majority were in summer, with maximum in August (33,3%). The most frequent place of infection was Latin America (82%), specially Cuba (66,4%) in tourism travellers. The 73% of viraemic cases were in AR with *Ae. albopictus* during its activity season. 30% of cases were admitted to hospital but there were no deaths.

Conclusions: in 2022 the number of reported cases achieved the maximum since 2016, specially during summer season and in regions with vector presence, which determines the probability of local cases. The majority of cases were imported from Cuba, they were mild and evolved well.

Keywords: dengue; Spain; epidemiological surveillance.

INTRODUCCIÓN

El virus del dengue es un flavivirus del que existen 4 serotipos (dengue 1 a 4), capaz de producir enfermedad en humanos. Se transmite principalmente por la picadura de mosquitos hembra del género *Aedes*^(1,2). Tras un período de incubación de 3-14 días, la infección tiene un curso asintomático en una proporción elevada de casos (40-80%). Durante la fase de viremia, unos 4-7 días (hasta 12), el paciente puede transmitir la infección a mosquitos en caso de ser picado⁽¹⁻³⁾. El cuadro característico consiste en fiebre y cefalea retroorbitaria, mialgias, artralgias, astenia, vómitos y erupción cutánea. La evolución generalmente es benigna y autolimitada, aunque una pequeña proporción (<5%) puede evolucionar hacia dengue grave e incluso muerte^(1,2,4).

En países sin transmisión endémica, como España, la mayoría de casos son importados de países donde circula el virus. Debido a que *Aedes albopictus* es vector competente para transmitir dengue y está presente en España en numerosos territorios y en expansión, existe riesgo de transmisión vectorial autóctona. Esta vía se debe descartar si el caso no tiene antecedente de viaje reciente.

La prevención se basa en medidas de control del vector, protección personal frente a las picaduras, e identificación precoz y aislamiento de los casos virémicos. No existe tratamiento específico. Hay dos vacunas autorizadas en España, una de ellas, basada en virus inactivados, que se puede usar en personas no expuestas previamente (zonas no endémicas), aunque su autorización es muy reciente y aún es escasa la experiencia de uso⁽²⁾.

El dengue es una enfermedad de declaración obligatoria en España, a través de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE), al Centro Nacional de Epidemiología, desde 2015, aunque los protocolos de vigilancia se aprobaron en 2013. Los casos autóctonos se deben notificar de forma urgente, también al Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias (Ministerio de Sanidad).

El objetivo del estudio es conocer la situación epidemiológica del dengue en España en 2022 y su evolución temporal desde 2016.

MÉTODOS

Los casos declarados siguen las definiciones de caso y los criterios para su clasificación recogidos en el protocolo de la RENAVE⁽⁵⁾ de esta enfermedad. Las variables analizadas fueron: fecha de inicio de síntomas, comunidad autónoma (CA), sexo, edad, país de infección, motivo de estancia, fecha de llegada, hospitalización, fechas de ingreso, enfermedad grave y defunción. El estudio contiene la descripción epidemiológica de la enfermedad para el año 2022. Para la serie temporal se incluyeron los casos notificados desde 2016. Se calcularon las tasas de notificación (TN=número de casos/100.000 habitantes) anuales por CC AA y del total nacional. Las variables mes y año se asignaron según la fecha clave (fecha de inicio de síntomas o la más cercana de la que se dispuso). Se creó una variable de casos virémicos a partir de las fechas de llegada y de inicio de síntomas. Se consideraron CCAA con *Ae. albopictus* establecido aquellas en que se detectó el vector en al menos un municipio durante 2 o más temporadas⁽⁶⁾: Andalucía, Aragón, Baleares, Castilla La Mancha, Cataluña, Ceuta, C. Valenciana, Extremadura, Madrid, Murcia, Navarra, País Vasco y La Rioja. Para la presentación de los datos se agregó la población en los siguientes grupos de edad: 0-14 años, 15-24, 25-34, 35-44, 45-54, 55-64 y 65 y más años. Se presenta también la distribución por edad y sexo de los casos y la distribución según el lugar de adquisición de la infección y el motivo de la estancia. El estudio se realizó con los datos disponibles a fecha 02/10/2023.

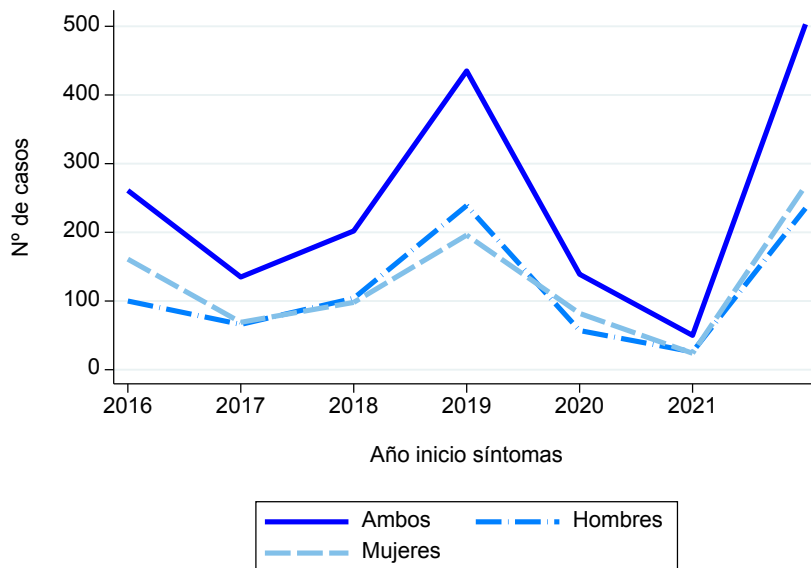
RESULTADOS

En 2022, 17 CC AA notificaron un total de 503 casos, de los que 358 (71,2%) fueron confirmados, ninguno de ellos autóctono.

Distribución temporal y espacial

La evolución del número de casos notificados de 2016 a 2022 ha sido variable, con un promedio de 246 casos anuales, una marcada reducción en 2020 y en 2021 en que se alcanzó el mínimo (n=50) y aumento en 2022 en que se alcanzó el máximo del período (n=503) (Figura 1).

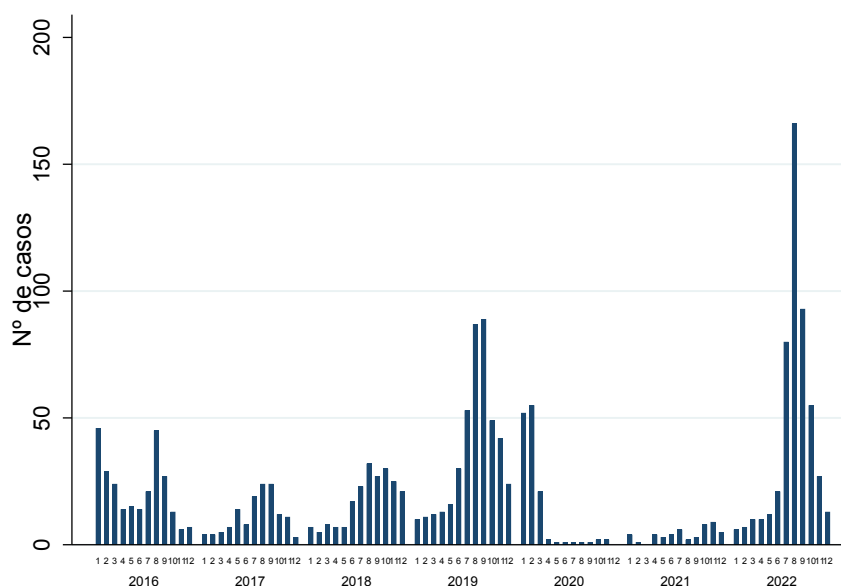
Figura 1. Distribución de casos de dengue según año de inicio de síntomas. España. 2016-2022.



Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE).

En 2022 se observó un mayor número de casos (según fecha de inicio de síntomas) entre los meses de junio a octubre (n=418; 83,1%), con máximo en agosto (165 casos; 33,3%). La estacionalidad observada fue similar a la de los años 2016 a 2019, con máximos en períodos de vacaciones, aunque de mayor magnitud en 2022 (Figura 2).

Figura 2. Distribución de casos de dengue notificado por mes. España. 2016-2022.



Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE).

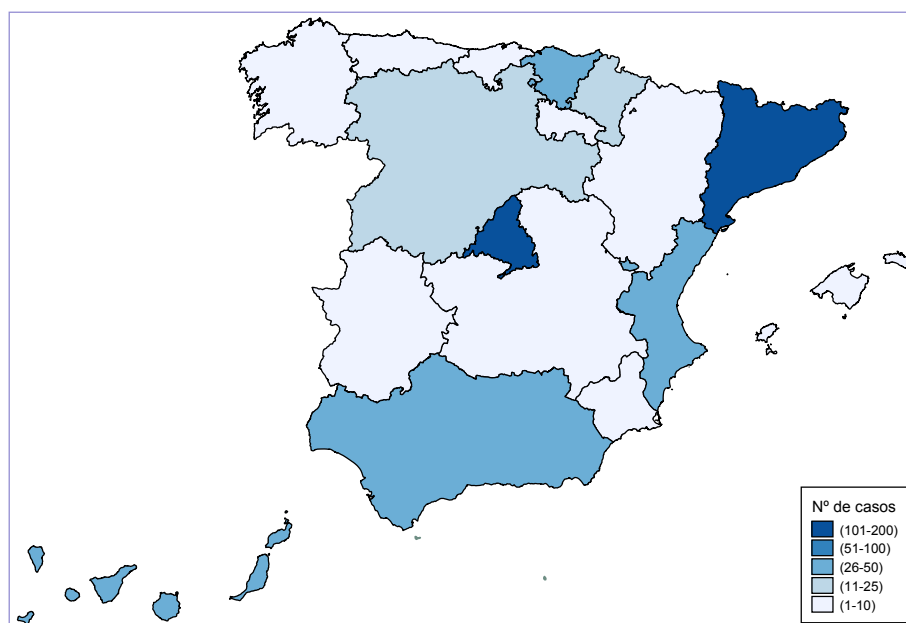
Ceuta y Melilla no notificaron ningún caso en 2022. Cataluña y Madrid notificaron el mayor número de casos, al igual que en períodos previos. Cataluña, Navarra, País Vasco y Madrid presentaron las TN más elevadas (Tabla 1 y Figura 3).

Tabla 1. Número de casos y tasa de notificación de dengue por CC AA y año. España, 2022.

CC AA	Nº casos	TN
Andalucía	36	0,42
Aragón	7	0,53
Asturias	1	0,10
Baleares	9	0,73
Canarias	32	1,41
Cantabria	6	1,03
Castilla y León	15	0,73
Castilla-La Mancha	2	0,08
Cataluña	178	2,31
C. Valenciana	39	0,76
Extremadura	4	0,38
Galicia	4	0,15
Madrid	103	1,51
Murcia	8	0,52
Navarra	14	2,12
País Vasco	41	1,88
La Rioja	4	1,26
Ceuta	0	0,00
Melilla	0	0,00
Total España	503	1,06

Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE). TN: tasa de notificación / 100.000.

Figura 3. Número de casos de dengue notificados por CC AA. España, 2022.

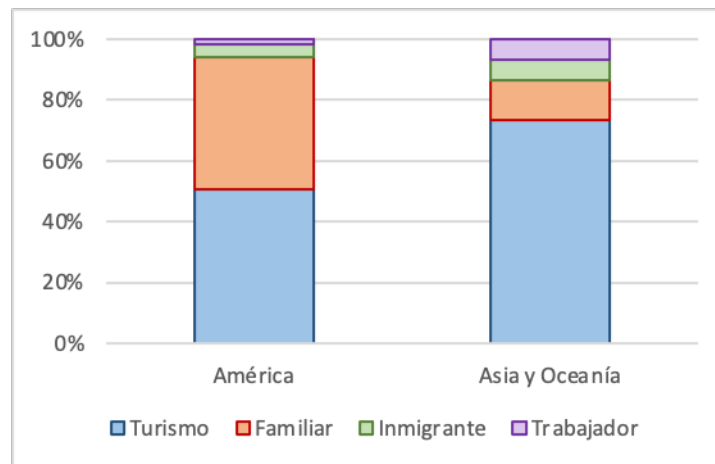


Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE).

Lugar de contagio y motivo de estancia

De los casos importados con lugar de contagio conocido en 2022 (n=499), la región más frecuente fue América latina, en 409 casos (82,2%) seguida de Asia/Oceanía en 73 (14,6%). El país de contagio más frecuente fue Cuba (332; 66,5%). Los países de procedencia de Asia más frecuentes fueron Nepal (n=19) y la India (n=12). Los motivos de viaje más frecuentes en 2022 fueron el turismo (51,4%), y las visitas a familiares o amigos (37,4%), con una mayor frecuencia de visitas a familiares en los casos de América (42,6% vs 13,3% en Asia/Oceanía) (Figura 4). La proporción de valores faltantes fue elevada.

Figuras 4. Distribución de % de casos de dengue por continente de contagio y motivo del viaje. España, 2022.

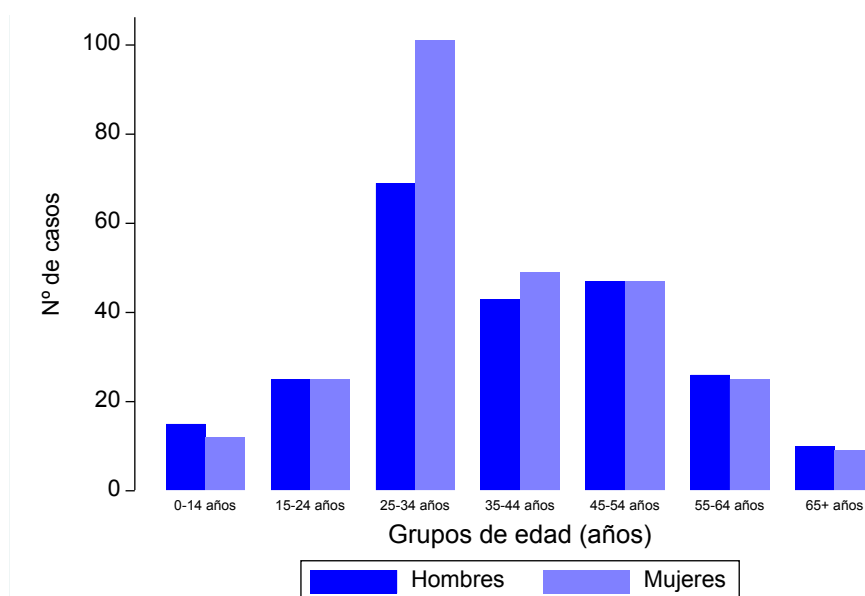


Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE).

Características de los casos

Entre los casos de 2022 hubo 268 mujeres (53,3%) y 235 hombres, que correspondía a una razón hombre/mujer de 0,9. La edad mediana de los casos fue de 35 años, rango intercuartílico (RI) de 28 a 49 años, rango 0 a 86 años. El grupo más frecuente fue el de mujeres de 25 a 34 años (Figura 5).

Figura 5. Distribución de casos de dengue por grupos de edad y sexo. España. 2022.



Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE).

El lugar de nacimiento fue España u otros países de Europa en el 55,5% y América en el 41,6%, aunque la proporción de valores faltantes fue elevada (Figura 6).

Clínica y evolución

Casos virémicos

Se dispuso de fechas de llegada y de inicio de síntomas para establecer si los casos fueron virémicos en España en 242 de los 503 casos (48,1%) de 2022. Hubo 227 (93,8%) casos virémicos y de ellos 161 (70,9%) estuvieron en CCAA en las que estaba establecido *Ae. albopictus* durante su período de máxima actividad (mayo a octubre).

Gravedad

La proporción de hospitalizaciones notificadas fue del 30,7%. Esta ha sido más elevada en el grupo de edad de 45-54 (40,0%) y en hombres (34,0 vs 27,9 en mujeres). La estancia mediana fue de 4 días (RI: 3 a 6 días). Se notificó dengue grave en 3 casos y ninguna defunción.

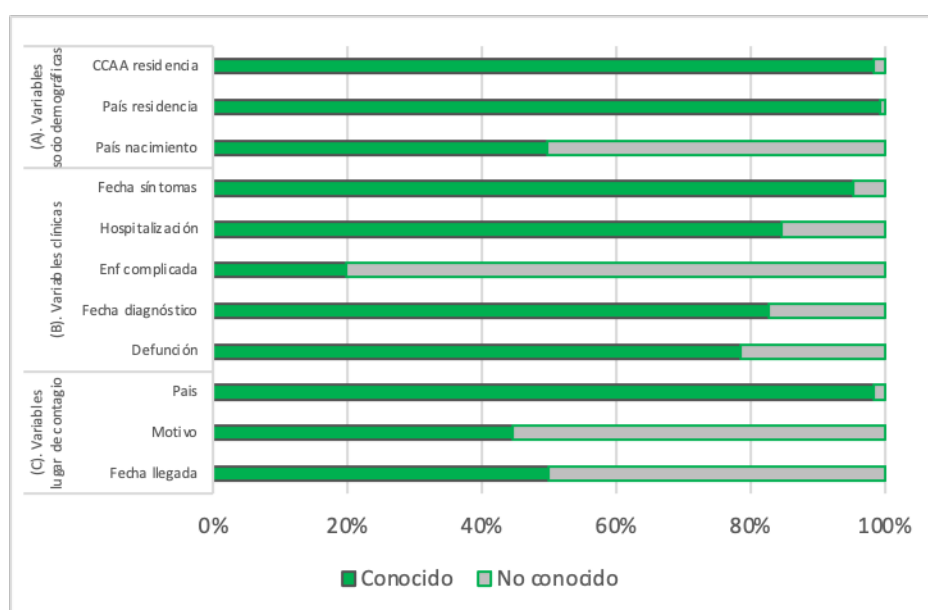
Casos autóctonos

En enero de 2023 Alemania comunicó de forma retrospectiva la identificación de 2 casos en turistas, identificados a la vuelta de su estancia en Ibiza, en agosto y octubre de 2022. Uno de los casos fue confirmado y otro probable. Se llevó a cabo estudio retrospectivo del brote, sin llegar a identificar casos autóctonos en residentes en España; otras 4 personas del entorno de los turistas alemanes presentaron clínica compatible, pero no se les realizó ninguna prueba de laboratorio para determinar la causa⁽⁷⁾.

Calidad

La edad, sexo y CA de residencia estaba disponible en todos los casos. Las variables con porcentaje de valores faltantes superior al 50% fueron: enfermedad complicada, motivo del viaje, fecha de llegada, país de nacimiento. Entre 20% y 50% de los casos: defunción. Entre 10% y 20% de los casos: hospitalización, fecha de diagnóstico.

Figura 6. Frecuencia (%) de cumplimentación de variables de casos de dengue. España, 2022.



Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE).

DISCUSIÓN

La evolución del número de notificaciones de dengue importado en España hasta 2022 ha seguido un patrón semejante al de la Unión Europea y Área Económica Europea⁽⁸⁾. Tras el notable descenso y cambio del patrón estacional observado en 2020 y 2021, relacionado con la drástica reducción en los movimientos internacionales durante la pandemia, ha alcanzado el máximo en 2022, desde 2016.

La región de contagio más frecuente ha sido América latina, al igual que en 2020 y 2021⁽⁹⁾. Sin embargo, en 2022 destaca Cuba como el país de contagio más frecuente en cerca del 70% de los casos. El motivo del viaje más frecuente fue el turismo, aunque la proporción de valores faltantes para esta variable sigue siendo muy elevada⁽⁹⁾.

Los casos son más frecuentes en mujeres y en edades medias de la vida, al igual que en años pre-pandémicos y en países del entorno^(8,9). La mayoría presentan una buena evolución y no se ha notificado ninguna defunción debida a dengue. No obstante, algunas variables de gravedad, como enfermedad complicada, se debe interpretar con precaución debido a la proporción elevada de valores faltantes.

La presencia de casos virémicos en lugares y períodos de actividad de vector, aumentan la probabilidad de que se puedan producir casos por transmisión autóctona por esta vía, como ocurrió en 2018, 2019^(7,9) y de nuevo en 2022, tras la normalización en los viajes internacionales. Es esperable que se detecten nuevos casos por transmisión vectorial autóctona en las siguientes temporadas. Las medidas preventivas difieren según el riesgo de transmisión en función de la presencia o ausencia del vector, y van dirigidas a su control, a la prevención de picaduras y a la detección precoz de casos en período virémico. En este sentido, el Plan Nacional de Enfermedades Transmitidas por Vectores, que recoge las medidas a llevar a cabo según el escenario de riesgo de cada territorio, puede contribuir a la mejora en la prevención y en la gestión de los casos⁽¹⁰⁾.

Existe margen de mejora en la cumplimentación de algunas variables.

CONCLUSIÓN

El número de notificaciones de dengue ha alcanzado el máximo en 2022 desde 2016. Los casos se notifican con mayor frecuencia en verano y en zonas con presencia de vector, hecho que condiciona la probabilidad de casos autóctonos. Las TN más elevadas se observan en Cataluña y los casos son más frecuentes en mujeres jóvenes. La mayoría de casos procedían de Cuba y han sido leves.


BIBLIOGRAFÍA

1. Wilder-Smith A, Ooi EE, Horstick O, Wills B. Dengue. *The Lancet*. 26 de enero de 2019;393(10169):350-63.
2. Khan M, Yang Z, Lin C, Hsu M, Urbina A, Assavalapsakul W, et al. Dengue overview: An updated systemic review. *Journal of Infection and Public Health*. 1 de agosto de 2023;16(2023):1625-42.
3. Chan M, Johansson MA. The Incubation Periods of Dengue Viruses. *PLOS ONE*. 30 de noviembre de 2012;7(11):e50972.
4. Kularatne SAM. Dengue fever. *BMJ*. 15 de septiembre de 2015;351:h4661.
5. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Protocolo de vigilancia de dengue [Internet]. 2019. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/PROTOCOLOS/PROTOCOLOS%20EN%20BLOQUE/PROTOCOLOS%20VECTORES/protocolos%202019/PROTOCOLO%20DENGUE_20190726.pdf
6. Ministerio de Sanidad. Plan Nacional de prevención, vigilancia y control de enfermedades transmitidas por vectores, abril 2023. Resultados de la vigilancia entomológica de Aedes: Año 2021. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/alertasEmergenciasSanitarias/preparacionRespuesta/docs/Resumen_Proyecto_Vigilancia_Entomologica_2021.pdf

7. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Ministerio de Sanidad. Evaluación Rápida de Riesgo. Agrupación de casos de dengue autóctono en Ibiza [Internet]. Ministerio de Sanidad; 2023 feb. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/docs/20230228_ERR_Dengue_autoctono.pdf
8. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance Atlas of Infectious Diseases [Internet]. [citado 27 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>
9. Centro Nacional de Epidemiología. Informe epidemiológico sobre la situación de dengue en España. Años 2019, 2020 y 2021 [Internet]. Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 2022 nov. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/archivos%20A-Z/Dengue/INFORME_RENAVE_DENGUE%202019-2021.pdf
10. Ministerio de Sanidad. Plan Nacional de prevención, vigilancia y control de las enfermedades transmitidas por vectores. Parte I. Enfermedades transmitidas por Aedes. 2023. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/alertasEmergenciasSanitarias/preparacionRespuesta/docs/PARTE_I.AEDES.pdf

Situación de la tularemia en España en el año 2022. Una visión en el contexto del último quinquenio (2018-2022)

Situation of Tularaemia in Spain in 2022. A five-year context overview (2018-2022)

Daniel Cifo^{1,2}  0000-0001-9339-3306

Raquel Barba-Sánchez¹  0000-0002-9036-6473

Diana Gomez-Barroso^{3,4}  0000-0001-7388-1767

Rosa M^a Estévez-Reboredo³  0000-0001-5241-9725

¹Instituto de Salud Carlos III, Escuela Nacional de Sanidad. Madrid.

²Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas y Salud Pública, Instituto Mixto de Investigación ENS-UNED.

³Departamento de Enfermedades Transmisibles. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Madrid 28029, España.

⁴CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Madrid 28029, España.

Correspondencia

Rosa M^a Estévez-Reboredo
rm.estevez@isciii.es

Contribuciones de autoría

B-S y C contribuyen de modo conjunto como primeros autores de este trabajo al haber participado por igual en la realización del escrito y análisis de la información que contiene. G-B ha realizado la revisión crítica del manuscrito bajo la supervisión, revisión y visto bueno de E-R. Todos los autores han leído y están de acuerdo con la publicación de la última versión.

Agradecimientos

Los autores quieren mostrar su agradecimiento a las personas que trabajan en los distintos niveles de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica mejorando día a día la notificación de los casos.

Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Cita sugerida

Cifo D, Barba-Sánchez R, Gomez-Barroso D, Estévez-Reboredo RM. Situación de la tularemia en España en el año 2022. Una visión en el contexto del último quinquenio (2018-2022). Boletín Epidemiológico Semanal. 2023;31(4):235-242. doi: 10.4321/s2173-92772023000400003

Resumen

Introducción: La tularemia es una zoonosis causada por *Francisella tularensis*; agente altamente virulento, tanto para personas como para muchas especies animales, superando a cualquier otro microorganismo zoonótico conocido. El objetivo fue describir la epidemiología de esta enfermedad en España durante 2022 en el contexto del último quinquenio (2018-2022).

Método: Análisis descriptivo de los casos autóctonos con diagnóstico tularemia en España entre los años 2018-2022, a partir de la notificación a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE). Las variables analizadas fueron: sexo, edad (decenios), comunidad autónoma (CA) de residencia, CA de exposición y clasificación del caso (probable o confirmado).

Resultados: Durante el período 2018-2022 se notificaron 227 casos de tularemia, (tasa de incidencia por 100.000 hab., TI = 0,09). Destaca el aumento de la TI en 2019 (TI = 0,40) por un brote declarado en Castilla y León. El número de casos y la TI siempre fue mayor en hombres a lo largo de todo el periodo. El grupo de edad con la mayor TI fue el de 50-59 años (TI = 0,18).

Conclusiones: En el periodo estudiado y, específicamente en el año 2022, la mayoría de los casos se detectaron en hombres de 40 a 60 años. El gran aumento de casos del año 2019 se debió al brote de Castilla y León, donde se concentraron más del 90% de los casos declarados. Es esencial mantener los esfuerzos de control de la enfermedad y medidas preventivas para evitar futuros brotes.

Palabras clave: Tularemia; *Francisella tularensis*; *One Health*; Vigilancia epidemiológica.

Abstract

Introduction: Tularaemia is a zoonosis caused by *Francisella tularensis*. It is a virulent agent that affects humans and a wide range of animal species, surpassing any other known zoonotic microorganism. The objective was to describe the epidemiology of reported tularemia cases in Spain in 2022 in relation to the previous period (2018-2022).

Method: A descriptive analysis of autochthonous tularaemia cases in Spain from 2018 to 2022 was performed by using the notifications to the Spanish National Epidemiological Surveillance Network (RENAVE). The variables analysed were sex, age in ten-year age groups, Autonomous Community (AC) of residence, AC of exposure, and case classification (probable or confirmed).

Results: During the period 2018-2022, 227 cases of tularaemia were reported (incidence rate per 100,000 population IR = 0.09). There was a notable increase in IR in the year 2019 (IR= 0.40) due to an outbreak in Castilla y León. The number of cases was higher in men throughout the entire period, and consequently, the IR. The age group with the highest IR was 50-59 years (IR= 0.18).

Conclusions: In the studied period, specifically in the year 2022, most cases were detected in men aged 40 to 60 years. The significant increase in cases in 2019, with more than 90% of the total cases reported, was due to the outbreak in Castilla y León. It is essential to maintain efforts to control the disease and implement preventive measures to avoid future outbreaks.

Keywords: Tularaemia; *Francisella tularensis*; *One Health*; Epidemiological surveillance.

INTRODUCCIÓN

La tularemia es una zoonosis causada por la bacteria *Francisella tularensis*. Se trata de un agente altamente virulento, tanto para personas como para gran variedad de especies animales y requiere una dosis infectiva muy baja para iniciar la infección y/o la aparición de sintomatología (10 bacterias cuando se inyectan subcutáneamente y 25 cuando se administran como aerosoles⁽¹⁾), lo que favorece su transmisión y difusión⁽²⁾.

La enfermedad se localiza ampliamente en el hemisferio norte, incluido el norte y centro de Europa, donde es endémica⁽³⁾. Es frecuente la aparición de brotes de mayor o menor magnitud de forma eventual en las zonas afectadas^(4,5), de modo que la epidemiología de la enfermedad varía mucho de unos territorios a otros, encontrándose regiones endémicas, que registran brotes frecuentes, cercanas a otras completamente libres. Se considera una enfermedad reemergente en muchas zonas del mundo, incluida España⁽⁶⁾.

Actualmente se conocen cuatro variantes de *Francisella tularensis*: *F. tularensis tularensis* (tipo A), *F. tularensis holarctica* (tipo B), *F. tularensis mediasiatica* y *F. tularensis novicidia*⁽⁷⁾. En Europa es predominante *F. tularensis holarctica*, que se caracteriza por producir enfermedad grave con menor frecuencia que la variante típica de Norteamérica, *F. tularensis tularensis*⁽⁸⁾. La bacteria puede persistir durante meses en agua, tierra, piensos, forrajes y en cadáveres o carcasas animales, incluso en condiciones de frío extremo y/o congelación; pero, por el contrario, se inactiva por calor y es sensible a los desinfectantes habituales⁽⁹⁾.

El número de especies susceptibles a la infección por *F. tularensis* supera a cualquier otro microorganismo zoonótico conocido, aunque apenas hay estudios que expliquen los mecanismos de adaptación de la bacteria a tan amplia diversidad de vectores y reservorios⁽⁶⁾. La tularemia es una enfermedad propia de lagomorfos (conejos y principalmente liebres)⁽¹⁰⁾, en los que produce sintomatología grave con importante afección del bazo e hígado, muy perceptible en la necropsia o la inspección veterinaria *postmortem*. De igual modo afecta a roedores microtinos (ratones de campo, ratas de campo y ratas almizcladas) y se ha comprobado que muchos otros mamíferos, incluyendo especies domésticas y varias especies de aves pueden infectarse. También se ha aislado el organismo en peces, anfibios, artrópodos y protozoos, lo cual incrementa las posibilidades de transmisión de la enfermedad dentro de ciclos interepizoóticos. Los artrópodos hematófagos, especialmente las garrapatas, desempeñan un papel como vectores en la transmisión de la enfermedad entre diferentes especies animales⁽¹¹⁾. Las principales garrapatas que actúan como vectores de la enfermedad en Europa son *Ixodes ricinus*, *Dermacentor reticulatus* y *Dermacentor marginatus*⁽⁶⁾.

La transmisión se produce a través del contacto directo con animales enfermos o tejidos infectados, consumo o contacto directo con agua contaminada, ingesta de animales infectados/enfermos, por inhalación de aerosoles o por la picadura o mordedura de artrópodos (generalmente garrapatas)⁽¹²⁾.

La tularemia presenta seis formas clínicas clásicas: ulceroglandular, glandular, orofaríngea, oculoglandular, neumónica y sistémica⁽¹⁾. El periodo de incubación varía de 3 a 5 días, aunque puede extenderse hasta 14^(1,13). La clínica de la enfermedad depende del punto de entrada del patógeno. Si se produce por contacto directo con la piel, la tularemia puede ocasionar úlceras o abscesos en el lugar de la exposición, acompañadas de adenopatías regionales (forma ulceroglandular). La presencia de afección ganglionar aislada define a la forma glandular. El consumo de agua o alimentos contaminados da lugar a la forma orofaríngea, caracterizada por fiebre, faringitis y adenopatía de la región cervical. La forma oculoglandular aparece tras el contacto con manos contaminadas o por inmersión en aguas contaminadas y penetración a través de la mucosa ocular. La inhalación de la bacteria puede producir neumonía subaguda/crónica acompañada de adenopatías mediastínicas. Sin embargo, la neumonía también puede producirse en la forma sistémica por la presencia de la bacteria en la sangre⁽²⁾.

La tularemia era una enfermedad poco conocida en España hasta el año 1997, cuando se produjo un brote en la Comunidad Autónoma de Castilla y León⁽¹⁴⁾. Desde ese año; la tularemia se incorporó a la lista de enfermedades de declaración obligatoria (EDO) en nuestro país⁽¹⁵⁾ y, actualmente, debe ser considerado uno de los procesos zoonóticos emergentes que debe ser abordado desde una perspectiva *Una Salud*.

MÉTODOS

Se realizó un análisis descriptivo de los casos autóctonos de tularemia notificados a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) para el periodo 2018-2022, con especial hincapié en este último año. La extracción de datos se realizó el 2 de octubre de 2023.

Para la definición y clasificación de los casos se siguieron las actuales *definiciones de caso* establecidas por la Decisión de la Comisión (UE) 2018/945, de 22 de junio de 2018⁽¹⁶⁾ y las recogidas por el Protocolo de Vigilancia de la RENAVE. Se analizaron las variables edad, sexo, comunidad autónoma (CA) de residencia, CA de exposición y clasificación del caso. Para la variable fecha del caso se consideró la fecha de inicio de síntomas y, en caso de no estar disponible, la fecha inmediatamente más cercana (fecha de diagnóstico o, en su defecto, fecha de declaración). Para la presentación de los datos se categorizó la variable edad en grupos de diez años, salvo el primer y último grupo, que se clasificaron respectivamente como: menores de 10 años y mayores de 80 años.

Se calcularon frecuencias, porcentajes y tasas de incidencia (TI) mensuales y anuales (por 100.000 habitantes). Para el cálculo de las tasas se utilizaron las estimaciones intercensales de la población de residentes en España proporcionadas por el Instituto Nacional de Estadística (INE) a fecha 1 de enero de los años a estudio.

Para los cálculos y presentación de resultados epidemiológicos se han utilizado los programas: Microsoft Excel versión 16.78.3 y R 4.3.2.

Los datos utilizados para este estudio no permiten identificar a los casos, por lo que no se ha solicitado la revisión por ningún comité de ética al no verse comprometida la confidencialidad de los pacientes y garantizarse su anonimato.

RESULTADOS

En el periodo 2018-2022 se notificaron a la RENAVE un total de 227 casos de tularemia, 120 clasificados como confirmados (53%) y 107 como probables (47%). La mayoría de los casos se registraron en 2019, con un total de 187 casos, 90 confirmados (48,1%). Por el contrario, en 2022 se notificaron 6 casos y todos ellos fueron confirmados. En el resto de años, el número de casos no ascendió a más de 25 al año, con 5, 22 y 7 casos respectivamente en 2018, 2020 y 2021, que en su mayoría se catalogaron como confirmados (80%, 73% y 57% respectivamente).

Características de los casos

La mayoría de los casos de tularemia recogidos por la RENAVE durante el periodo de estudio fueron hombres (169 casos, 75%) frente a 56 casos en mujeres (25%). 2 de los 227 casos totales declarados no tenían la variable sexo cumplimentada, de modo que, para la presentación de los resultados desagregados por sexo, el total considerado fue de 225 casos.

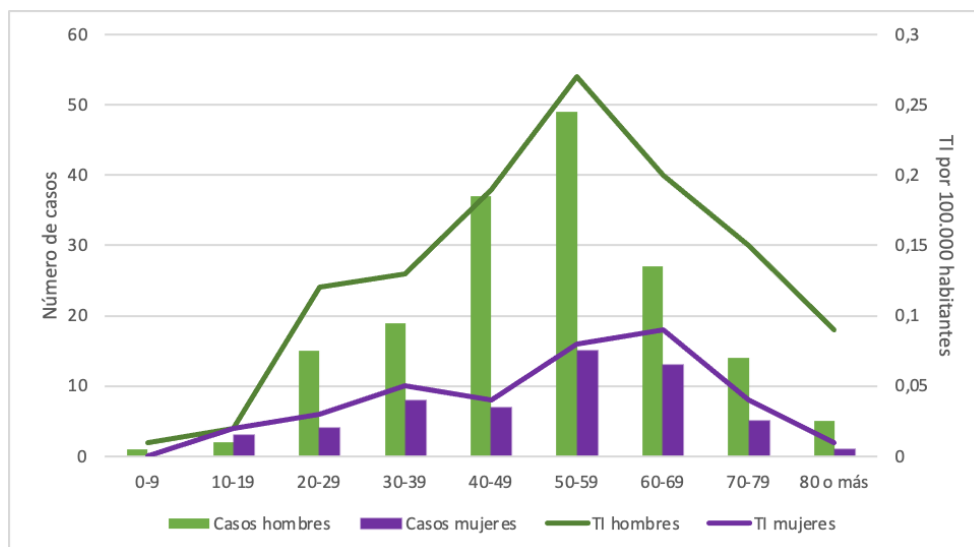
La distribución por grupos de edad fue similar para ambos sexos, observándose en todos ellos, una TI total de periodo mayor en hombres que en mujeres (Figura 1). La TI aumenta progresivamente con la edad hasta los 60 años, momento en el que empieza a descender. El grupo de edad con mayor número de casos totales (64) y mayor tasa de incidencia fue el de 50 a 59 años (TI = 0,18), seguido por el de 60-69 años (TI = 0,14) (Figura 1). En cambio, en todo el quinquenio estudiado tan solo se notificó un caso de tularemia en un niño menor de 10 años, en 2019 en la CA de Castilla y León.

Distribución temporal y espacial

Del total de los 227 casos notificados a la RENAVE en el periodo de estudio (2018-2022), 2019 es el año en el que se registraron más casos (187 casos, 82%) y una mayor TI, tanto en hombres (TI= 0,62) como en mujeres (TI= 0,18) (Tabla 1). La TI siempre ha sido superior en hombres a lo largo de todo el periodo, siendo las diferencias entre sexos máximas en el año 2019 y disminuyendo en años considerados no epidémicos (Tabla 1).

Si se valora la evolución mensual de las TI, se observa un gran aumento de la incidencia entre los meses de abril y diciembre de 2019, coincidente con la declaración de un brote en la CA de Castilla y León. En el resto de los años del periodo de estudio, la TI aumenta ligeramente en los meses de verano. Las diferencias en las TI mensuales entre sexos son mayores en los periodos epidémicos. La Figura 2 presenta la evolución de la TI mensual por sexos en el quinquenio estudiado.

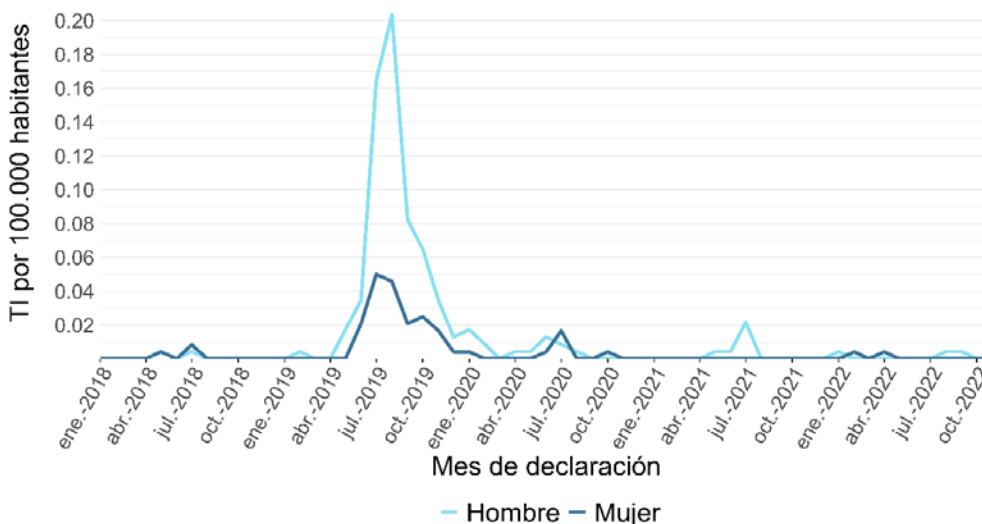
Figura 1. Tularemia. Casos totales y tasa de incidencia por 100.000 hab (TI), según grupos de edad y sexo*. Periodo 2018 – 2022. España.



Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE).

*Se incluyen solo los casos confirmados y probables con la variable sexo cumplimentada.

Figura 2. Tasa de incidencia (TI) mensual de tularemia por sexos. España. Evolución 2018 - 2022.



Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE).

*Se incluyen solo los casos confirmados y probables con la variable sexo cumplimentada.

Tabla 1. Tularemia. Casos y tasa anual de incidencia (TI), según sexos*. Años 2018 – 2022. España.

Año	Casos			TI por 100.000 hab.			
	Hombre	Mujer	Total	Hombre	Mujer	Total	Razón tasas H/M
2018	2	3	5	0,01	0,01	0,01	1,00
2019	143	44	187	0,62	0,18	0,40	3,44
2020	14	7	21	0,06	0,03	0,04	2,00
2021	7	0	7	0,03	0,00	0,01	-
2022	3	2	5	0,01	0,01	0,01	1,00
Total	169	56	225*	0,15	0,05	0,09	3,00

Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE).

*Se incluyen solo los casos confirmados y probables con la variable sexo cumplimentada.

En cuanto a la distribución geográfica de los casos notificados, de 2018 a 2022, 8 Comunidades autónomas (CCAA): Castilla y León, País Vasco, Aragón, Comunidad Valenciana, Castilla-La Mancha, Cantabria, C. Foral de Navarra y Comunidad de Madrid, notificaron casos de tularemia. En todo el periodo, 210 (92,5%) casos han sido declarados por Castilla y León. La mayoría de éstos (171) corresponden a los declarados entre el 22 de mayo de 2019 y el 12 de enero de 2021 en la provincia de Palencia como parte de un brote. Otras provincias afectadas por el brote, pero en menor medida fueron: Valladolid, Burgos, León, Zamora, Salamanca, Zamora, Ávila y Soria. El 77% de los casos declarados en esos meses fueron hombres. La Tabla 2 muestra el número de casos de tularemia, tanto confirmados como probables, notificados por las diferentes CCAA durante cada uno de los años del periodo de estudio.

Tabla 2. Casos de tularemia, según comunidad autónoma declarante y año. Años 2018- 2022. España.

Año	Castilla y León	País Vasco	Aragón	C. Valenciana	Castilla -La Mancha	Cantabria	C. Foral Navarra	C. Madrid
2018	5	0	0	0	0	0	0	0
2019	182	3	0	1	1	0	0	0
2020	20	1	1	0	0	0	0	0
2021	0	0	4	1	0	1	1	0
2022	3	2	0	0	0	0	0	1
Total	210*	6	5	2	1	1	1	1

Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE).

*Se incluyen todos los casos confirmados y probables.

DISCUSIÓN

La tularemia es una enfermedad infecciosa que destaca por la complejidad de su ecología y la gran diversidad de ciclos zoonótico-enzoóticos en los que el agente y sus posibles especies reservorias y vectores pueden verse involucrados⁽⁷⁾.

En muchos países o regiones en los que se considera enfermedad endémica presenta un marcado carácter estacional; ya que suelen registrarse casos desde finales de primavera, hasta principios de otoño^(1,3). El número de casos presenta grandes variaciones de un año a otro y, probablemente, esté asociado con mayor o menor presencia de especies reservorias y/o vectoras, hecho que en muchos casos, podría estar relacionado con factores climáticos o meteorológicos dependientes de la temperatura o las precipitaciones⁽⁴⁾, que influyen en la densidad poblacional de las especies silvestres implicadas en la transmisión. Existe una amplia variación en la distribución temporal de la enfermedad; en áreas endémicas pueden producirse brotes de tularemia incluso durante varios años consecutivos, seguidos de ausencias de la enfermedad durante periodos que pueden llegar a una década⁽¹⁾.

En nuestro país, tras el gran brote acontecido en Castilla y León en 1997, relacionado con el contacto con algunas especies de lagomorfos (principalmente liebres), el control de la enfermedad ha despertado un creciente interés. Aun así, desde finales del siglo XX se han sucedido en nuestro territorio diversos brotes en varios puntos geográficos y con características particulares, como el brote ocurrido en la provincia de Cuenca en 1998, que afectó a 19 personas y se relacionó con la manipulación de cangrejos rojos⁽⁵⁾, o el de 2007, también en Castilla y León, con 507 casos y asociado a un posible mecanismo de transmisión inhalatorio^(4,14).

En el quinquenio estudiado, destacan por su elevado número de casos los años 2019, con 187 casos (90 confirmados) y 2020, con 22 casos (16 confirmados). El importante aumento en el número de casos en el año 2019 se debió a un brote acontecido en la CA de Castilla y León, donde se identificó como principal factor de exposición el contacto con roedores⁽⁹⁾. En el año 2022 se han declarado un total de 6 casos, todos confirmados. Por CCAA, Castilla y León es la más afectada (3 casos), seguida de País Vasco (2 casos) y Madrid (1 caso). Teniendo en cuenta que más del 90% de los casos declarados en España en este periodo ocurrieron en Castilla y León, es fundamental mantener los esfuerzos dirigidos al control de la enfermedad y prevención de brotes en esta CA, aunando esfuerzos dentro de una perspectiva *Una Salud*, ya que cuadros epizooticos con elevada mortalidad por esta enfermedad en especies susceptibles, predicen, en muchos casos, la aparición de enfermedad humana.

En el periodo estudiado y, específicamente en el año 2022, la mayoría de los casos se declaran en hombres de entre 40 y 60 años de edad⁽³⁾, lo cual puede estar relacionado con la exposición a actividades de riesgo como prácticas cinegéticas, agropecuarias⁽¹⁷⁾ o de silvicultura. La TI mensual es superior en hombres en los periodos epidémicos, reduciéndose la diferencia entre sexos en periodos intermedios, lo que podría explicarse por la implicación de los hombres en actividades de riesgo que puedan fomentar la aparición de los brotes cuando existen especies animales afectadas en épocas concretas. Este aumento de la diferencia en la tasa entre sexos en los meses de mayor incidencia también aparece descrita en la bibliografía⁽⁶⁾. En total, la mayor TI mensual se dio en los meses de abril a diciembre de 2019, coincidiendo con el brote previamente comentado.

En el contexto europeo, se observa un patrón similar, con grandes aumentos en el número de casos en determinadas regiones y épocas. Según el Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades (ECDC), en el año 2021, las tasas de notificación más altas se registraron en Suecia (TI = 2,8), Eslovenia (TI = 2,6) y Noruega (TI = 1,8)⁽³⁾. Ese mismo año, en España, la TI fue de 0,1. Si se considera el año con mayor TI del periodo estudiado (2018-2022), en 2019, tan solo se alcanzó un TI de 0,4, dato inferior a los registrados habitualmente por los países nórdicos.

Aunque en el 2022 el número de casos registrado fue bajo, como suele ser habitual en periodos interepidémicos, las actuaciones preventivas de la enfermedad siguen siendo necesarias para evitar futuros brotes. Actualmente, las medidas individuales de prevención contra esta enfermedad se aplican especialmente en grupos de riesgo, como profesionales que se dedican a la caza, la pesca, la agricultura o la ganadería y personas que frecuentan entornos rurales. Se recomienda evitar el contacto con animales muertos o enfermos y es conveniente el uso de guantes y mascarillas durante su manipulación, la correcta inspección *postmortem* efectuada por personal veterinario, la utilización de vestimenta protectora y productos repelentes para evitar picaduras de insectos o garrapatas, así como evitar el consumo de agua no controlada sanitariamente y cocinar adecuadamente la carne de animales de caza o caza de cría^(1,18). No se ha desarrollado ninguna vacuna efectiva en personas o en animales hasta la fecha⁽¹⁹⁾, pero, como se ha indicado, los riesgos de nuevos brotes en humanos suelen ir precedidos de la aparición/detección de la enfermedad en especies silvestres, por ello, la vigilancia de la fauna silvestre es fundamental (poblaciones de los topillos y las liebres son buenos indicadores)⁽²⁰⁾.

Los datos utilizados para este trabajo provienen de la notificación anual realizada dentro del marco de los sistemas de vigilancia de las CCAA (RENAVE). La principal limitación puede deberse a que la notificación de casos en los años 2019-2021 pudo verse afectada por la pandemia por COVID-19.

El patrón epidemiológico de la tularemia es consecuencia de la complejidad y variedad de factores que condicionan su transmisión. En su diseminación intervienen la fauna silvestre, su densidad y movilidad, la interacción entre especies (reservorios o vectores) y factores ambientales como el clima, la actividad agrícola o la contaminación del medio terrestre y acuático. Todos estos aspectos explican

su difícil control y subrayan la importancia del trabajo colaborativo y multidisciplinar para el abordaje de un proceso emergente dentro de la perspectiva *Una Salud*.

BIBLIOGRAFÍA

1. Protocolo de la Red de Vigilancia Epidemiológica de Tularemia. Protocolos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Instituto de Salud Carlos III. junio de 2015; 646-655.
2. Maurin M, Gyuranecz M. Tularaemia: clinical aspects in Europe. *Lancet Infect Dis*. enero de 2016;16(1):113-24. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00355-2
3. European Food Safety Authority, European Centre for Disease Prevention and Control. The European Union One Health 2021 Zoonoses Report. *EFSA Journal*. 2022;20(12):e07666. doi: 10.2903/j.efsa.2022.7666
4. Allue M, Sopena CR, Gallardo MT, Mateos L, Vian E, Garcia MJ, et al. Tularaemia outbreak in Castilla y León, Spain, 2007: an update. *Eurosurveillance*. 7 de agosto de 2008;13(32):18948. PMID: 18761900
5. Anda P, Segura del Pozo J, Díaz García JM, Escudero R, García Peña FJ, López Velasco MC, et al. Waterborne outbreak of tularemia associated with crayfish fishing. *Emerg Infect Dis*. 2001;7(3 Suppl):575-82. doi: 10.3201/eid0707.010740
6. Hestvik G, Warns-Petit E, Smith LA, Fox NJ, Uhlhorn H, Artois M, et al. The status of tularemia in Europe in a one-health context: a review. *Epidemiology & Infection*. julio de 2015;143(10):2137-60. doi: 10.1017/S0950268814002398
7. Keim P, Johansson A, Wagner DM. Molecular epidemiology, evolution, and ecology of Francisella. *Ann N Y Acad Sci*. junio de 2007;1105:30-66. doi: 10.1196/annals.1409.011
8. Petersen JM, Mead PS, Schriefer ME. Francisella tularensis: an arthropod-borne pathogen. *Vet Res*. 2009;40(2):07. doi: 10.1051/vetres:2008045
9. Informe epidemiológico sobre la situación de la Tularemia en España. Años 2019, 2020, 2021. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. febrero de 2022.
10. Lebas F, Coudert P, Rochambeau H, Thébault RG. El conejo: cría y patología. Nueva versión revisada. Roma: Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación; 1996. 227 p. (FAO animal production and health series).
11. Yeni DK, Büyük F, Ashraf A, Shah MSUD. Tularemia: a re-emerging tick-borne infectious disease. *Folia Microbiol (Praha)*. febrero de 2021;66(1):1-14. doi: 10.1007/s12223-020-00827-z
12. Kudryavtseva TY, Mokrievich AN. Tularemia in the world. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2021;11(2):249-64. doi: 10.15789/2220-7619-TTW-1380
13. Heymann DL, Control of communicable diseases manual. An official report of the American Public Health Association. 20° Ed. Apha Press. 2015; pp.650-654.
14. Rodríguez-Ferri EF. Tularemia. Una aproximación a su estudio integral en Castilla y León. León: Consejería de Agricultura y Ganadería. Junta de Castilla y León. 2017.
15. Real Decreto 2210/1995, de 28 de diciembre, por el que se crea la red nacional de vigilancia epidemiológica. Sec. 1, BOE nº 21, de 24 de enero de 1996 p. 2153-8.
16. Decisión de la Comisión (UE) 2018/945 de 22 de junio de 2018, on the communicable diseases and related special health issues to be covered by epidemiological surveillance as well as relevant case definitions. Vol 61. 6 July 2018.
17. Nuevo brote de tularemia en Castilla y León. Real Academia de Ciencias Veterinarias. RACVE. Disponible en: <https://www.racve.es/publicaciones/nuevo-brote-de-tularemia-en-castilla-y-leon/>
18. Protocolo de vigilancia de Tularemia de la Red de Vigilancia Epidemiológica de la Comunidad de Madrid. Dirección General de Salud Pública. junio de 2023.
19. Carvalho CL, Lopes de Carvalho I, Zé-Zé L, Nuncio MS, Duarte EL. Tularaemia: a challenging zoonosis. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*. marzo de 2014;37(2):85-96. doi: 10.1016/j.cimid.2014.01.002
20. Faber M, Heuner K, Jacob D, Grunow R. Tularemia in Germany: a re-emerging zoonosis. *Front Cell Infect Microbiol*. 16 de febrero de 2018;8:40. doi: 10.3389/fcimb.2018.00040.

Situación epidemiológica de la hepatitis A en España. Años 2021 y 2022

Epidemiological situation of hepatitis A in Spain, 2021-2022

María Guerrero-Vadillo^{1,2,3}  0000-0003-0575-789X

Marina Peñuelas^{2,3}  0000-0002-5909-7957

Carmen Varela^{2,3}  0000-0001-7754-4020

¹Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas y Salud Pública, Universidad Nacional de Educación a Distancia (UNED), Madrid, España

²Departamento de Enfermedades Transmisibles, Centro Nacional de Epidemiología (CNE), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid 28029, España.

³CIBER de Epidemiología y Salud Pública, Instituto de Salud Carlos III (CIBERESP, ISCIII), Madrid 28029, España.

Correspondencia

María Guerrero Vadillo
m.guerrero@isciii.es

Contribuciones de autoría

Todos los autores contribuyeron a la concepción y diseño del estudio. El análisis de los datos fue realizado por MG. El primer borrador del manuscrito fue elaborado por MG y los demás autores contribuyeron críticamente a su discusión. Todos los autores han leído y aceptado la versión publicada del manuscrito.

Agradecimientos

Nos gustaría agradecer a todos los miembros del equipo SiViEs (Área de Vigilancia de Salud Pública del Centro Nacional de Epidemiología) por el soporte técnico recibido en los aspectos relacionados con la recogida de datos a través de la plataforma SiViEs. Los autores también quieren agradecer a todos las Autoridades de Salud Pública locales y regionales involucradas en la notificación de casos y brotes de hepatitis A a la RENAVE.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Cita sugerida

Guerrero-Vadillo M, Peñuelas M, Varela C. Situación epidemiológica de la hepatitis A en España. Años 2021 y 2022. Boletín Epidemiológico Semanal. 2023;31(4):243-252. doi: 10.4321/s2173-92772023000400004

Resumen

Introducción: El virus de la hepatitis A, que produce una infección aguda del hígado, tiene como vías de transmisión la ingestión de agua o alimentos o el contacto directo persona-persona (especialmente entre contactos estrechos, como convivientes u otros contextos específicos como guarderías u hombres que tienen sexo con hombres - HSH). El objetivo de este estudio fue describir la evolución temporal y las características epidemiológicas de la hepatitis A en los años 2021 y 2022 en España, comparándolos con los datos de años previos (periodo 2015-2020).

Método: Se analizaron los casos de hepatitis A notificados a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) durante el periodo 2015-2022, calculándose las incidencias acumuladas (IA) anuales, global y por sexo y grupos de edad. También se describieron las principales características de los brotes de los años 2021-2022.

Resultados: La IA en los años 2021 y 2022 fue de 0,41 y 0,53 respectivamente, inferiores a las notificadas en años previos. No se observaron grandes diferencias en la distribución entre hombres y mujeres. En el 2021, el grupo de población que presentó mayores IA fueron los adultos > 44 años, mientras que en el año 2022 fue la población de 0-14 años. En los años 2021 y 2022 la IA en población menor de 44 años fue inferior comparando con el 2015, mientras que para la población mayor de esa edad no se observaron grandes diferencias.

Conclusiones: Las IA de hepatitis A durante los años 2021-2022 fueron las mínimas registradas durante el periodo de estudio, con un descenso importante con respecto a años previos especialmente en población infantil y en individuos de 15 a 44 años, posiblemente debido a cambios en la epidemiología de la enfermedad por la pandemia de COVID-19 y la situación excepcional del brote de los años 2016-2017.

Palabras clave: hepatitis A; incidencia acumulada; vigilancia epidemiológica; España.

Abstract

Introduction: The hepatitis A virus, which causes an acute liver infection, is transmitted by ingestion of food and water and direct person-to-person contact, especially among close contacts (cohabitants or other specific contexts such as kindergartens or men who have sex with men - MSM). The aim of this study was to describe the temporal trends and epidemiological characteristics of hepatitis A in 2021 and 2022 in Spain, comparing to data from previous years (2015-2020).

Method: We analysed the cases of hepatitis A reported to the National Epidemiological Surveillance Network (RENAVE in Spanish) during the 2015-2022 period, calculating the annual cumulative incidences (CI), globally and by sex and age groups. The main characteristics of the hepatitis A outbreaks notified in 2021 and 2022 were also described.

Results: In 2021 and 2022, the CI was 0.41 and 0.53 respectively, lower than those reported in previous years. No large differences were observed in the distribution between men and women. In 2021, the population group with the highest CI was adults > 44 years, while in 2022 was the population aged up to 15 years. In 2021 and 2022, the CI in population up to 44 years was fewer compared to 2015, while no large differences were observed for the older population.

Conclusions: In 2021 and 2022, the hepatitis A CI was the minimum notified during the study period, with a significant decrease compared to previous years, especially in children and in population aged 15 to 44, possibly due to changes in the epidemiology of the disease by the COVID-19 pandemic and the exceptional situation of the outbreak of the years 2016-2017.

Keywords: hepatitis A; cumulative incidence; epidemiological surveillance; Spain.

INTRODUCCIÓN

La hepatitis A es una infección aguda del hígado, generalmente autolimitada, causada por el virus de la hepatitis A (VHA). Hay 7 genotipos reconocidos (de los que 4 pueden causar infección en el ser humano), y un único serotipo⁽¹⁾. La transmisión se produce por vía fecal-oral a través de ingestión de alimentos o agua contaminados, o por contacto directo persona-persona, especialmente entre contactos estrechos, como convivientes u otros contextos específicos como guarderías u hombres que tienen sexo con hombres (HSH). El cuadro clínico varía desde la forma leve y autolimitada (que dura de una a dos semanas) hasta una forma grave e incapacitante de varios meses de duración. El fracaso hepático fulminante, que se desarrolla dentro de las 8 semanas de inicio de los síntomas (con un promedio de letalidad del 0,5%) es raro y suele ocurrir en personas de edad avanzada o con alguna hepatopatía subyacente⁽²⁾.

La enfermedad se presenta tanto en forma esporádica como epidémica, con diversos patrones de endemicidad en las diferentes regiones del mundo. Europa Occidental (incluyendo España), al igual que otras regiones como Estados Unidos, Canadá o Japón, se considera una zona de muy baja/baja endemicidad de la hepatitis A, aunque se siguen notificando infecciones en grupos de alto riesgo y brotes de transmisión alimentaria⁽³⁾. Uno de los principales brotes de los últimos años fue un brote internacional que tuvo lugar en los años 2016-2017 y que afectó principalmente a hombres que tienen sexo con hombres (HSH)⁽⁴⁾.

Esta enfermedad es prevenible por vacunación. En España, al ser un país con una baja endemicidad, la vacunación actualmente está recomendada únicamente en grupos de riesgo de enfermedad grave o de alto riesgo de infección, como son los viajeros a zonas endémicas, la población con VIH, con alcoholismo crónico, enfermedad hepática crónica y cirrosis, la población HSH⁽⁵⁾, y los contactos estrechos de casos de hepatitis A (profilaxis post-exposición)⁽⁶⁾. No obstante, en algunas regiones del país (Cataluña, Ceuta y Melilla) la vacuna también está incluida en el programa de inmunización infantil.

La hepatitis A es una enfermedad de declaración obligatoria (EDO) en España, realizándose la vigilancia de casos individualizados y de brotes de esta enfermedad según lo recogido en el Real Decreto 2210/1995, por el que se crea la red nacional de vigilancia epidemiológica (RENAVE)⁽⁷⁾. Los médicos en ejercicio en España (tanto del sector público como privado) realizan la declaración obligatoria de nuevos casos de la enfermedad a las autoridades competentes en Salud Pública de las Comunidades Autónomas. Éstas a su vez remiten la información a nivel central a través de la plataforma informática SiViEs (Sistema para la Vigilancia en España), que es gestionada por el Centro Nacional de Epidemiología, integrándose la información a nivel estatal en una base de datos común en un entorno normalizado y respetándose los preceptos legales referentes a la protección de datos, según la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.

El objetivo de este estudio fue describir la evolución temporal y las características epidemiológicas de la hepatitis A en los años 2021 y 2022 en España, comparándolos con los datos de años previos (periodo 2015-2020).

MÉTODOS

Se analizaron los casos de hepatitis A de los años 2015 a 2022 notificados a la RENAVE con datos disponibles en SiViEs a fecha de 06 de octubre de 2023. Los casos declarados siguieron las definiciones de caso y los criterios para su clasificación (caso probable y confirmado) acordados por la RENAVE⁽⁶⁾. Las variables incluidas en la base de datos del estudio fueron: edad de los casos (grupos de edad: 0-14, 15-24, 25-44, 45-64 y >64 años), sexo, origen del caso (importado), hospitalización, defunción, vacunación frente a la hepatitis A, si el caso estaba asociado a brote, viaje durante el periodo de incubación, exposición (que refleja el mecanismo de transmisión) y el ámbito de exposición.

Se realizó un análisis descriptivo de las características epidemiológicas de los casos, así como de la evolución temporal de la enfermedad utilizando para ello la variable año (asignada mediante la fecha clave: fecha de inicio de síntomas o la más cercana en caso de no conocerla - fecha de diagnóstico, fecha de hospitalización, etc.). Se calcularon las incidencias acumuladas anuales utilizando como

numerador el total de casos notificados durante ese año (excluyendo casos importados y residentes en el extranjero) y como denominador las cifras de población residente en España a día 1 de enero del año correspondiente obtenidas del Instituto Nacional de Estadística (INE)⁽⁸⁾. Aquellos casos de los que no se disponía de información sobre si eran o no importados se consideraron como autóctonos, incluyéndose por tanto en el numerador para el cálculo de las incidencias. Se excluyeron del denominador las poblaciones correspondientes a las Comunidades Autónomas (CCAA) que no notificaron dicho año. La razón hombre/mujer se calculó como el cociente de la incidencia acumulada en hombres entre la de mujeres.

Para describir la distribución geográfica de la enfermedad se calcularon las incidencias acumuladas utilizando la misma metodología que para el cálculo de las incidencias acumuladas anuales, considerando la Comunidad Autónoma (CA) de declaración del caso (al ser la variable de distribución geográfica con mejor cumplimentación) y excluyendo además del numerador los casos extracomunitarios (aquellos en los que la CA de residencia era diferente a la CA del caso).

También se realizó un análisis descriptivo de los brotes de hepatitis A de los años 2021 y 2022 notificados a la RENAVE. Se analizaron las variables relativas al tamaño del brote (casos por brote), gravedad (casos hospitalizados por brote), duración del brote (calculado como la diferencia de días entre el inicio de síntomas del primer y el último caso), origen (importado), ámbito de exposición y mecanismo más probable de transmisión.

El análisis de los datos se realizó utilizando Excel 2019 y Stata 16.

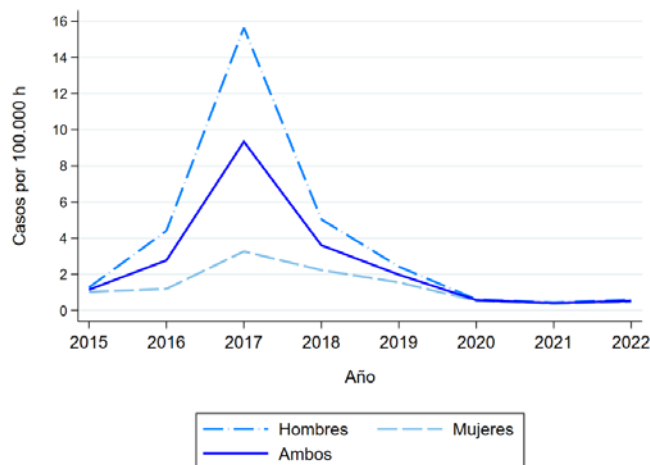
RESULTADOS

Situación epidemiológica

Distribución temporal

En el año 2021 se notificaron 209 casos de hepatitis A, de los que 17 casos fueron importados (8,1%) y en 26 casos (12,4%) no se disponía de esa información, siendo la incidencia acumulada (IA) de 0,41 casos por 100.000 habitantes. En el año 2022 se notificaron 304 casos de hepatitis A, de los que 54 casos fueron importados (17,8%) y en 42 casos (13,8%) no se disponía de esa información, siendo la IA de 0,53 (Figura 1). En el año 2022 la IA de esta enfermedad fue ligeramente superior con respecto al año previo, no obstante, la IA de los años 2021 y 2022 fue inferior a la notificada en el año 2020 (0,57 casos por 100.000 habitantes) y también inferior a la notificada en el año 2015 (IA de 1,14), y muy inferior a las registradas durante los años del brote internacional en HSH, con un máximo de 9,34 casos por 100.000 habitantes en el 2017.

Figura 1. Incidencia acumulada anual de hepatitis A, España, años 2015-2022.

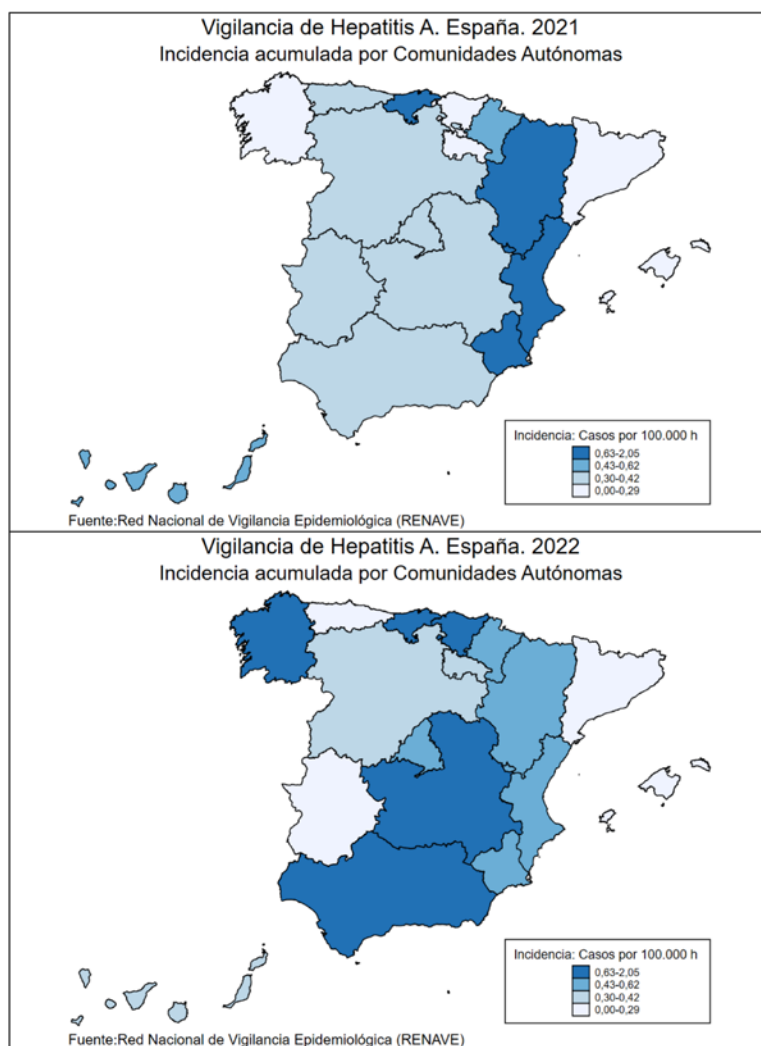


Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE)

Distribución geográfica

En el año 2021, la mayor incidencia acumulada se notificó en Cantabria (1,37 casos por 100.000 habitantes), seguida de Murcia (IA de 0,99), y Aragón y Comunidad Valenciana (ambas con una IA de 0,69), mientras que la IA más baja se notificó en Baleares (0,16 casos por 100.000 habitantes). Además, La Rioja y País Vasco, y las ciudades autónomas de Ceuta y Melilla, notificaron 0 casos. En el año 2022, la mayor incidencia acumulada también se notificó en Cantabria (2,05 casos por 100.000 habitantes), seguida de Castilla La Mancha (IA de 0,87) y País Vasco (IA de 0,73); en este año, la IA más baja se notificó en Asturias (0,20 casos por 100.000 habitantes). Además, Baleares y las ciudades autónomas de Ceuta y Melilla notificaron 0 casos (Figura 2).

Figura 2. Distribución geográfica de hepatitis A en España, año 2021 y año 2022.



Características de los casos

No se observaron diferencias en la distribución de la enfermedad por sexo, ni en el año 2021 ni en el 2022 (razón hombre/mujer de 1,2 y 1,3, respectivamente). Este patrón epidemiológico es muy similar al observado en el año 2020 (en el que tampoco hubo diferencias en la distribución de la enfermedad entre hombres y mujeres), pero muy diferente al presentado en los años del brote internacional en HSH, en los que la razón hombre/mujer fue bastante superior a 1, especialmente en los grupos etarios de 15 a 64 años (Figura 1 y Tabla 1). En los casos importados, la razón hombre/mujer fue de 1,13 en el año 2021 y de 0,93 en el año 2022.

Tabla 1. Razón hombre/mujer anual de hepatitis A, total y por grupos de edad, años 2015-2022.

	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
0-14 años	1,2	1,0	1,0	0,9	1,1	1,2	0,8	1,2
15-24 años	0,8	3,2	5,2	2,9	1,9	1,6	1,0	1,2
25-44 años	1,2	7,0	6,2	2,8	1,9	1,4	1,0	1,8
45-64 años	1,4	3,6	3,5	2,2	1,3	1,0	1,4	0,9
65 años y más	1,2	1,6	3,0	1,1	0,5	0,8	1,3	1,4
Total	1,2	3,7	4,8	2,3	1,6	1,2	1,2	1,3

Gradiente de color, de menor a mayor razón hombre/mujer: verde - amarillo - naranja - rojo. Color verde/amarillo: razón hombre/mujer ≤ 2 . Color naranja/rojo: razón hombre/mujer > 2 .

La evolución temporal del número de casos y de la IA de hepatitis A por grupos de edad y sexo se muestra en la Tabla 2 y en la Tabla 3. En el año 2021, el grupo de población con mayores IA tanto en los hombres como en las mujeres fueron los mayores de 65 años (IA de 0,58 y 0,45, respectivamente) seguido de cerca por los adultos de 45-64 años (IA de 0,55 en hombres y de 0,39 en mujeres). El grupo de población con menores IA fueron los menores de 15 años en hombres (IA de 0,29) y el grupo de 25 a 44 años en mujeres (IA de 0,30). Sin embargo, en el año 2022, las mayores IA correspondieron a los menores de 15 en mujeres (IA 0,66) y en los hombres a los grupos de 0-14 y de 25-44 años (ambos con una IA de 0,77). En este año, los grupos con menores IA fueron el de 45 a 64 años en hombres (IA de 0,42) y el de mayores de 64 años en mujeres (IA de 0,37). No se observaron grandes diferencias en la distribución entre hombres y mujeres en ningún grupo de edad en ninguno de estos dos años, destacando únicamente un ligero incremento de la razón hombre/mujer en los adultos de 25-44 años en el año 2022, siendo en este año de 1,8 (Tabla 1).

Analizando el periodo 2015-2022 (Tabla 2 y Tabla 3), se observó que las IA anuales en los menores de 15 años se mantuvieron durante todo el periodo de estudio por debajo de los 4,5 casos por 100.000 habitantes. La IA en este grupo etario en los años 2020-2022 fue menor de 1, muy inferior a la notificada no sólo en los años del brote HSH (con un máximo de 4 casos por 100.000 habitantes tanto en hombres como en mujeres en el año 2017) sino también a la registrada en los años 2015 (IA de 3,29 en hombres y 2,82 en mujeres) y 2019 (IA de 2,85 en hombres y 2,60 en mujeres). En el grupo de adultos mayores de 44 años, las IA anuales fueron siempre inferiores a los 2,5 casos por 100.000 habitantes (excepto en los años 2017 y 2018, en los que la IA en los hombres de 45-64 años fue de 8,62 y 3,88 respectivamente). En este grupo de edad, las IA de los años 2021 y 2022 fueron similares tanto a las notificadas en el año 2020 como a las observadas antes del brote en HSH. Para la población de 15 a 44 años, se observó que las IA en 2020-2022 fueron inferiores a las notificadas antes del brote de los años 2016-2017. En el grupo de 15-24 años, la IA en el año 2022 en hombres fue de 0,58 (vs. 0,92 en el año 2015) y de 0,50 en mujeres (vs. 1,19 en el año 2015). Para el grupo de 25-44 años, la IA del año 2022 en hombres fue de 0,77 (vs. 1,32 en el año 2015) y de 0,42 en mujeres (vs. 1,07 en el año 2015).

En cuanto a si los casos habían recibido vacunación frente a la hepatitis A, se disponía de información en un 44,5% de casos del año 2021 y en un 38,2% del año 2022. En el año 2021 se notificaron únicamente 4 casos vacunados (4,3% con respecto al total de casos con información); de estos 4 casos, en 3 de ellos constaba que habían recibido una única dosis de vacuna, mientras que en el otro caso no se disponía de esta información. Además, en un caso, constaba el tiempo transcurrido desde la vacunación hasta el inicio de los síntomas, siendo de 5 días. En el año 2022, se notificaron 4 casos vacunados (3,5%), habiendo recibido todos ellos una única dosis de la vacuna. En 2 de ellos, se disponía de información sobre el tiempo transcurrido desde la administración de la vacuna hasta el inicio de los síntomas, siendo de 16 y 23 días respectivamente.

Se disponía de información sobre la hospitalización en 116 casos (55,5%) del año 2021 y en 188 casos (61,8%) del año 2022, y sobre la defunción en 94 casos (45,0%) del año 2021 y en 147 casos (48,4%) del año 2022. En el año 2021, se notificaron 42 casos de hepatitis A que requirieron hospitalización (36% del total con información de esta variable), de los cuales 1 falleció. En el año 2022, se notificaron 79 casos hospitalizados (42% del total con información), de los cuales 1 falleció.

Tabla 2. Evolución temporal del número de casos y la incidencia acumulada (IA) de hepatitis A en hombres, por grupos de edad.

Año	Grupos de edad									
	0-14 años		15-24 años		25-44 años		45-64 años		65 años y más	
	N	IA	N	IA	N	IA	N	IA	N	IA
2015	119	3,29	21	0,92	91	1,32	44	0,70	14	0,38
2016	96	2,66	147	6,42	592	8,83	148	2,30	22	0,58
2017	145	4,03	595	25,81	2241	34,20	563	8,62	27	0,70
2018	117	3,27	180	7,69	567	8,81	258	3,88	31	0,79
2019	100	2,85	75	3,15	240	3,82	126	1,88	8	0,20
2020	17	0,48	19	0,77	45	0,72	44	0,64	16	0,40
2021	10	0,29	10	0,40	18	0,29	39	0,55	24	0,58
2022	26	0,77	15	0,58	46	0,77	30	0,42	21	0,50

N: número de casos. IA: incidencia acumulada.

Tabla 3. Evolución temporal del número de casos y la incidencia acumulada (IA) de hepatitis A en mujeres, por grupos de edad.

Año	Grupos de edad									
	0-14 años		15-24 años		25-44 años		45-64 años		65 años y más	
	N	IA	N	IA	N	IA	N	IA	N	IA
2015	96	2,82	26	1,19	72	1,07	32	0,50	16	0,33
2016	94	2,77	44	2,02	83	1,26	42	0,64	18	0,36
2017	136	4,02	108	4,93	355	5,49	163	2,46	12	0,24
2018	119	3,54	58	2,61	199	3,12	118	1,75	36	0,70
2019	86	2,60	38	1,69	123	1,97	99	1,45	19	0,37
2020	13	0,39	11	0,47	32	0,51	44	0,63	27	0,51
2021	12	0,37	9	0,38	18	0,30	28	0,39	24	0,45
2022	21	0,66	12	0,50	25	0,42	34	0,47	20	0,37

No se analizó la información sobre si el caso estaba asociado a brote, viaje durante el periodo de incubación, la exposición (que refleja el mecanismo de transmisión) y el ámbito de exposición por los bajos porcentajes de cumplimentación de estas variables: la información sobre si el caso estaba asociado a brote estaba disponible en menos del 35% de los casos tanto en el año 2021 como en el 2022, la de viaje en menos del 20% en ambos años, y de exposición y del ámbito de exposición en menos del 10% de los casos.

Brotos

En el año 2021 se notificaron 5 brotes, con un total de 16 casos y 4 hospitalizados, ninguno de ellos importado. Todos ellos tuvieron lugar en el hogar privado. En 4 brotes el mecanismo de transmisión fue el contacto directo persona-persona y en el otro brote fue el consumo de agua.

En el año 2022 se notificaron 11 brotes, con un total de 35 casos y 18 hospitalizados, con una mediana de duración del brote de 25 días (información disponible en 8 de 11 brotes). Ocho brotes fueron autóctonos: en 5 de ellos el mecanismo de transmisión fue el contacto directo persona-persona y en un brote fue el consumo de agua. Seis de estos ocho brotes ocurrieron en el hogar privado. También se notificaron 2 brotes importados: uno de ellos procedente de Argelia, siendo el ámbito de exposición el hogar privado y el mecanismo de transmisión desconocido; y otro brote procedente de Marruecos, siendo el mecanismo de transmisión el contacto directo persona-persona y el ámbito de

exposición desconocido. Por último, se notificó un brote en el que no constaba el origen de la infección (importado/autóctono), que tuvo lugar por contacto directo persona-persona en el hogar privado.

DISCUSIÓN

En el año 2021 continuó la tendencia descendente en la IA de la hepatitis A en nuestro país observada a partir del año 2018, tras el aumento de casos que se produjo en los años 2016 y 2017 en el contexto del brote internacional en el que se vieron afectados principalmente los HSH, siendo también las IA inferiores a las notificadas en el año 2015, antes de que se produjera este brote. Esta tendencia es similar a la notificada por la mayoría de los países de la región de la UE/UEE, en los que también se observó una disminución de la incidencia de esta enfermedad en el año 2021 con respecto a los años previos, alcanzándose el mínimo notificado durante los últimos años⁽⁹⁾. En el año 2022, la incidencia fue similar al año previo, manteniéndose cerca de los 0,5 casos por 100.000 habitantes.

En estos dos últimos años la enfermedad afectó de forma similar a los hombres y a las mujeres, con una razón hombre/mujer cercana a 1, tanto en casos autóctonos como importados. Esta igualdad en la proporción de casos notificados en hombres y en mujeres sugiere que en los últimos años la transmisión de la hepatitis A en España no estaría tan vinculada como anteriormente al grupo de HSH, afectando de forma similar a otros grupos de población. En el año 2021, las mayores incidencias acumuladas se observaron en los mayores de 45 años: esto contrasta con la situación epidemiológica notificada en Europa (incluyendo España) anteriormente al año 2020, cuando los individuos de mayor edad presentaron las menores IA⁽¹⁰⁻¹¹⁾. Este grupo etario suele estar considerado como menos susceptible a la infección debido a haber estado expuesto al virus en etapas anteriores de la vida, tal y como se reflejó en el segundo estudio de seroprevalencia en España, realizado en los años 2017/2018 y publicado en el año 2020, en el que se observó una relación inversa entre la edad y la susceptibilidad a esta infección; la población infantil (menores de 15 años) fue el grupo más susceptible al presentar una prevalencia de anticuerpos inferior al 10%, mientras que las cifras de seropositividad fueron de más del 36% en el grupo de individuos de 40-49 años y de más del 70% en el grupo de 50-59 años⁽¹²⁾. No obstante, la enfermedad en la población infantil suele presentar un curso más benigno (siendo asintomática hasta en un 70% de los niños menores de 6 años), lo que puede dar lugar a un infradiagnóstico en este grupo de edad; por el contrario, en adultos de edad avanzada, la infección suele estar asociada a mayor sintomatología, hospitalización y progreso a fallo hepático agudo⁽¹³⁾. En el año 2022, la población menor de 15 años volvió a ser el grupo que presentó mayores IA, tanto en hombres como en mujeres; además, en este año, se observó un ligero exceso de casos en hombres adultos jóvenes, con una razón hombre/mujer de 1,8 en el grupo de 25-44 años; son necesarios más estudios para determinar si esto puede estar ligado a un nuevo aumento de transmisión del virus en población HSH.

En cuanto a la evolución temporal de la IA durante el periodo de estudio, los valores tan bajos observados en la población infantil durante los años 2020-2022 comparado con los años previos (incluido el 2015, anterior al brote internacional en HSH) podrían ser debido, entre otros factores, a las medidas no farmacológicas implementadas durante la pandemia de COVID-19 (como la educación telemática a distancia, el uso de mascarillas, la reducción de viajes a países endémicos, etc), que haya dado lugar a la interrupción de las cadenas de transmisión del virus en escuelas y otros ámbitos. Esta situación es distinta a la de otras enfermedades con mecanismos de transmisión similares (persona a persona y consumo de agua/alimentos) y en las que también se han notificado brotes en HSH, como la shigelosis⁽¹⁴⁾, en la que las incidencias notificadas en estos años 2020-2022 fueron similares a las anteriores a la pandemia⁽¹⁵⁾. También cabe destacar las bajas IA notificadas en la población de 15 a 44 años con respecto al año 2015, que podría explicarse, además de a las medidas de control de la COVID-19 mencionadas anteriormente, a una reducción en la proporción de individuos susceptibles de este grupo etario con respecto a años previos, debido a las campañas de vacunación dirigidas de forma específica a esta población de riesgo durante los años del brote en HSH⁽¹⁶⁾ y al elevado número de casos de hepatitis A que se produjeron en este grupo etario durante esos años, ambos hechos resultando en la presencia de inmunidad frente al virus, dado que los anticuerpos IgG generados tanto durante la infección natural como por la vacunación persisten durante al menos varias décadas⁽¹³⁾.

En cuanto al estado vacunal frente a la hepatitis A, se observó que todos los casos que se habían vacunado habían recibido una única dosis; además, en aquellos en los que estaba disponible la información sobre el tiempo transcurrido entre la administración de la dosis de vacuna y el inicio de los síntomas, éste se encontraba dentro de los límites establecidos para el periodo de incubación de la enfermedad. Esto indicaría que no se trató de fallos vacunales, sino que la vacunación tiene lugar muy probablemente en un contexto de profilaxis post-exposición, cuando ya se ha producido el contagio y la transmisión no puede prevenirse.

En cuanto a las limitaciones del estudio, los bajos porcentajes de cumplimentación de las variables de exposición (mecanismo de transmisión) y ámbito de exposición impidieron realizar un análisis de estos datos, aunque puede en parte explicarse por la dificultad inherente a la recopilación de esta información al realizar las encuestas epidemiológicas, dado los largos periodos de incubación que presenta esta enfermedad, que en muchos casos dificulta la tarea de establecer asociaciones ante determinadas exposiciones (como alimentos) o vínculos epidemiológicos entre los casos. Una mayor cumplimentación de estas variables podría permitir la identificación de manera más oportuna de incrementos de casos en poblaciones con riesgos específicos, como los HSH. Por otro lado, debería mejorarse la notificación de las variables de vacunación de los casos, asociación a brote, hospitalización y defunción con el objetivo de realizar una evaluación más completa de la efectividad de la vacunación post-exposición y la caracterización de la enfermedad, incluyendo la gravedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Costa-Mattioli M, Napoli AD, Ferré V, Billaudel S, Perez-Bercoff R, Cristina J. Genetic variability of hepatitis A virus. *J Gen Virol* [Internet]. 2003 Dec;84(Pt 12):3191–201. Disponible en: <https://doi.org/10.1099/vir.0.19532-0>
2. Averhoff F, Khudfyakov Y, Vellozi C. Hepatitis A virus. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. *Principles and practice of infectious diseases*. 9th ed. Philadelphia : Elsevier, 2020: 2243-2261.
3. WHO position paper on hepatitis A vaccines – June 2012. *Wkly Epidemiol Rec*. 2012 Jul 13;87(28/29):261–76.
4. Ndumbi P, Freidl GS, Williams CJ, Mårdh O, Varela C, Avellón A, et al. Hepatitis A outbreak disproportionately affecting men who have sex with men (MSM) in the European Union and European Economic Area, June 2016 to May 2017. *Euro Surveill*. 2018 Aug;23(33).
5. Grupo de trabajo vacunación en población adulta y grupos de riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, julio 2018.
6. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE). Protocolo de vigilancia de la hepatitis A. Protocolos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Disponible en: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/PROTOCOLOS/Protocolo%20de%20Vigilancia%20de%20Hepatitis%20A.pdf>. Acceso 11 Junio 2022.
7. Real Decreto 2210/1995, de 28 de diciembre, por el que se crea la red nacional de vigilancia epidemiológica. *Boletín Oficial del Estado*. Madrid, a 24 de enero de 1996, núm 211 pág. 2153-2158. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/rd/1995/12/28/2210/con>.
8. Instituto Nacional de Estadística (INE), Ministerio de Asuntos Económicos y Transformación Digital. Disponible en: <https://www.ine.es>. Acceso 08 Febrero 2022.
9. European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis A. In: ECDC. *Annual Epidemiological Report for 2021*. Stockholm: ECDC; 2022. Disponible en: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/HEPA_AER_2021.pdf. Acceso 10 Octubre 2023.
10. Informe epidemiológico sobre la situación de la Hepatitis A en España. Años 2019 y 2020. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Paginas/Resultados_Vigilancia_Hepatitis_A.aspx. Acceso 07/12/2023.
11. European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis A. In: ECDC. *Annual epidemiological report for 2019*. Stockholm: ECDC; 2022. https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/HEPA_AER_2019_Report.pdf. Acceso 07/12/2023.

12. Limia Sánchez A, Olmedo Lucerón C. [2nd Seroprevalence Study in Spain, 2017-2018]. *Rev Esp Salud Publica*. 2021 Mar 18;95:e202103059.
13. Van Damme P, Pintó RM, Feng Z, Cui F, Gentile A, Shouval D. Hepatitis A virus infection. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2023 Sep 28 [cited 2023 Oct 27];9(1):1–18. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41572-023-00461-2>
14. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Medical Microbiology*. (9th Edition). Elsevier - OHCE; 2020.
15. Informe epidemiológico sobre la situación de la shigelosis en España. Año 2022. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Paginas/Resultados_Vigilancia_Shigelosis.aspx. Acceso 03/11/2023.
16. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Problemas de suministros de vacunas frente a hepatitis A. Recomendaciones acordadas en reunión de Comisión de Salud Pública, 10 de mayo de 2017. Disponible en: https://www.aragon.es/documents/20127/6059157/Problemas_suministro_Hepatitis_A_Recom_SNS_2017.pdf/c27341a6-c44a-0131-0999-696c5a1a3444?t=1563615419594.

Riesgo de transmisión de citomegalovirus congénito en el área norte de Madrid

Risk of transmission of congenital cytomegalovirus in the north area of Madrid

María De la Calle Fernández-Miranda¹  0000-0001-8264-3699

Angela Fierro Alonso¹

Irene Pellicer Espinosa¹

Jose Luis Bartha Rasero¹  0000-0002-3476-3685

¹Servicio de Obstetricia, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Correspondencia

María De la Calle Fernández-Miranda
maria.delacalle@uam

Contribuciones de autoría

Todos los autores del presente trabajo han contribuido por igual.

Financiación

Este estudio no ha recibido ninguna financiación específica de fondos públicos o privados.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

Cita sugerida

De la Calle Fernández-Miranda M, Fierro Alonso A, Pellicer Espinosa I, Bartha Rasero JL. Riesgo de transmisión de citomegalovirus congénito en el área norte de Madrid. *Boletín Epidemiológico Semanal*. 2023;31(4):253-259. doi: 10.4321/s2173-92772023000400005

Resumen

Introducción: El citomegalovirus (CMV) es la causa más común de infección congénita en los países desarrollados. La avidéz de CMV-IgG puede ser útil para el manejo de la gestación.

Método: Estudio retrospectivo de gestantes con CMV-IgM+ e IgG+ en el primer trimestre del embarazo controladas en el Hospital La Paz (Madrid) entre 2018 y 2022.

Resultados: Se incluyeron 98 gestantes. La avidéz de CMV-IgG fue baja en 63 casos (64%). Se realizó amniocentesis en 62 casos y 12 (19,3%) tuvieron CMV-PCR positiva e infección fetal. Cinco recién nacidos presentaron síntomas al nacer (7,9%). Entre las gestantes con alta avidéz (n=35), se realizó amniocentesis en 19 (54%), siendo todas negativas y teniendo todos PCR de CMV en orina negativa al nacimiento. El riesgo de transmisión vertical fue significativamente menor en comparación con las gestantes con baja avidéz de IgG ($p<0,0001$).

Conclusiones: En el área Norte de Madrid, la mayoría de las infecciones por CMV son primoinfecciones. El riesgo de CMV congénito es muy bajo cuando la avidéz de IgG es alta (reactivación o enfermedad latente) en el primer trimestre.

Palabras clave: Citomegalovirus congénito; Primoinfección por CMV; Avidéz de la IgG de CMV.

Abstract

Introduction: Cytomegalovirus (CMV) is the most common cause of congenital infection in developed countries. CMV-IgG avidity may be useful for pregnancy management.

Method: Retrospective study of pregnant women with CMV-IgM+ and IgG+ in the first trimester at the La Paz Hospital (Madrid) between 2018 and 2022.

Results: 98 pregnant women were included. CMV-IgG avidity was low in 63 cases (64%). Amniocentesis was performed in 62 cases, and 12 (19.3%) had positive CMV-PCR. Five newborns presented symptoms at birth (41.7%). Among pregnant women with high avidity (n=35), amniocentesis was performed in 19 (54%), all of which were negative. All newborns had negative urine CMV PCR. The risk of vertical transmission was significantly lower compared to pregnant women with low IgG avidity ($p<0.0001$).

Conclusions: In the northern area of Madrid, the majority of CMV infections are primary infections. The risk of congenital CMV is very low when IgG avidity is high in the first trimester.

Keywords: Congenital cytomegalovirus; Primary CMV infection; CMV IgG avidity

INTRODUCCIÓN

El citomegalovirus (CMV) es la causa más común de infección congénita en los países desarrollados. Se estima una prevalencia mundial del 0,67%⁽¹⁾, aunque estos valores varían dependiendo de los países, siendo del 0,48% en España⁽¹⁾. El riesgo de transmisión es mayor en casos de infección primaria y con el aumento de la edad gestacional, aunque la gravedad y afectación fetal se incrementa cuando la transmisión madre-hijo ocurre en el primer trimestre⁽²⁾. El CMV congénito produce una gran morbimortalidad; un 20% de recién nacidos sintomáticos desarrollan sordera neurosensorial y retraso psicomotor, y un 4% fallecen. Además, un 13% de los recién nacidos asintomáticos desarrollan secuelas a largo plazo⁽³⁾.

A pesar de que en España no se recomienda el cribado serológico durante el embarazo (salvo en gestantes con riesgo como profesiones en contacto directo con niños en edad preescolar como maestras o pediatras o gestantes inmunodeprimidas), en los últimos años se han producido avances en el diagnóstico y el tratamiento que han replanteado la necesidad de hacer cribado de CMV a todas las gestantes⁽⁴⁾. En un estudio reciente realizado en Madrid se concluyó que un 62% de las gestantes estaban inmunizadas para CMV (IgG+ IgM-), lo que indica que más de un tercio de las embarazadas son susceptibles de tener una primoinfección en el embarazo⁽⁵⁾.

La avidéz de IgG es útil para distinguir enfermedades primarias recientes (baja avidéz), de infecciones primarias no recientes (> 6 meses) como las reactivaciones. Aunque el mayor riesgo de infección fetal ocurre en la primoinfección, hay estudios realizados en otros países que describen cómo las reactivaciones también pueden causar infección y daño fetal⁽²⁾. El objetivo de este estudio es describir el tipo de infección por CMV más frecuente en las embarazadas de nuestro área, así como comparar el riesgo de transmisión vertical del CMV en la primoinfección (IgG+ IgM+ baja avidéz de IgG) y en la reactivación (IgG+ IgM+ alta avidéz con CMV en sangre y/o orina).

MÉTODOS

Estudio retrospectivo unicéntrico de gestantes con CMV-IgM positivo e IgG positivo en el primer trimestre del embarazo seguidas en el Hospital La Paz (Madrid, España) entre enero de 2018 y diciembre 2022. El cribado rutinario de CMV en el primer trimestre de embarazo se implementó en nuestro área, el área Norte de Madrid, en 2018. Según nuestro protocolo, las gestantes con IgG+ e IgM- se consideran inmunizadas para el CMV y se controlan en las consultas de obstetricia del área del Hospital La Paz (Colmenar Viejo, Tres Cantos, Fuencarral, Peñagrande o Bravo Murillo). Las pacientes con IgM+ e IgG+ positivo son derivadas desde las consultas del área a las consultas de Embarazo de Alto Riesgo del Servicio de Obstetricia en el Hospital La Paz para seguimiento y descartar una primoinfección o una reactivación.

A las gestantes con CMV-IgG+ e IgM+ se les solicitó una avidéz de la IgG para determinar el momento de la infección. La avidéz de IgG CMV se realizó utilizando el panel CMV de Abbott Architect®. La avidéz < 50% se consideró baja y, por tanto, infección reciente < 3 meses. La avidéz de IgG ≥50% fue considerada como alta y por tanto, una infección pasada hace más de 6 meses o una reactivación. Para descartar reactivación de infección pasada hace más de 6 meses se solicitó la carga viral de CMV en sangre y orina. Si alguna de ellas era positiva se consideró como una reactivación.

Se realizó reacción en cada de la polimerasa (PCR) de CMV en sangre y orina a todas las gestantes con baja avidéz de la IgG para documentar mejor la infección. Se realizó amniocentesis entre las 19 y 21 semanas a todas las gestantes con baja avidéz y a aquellas con alta avidéz y viremia y/o viruria para CMV (pues eran consideradas como reactivaciones). La amniocentesis consiste en la obtención de líquido amniótico, que a partir de la semana 19 de gestación corresponde a la orina del feto. Si el feto está infectado por el CMV excreta el virus por la orina y a su vez éste es diagnosticado a través de la amniocentesis. Una PCR positiva para CMV en líquido amniótico confirma la infección fetal, y por tanto, un CMV congénito. La PCR en sangre, orina y líquido amniótico se realizó en el Laboratorio de microbiología del Hospital La Paz utilizando Kits RealStar® (Altona).

Según el protocolo de nuestro hospital, a todas las gestantes con baja avidéz o alta avidéz con viremia o viruria positiva para CMV se les administra tratamiento profiláctico con valaciclovir 8 gra-

mos/día para disminuir el riesgo de transmisión vertical. Si la amniocentesis es positiva para CMV se mantiene el tratamiento con valaciclovir y se añade tratamiento con gammaglobulinas IV 200 UI/Kg peso hasta el momento del parto.

La fuente de datos para la realización de este estudio ha sido el sistema informático HCIS (Health Care Information System) donde se encuentran registradas todas las historias clínicas de las gestantes controladas en el Hospital La Paz de Madrid.

Se solicitó el consentimiento verbal de las gestantes para utilizar sus datos.

Análisis estadístico: Las variables cuantitativas se expresan como medias (desviación estándar) o mediana (rangos intercuartílicos (RIC)) según correspondiera. Las variables cualitativas se expresaron como proporciones (frecuencias absolutas o relativas). Las comparaciones entre los grupos se realizaron mediante la prueba de la t de Student, la U de Mann-Whitney, la X^2 o la prueba exacta de Fisher según correspondiera para un nivel de significación del 5%. Todos los análisis se realizaron con SPSS versión 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, EE.UU.).

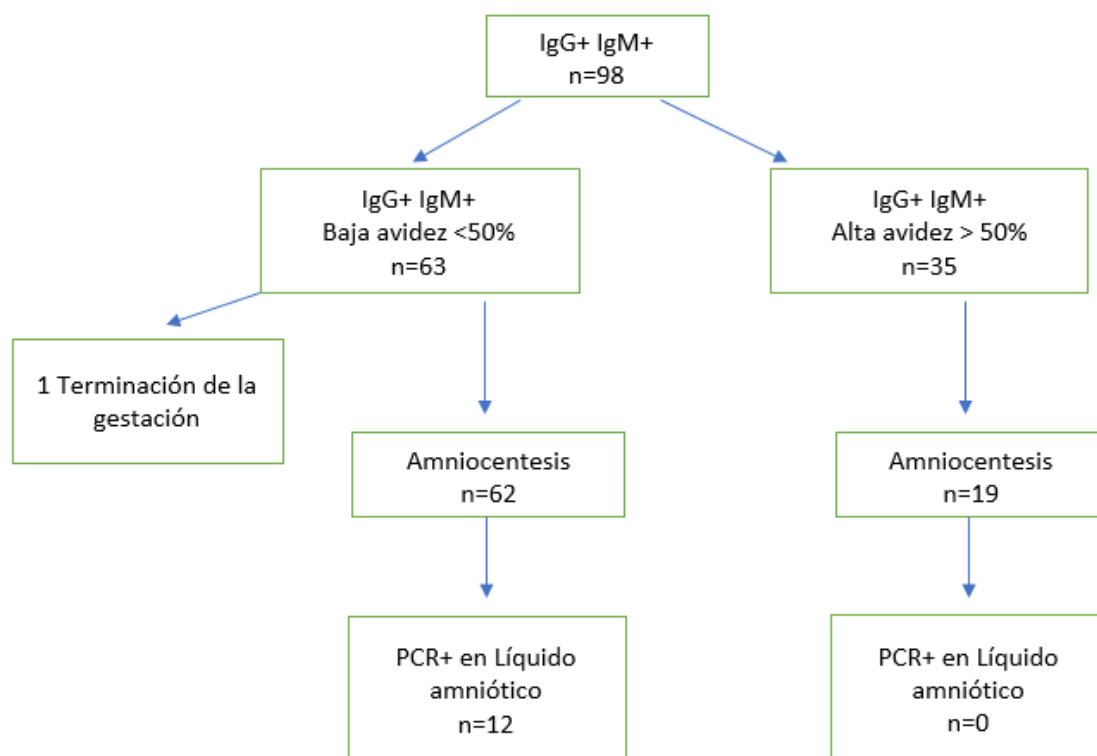
RESULTADOS

Se estudiaron 98 gestantes con serología de CMV IgG+ IGM+ en el primer trimestre de embarazo. La distribución anual de casos fue de 28 en 2018, 23 en 2019, 21 en 2020, 7 en 2021 y 19 en 2022.

En el perfil epidemiológico de las gestantes encontramos una mediana de edad de 34 años (RIC 18-45) y una mayoría de gestantes 93 (94,9%) de raza blanca. Respecto a la paridad, 68 (95%) de las gestantes fueron múltiparas, teniendo el 94% de las ellas hijos menores de 5 años.

En la Figura 1, se muestran a través de un “Flow-chart” un resumen de los resultados generales del estudio.

Figura 1. Flow-Chart que resume los resultados generales del estudio.



De las 98 gestantes con IgG+ IgM+ para CMV, la avidez de CMV-IgG fue baja en 63 casos (64%), y por tanto consideradas como primoinfección. En este grupo, la mediana de avidez fue del 26,8% (RIC 6,2-49%). Un total de 58/63 pacientes (92%) con baja avidez tuvieron viremia positiva y 25/63 (39,6%) viruria positiva. Se realizó amniocentesis en 62 casos, debido a que un caso decidió interrumpir el embarazo antes de la amniocentesis. Doce (19,3%) gestantes con primoinfección tuvieron CMV-PCR positiva en el líquido amniótico, con lo que se diagnosticó de infección fetal o CMV congénito.

Cuarenta y seis pacientes (73%) fueron tratados con valaciclovir 8 gramos/día, 38 de ellos (82,6%) antes de la amniocentesis. La duración media del tratamiento con valaciclovir fue de 95 días (RIC 13-210). Todas las gestantes siguieron el tratamiento con valaciclovir desde el diagnóstico e infección hasta la amniocentesis. Las 12 gestantes con PCR CMV positiva en líquido amniótico recibieron doble terapia con valaciclovir e inmunoglobulinas hiperinmunes durante embarazo. Todas las gestantes con baja avidez parieron en nuestro hospital. Al nacimiento, la PCR en orina para CMV fue positiva en 12 recién nacidos (19%), todos ellos con amniocentesis positiva para CMV. Cinco recién nacidos de todos los infectados intraútero presentaron síntomas al nacer (41,7%), lo que supone un 7,9% (5/63) de todos los casos de primoinfección por CMV en el primer trimestre. Estos síntomas consistieron en hipoacusia uni ó bilateral y alteraciones neurológicas como hipotonía o crisis epilépticas. Dos de ellos desarrollaron secuelas al año de vida (1 hipoacusia y 1 hipoacusia y retraso del neurodesarrollo) y el resto de los niños fueron asintomáticos a los dos años de seguimiento. No se encontró ningún caso de PCR para CMV en orina positiva cuando la amniocentesis había sido negativa.

Entre los pacientes con alta avidez (n=35), la mediana de avidez de IgG fue del 77 % (RIC 50-98 %). Hubo dos casos (5,8%) con viremia positiva y 13/35 (37,1%) con viruria positiva para CMV. Las dos gestantes con viremia positiva también presentaban viruria positiva. Se administró valaciclovir 8 gramos al día a todas las gestantes con viruria y/o viremia positiva durante una mediana de 42 días (RIC 21-98). Se realizó amniocentesis en 19 (54%) gestantes, todas las que presentaban viremia y/o viruria positiva (13/35) y 6 casos que no tenían viremia ni viruria para CMV pero presentaban mucha ansiedad materna. Todas las amniocentesis realizadas en el grupo de alta avidez para IgG (tanto con o sin viremia y/o viruria) fueron negativas, con lo que se descartó la infección fetal. Todos (35) los recién nacidos del grupo de alta avidez tenían PCR en orina para CMV negativa. El riesgo de transmisión vertical fue significativamente menor en comparación con los pacientes con baja avidez de IgG ($p < 0,0001$). No se objetivó transmisión de CMV en las madres con sospecha reactivación. Todos estos resultados se recogen en la Tabla 1.

Tabla 1. Infección fetal por CMV en el primer trimestre de embarazo según la avidez de la IgG materna. Los resultados se expresan en el número de casos y su porcentaje.

	Baja avidez IgG (<50%) n=63	Alta avidez IgG (>50%) n =35	p - valor
Viremia materna CMV	58 (92%)	2 (5,8%)	< 0,01
Viruria materna	24 (39,6%)	13 (37%)	NS
CMV			
Realización amniocentesis	62 (99%)	19 (54%)	< 0,01
Amniocentesis PCR+ CMV	12 (19%)	0	
PCR+ en orina del recién nacido	12 (19%)	0	
Recién nacidos sintomáticos	5 (7,9%)	0	

DISCUSIÓN

La infección materna por CMV durante el embarazo suele ser el resultado del contacto cercano con niños pequeños, en particular niños que asisten a guarderías y que contagian a la madre a través de la saliva, la orina o las secreciones nasales⁽⁶⁾. En Madrid, tal y como corrobora nuestro estudio, la gran mayoría de las embarazadas que se infectaron por CMV fueron múltiparas con y un hijo en edad

preescolar menor de 5 años. Al igual que en otras partes del mundo^(6,7), el perfil de la gestante que se infecta por CMV en nuestra área es el de una mujer de raza blanca, mayor de 30 años y múltipara. El cribado en el área Norte de Madrid se puso en marcha en todas las gestantes independientemente de si tenían o no hijos previos. La probabilidad de tener una primoinfección por CMV en el embarazo es de un 2,3%; sin embargo, esta cifra asciende a un 24% cuando se tiene un hijo que secreta por orina o saliva CMV⁽⁸⁾. Creemos que el cribado de CMV debería realizarse a todas las embarazadas, pero especialmente a aquellas con hijos en edad preescolar. Además, es este grupo de gestantes en el que debemos focalizar todas las medidas de prevención primaria (lavado de manos, evitar contacto con saliva, etc.) ante una IgG- para CMV.

La infección materna por CMV raramente produce síntomas por lo que la serología es la mejor manera de diagnosticar una infección en la gestante. Ante una IgM+ con IgG+ debemos solicitar la avidéz de la IgG para determinar el momento de infección, debido a que la IgM puede permanecer positiva de manera residual durante meses. Una alta avidéz de la IgG sugiere que la infección ocurrió hace más de 6 meses, mientras que una baja avidéz sugiere una infección reciente < 3 meses. Sin embargo, los límites para la avidéz alta y baja varían entre los laboratorios lo que puede inducir a confusión a la hora de informar a las pacientes y tomar decisiones de actuación⁽¹⁰⁾. En nuestro centro consideramos una baja avidéz < 50%. Sería importante llegar a un consenso y que todos los laboratorios establecieran los mismos porcentajes para definir la baja y la alta avidéz y así poder unificar los mismos criterios diagnósticos y la realización o no de la amniocentesis. En base al porcentaje de avidéz de la IgG de nuestro estudio podemos concluir que la mayoría de las infecciones tuvieron una baja avidéz, por lo que en el área Norte de Madrid, las infecciones por CMV en el primer trimestre son predominantemente primoinfecciones. Sin embargo, en otras poblaciones con alta seroprevalencia como Brasil, la mayoría de las infecciones son reactivaciones de infecciones latentes⁽¹¹⁾. Aunque el riesgo de transmisión vertical al feto es mucho mayor con la primoinfección que con la reactivación (32 frente a 1,4%)⁽²⁾, hay estudios que describen infección y afectación fetal en las reactivaciones con alta avidéz para la IgG⁽²⁾. Por otro lado, la presencia de CMV en sangre materna se ha relacionado con un aumento de transmisión madre-hijo, habiendo estudios que triplican este riesgo cuando hay presencia de CMV en sangre⁽¹²⁾. La presencia de CMV en orina no se ha relacionado con mayor riesgo de transmisión vertical por CMV aunque sirve para descartar una reactivación por CMV en el contexto de una alta avidéz para IgG.

En nuestro estudio, realizamos viremia y viruria a las gestantes con alta avidéz de la IgG y no encontramos ningún caso de infección fetal ni neonatal cuando había IgG+ con alta avidéz incluso en aquellos casos con viremia o viruria materna. Sin embargo, en los casos de primoinfección con baja avidéz para IgG sí que relacionamos un mayor riesgo de transmisión fetal cuando había viremia materna, tal y como confirma Nigro et al⁽¹²⁾. Por tanto, parece sensato no realizar amniocentesis cuando hay un diagnóstico de reactivación o alta avidéz, pudiendo tranquilizar a nuestras gestantes pues no hemos encontrado ningún caso de transmisión vertical en dichos supuestos.

Respecto a las estrategias de prevención secundaria en la gestante infectada en el primer trimestre, la terapia antiviral con valaciclovir 8 gramos diarios para prevenir la transmisión vertical ha demostrado ser eficaz, consiguiendo una reducción de la infección fetal del 11% frente al 30% con placebo⁽¹³⁾. En nuestro hospital empezamos a utilizar el valaciclovir 8 gramos/día en gestantes infectadas en el primer trimestre y nuestros resultados del 12% de infección fetal son similares a los descritos por otros autores. Sin embargo, la administración del valaciclovir cuando existe alta avidéz de IgG puede estar más en discusión y no podemos precisar si la ausencia de infección fetal en este grupo de pacientes con alta avidéz (incluso con viremia positiva) es debido a la administración del valaciclovir ya que en otras poblaciones si hay descrita transmisión vertical en alta avidéz de IgG en ausencia de antivirales⁽¹³⁾.

Una de las fortalezas de nuestro estudio es el alto número de infecciones por CMV en el primer trimestre debido a que en nuestro área se hace cribado de CMV a todas las gestantes. Una de las limitaciones es que se trata de un estudio centrado en el área norte de Madrid. Sin embargo, creemos que estos resultados son extrapolables a otras áreas geográficas de nuestro país.

A la vista de nuestros resultados, podemos concluir que en nuestro medio la primoinfección por CMV es la más prevalente siendo sobre todo gestantes con hijos en edad preescolar las que más


se infectan. La determinación de la avidéz de IgG es útil para evaluar el riesgo de transmisión fetal intrauterina, siendo el riesgo de CMV congénito prácticamente inexistente cuando la avidéz de IgG es alta en el primer trimestre. El mayor riesgo de transmisión vertical se produce en la primoinfección. Estos resultados permitirán adecuar las pruebas diagnósticas y el manejo profiláctico de las gestantes infectadas por CMV en el primer trimestre de embarazo evitando hacer amniocentesis a aquellas con alta avidéz de la IgG. Sería importante realizar este estudio a todas las gestantes de nuestro país para poder obtener conclusiones de una mayor fortaleza

REFERENCIAS:


1. Sentongo P, Hehnlly C, Birungi P, Roach MA, Spady J, Fronterre C, et al. Congenital cytomegalovirus infection burden and epidemiologic risk factors in countries with universal screening: A systematic review and meta-analysis. *JAMANetw Open*. 2021;4(4). <http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.20736>, e2120736
2. Blázquez-Gamero D, Soriano-Ramos M, Vicente M, Pallás-Alonso CR, Pérez-Rivilla A, García-Álvarez M, et al., (PICCSA Study Group). Prevalence and clinical manifestations of congenital cytomegalovirus infection in a screening program in Madrid (PICCSA Study). *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39:1050–6. <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0000000000002808>
3. Dollard SC, Grosse SD, Ross DS. New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. *Rev Med Virol*. 2007;17:355–63. DOI: 10.1002/rmv.544
4. Shahar-Nissan K, Pardo J, Peled O, Krause I, Bilavsky E, Wiznitzer A, et al. Valaciclovir to prevent vertical transmission of cytomegalovirus after maternal primary infection during pregnancy: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2020;396(10253):779–85. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673620318687?via=ihub>
5. De la Calle M, Rodríguez-Molino P, Romero Gómez P, Baquero Artigao F. Seroprevalencia de citomegalovirus en mujeres embarazadas en Madrid: primer paso para un cribado sistemático. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2023 Jan;41(1):55–56. DOI: 10.1016/j.eimce.2022.09.003
6. Ornoy A, Diav-Citrin O. Fetal effects of primary and secondary cytomegalovirus infection in pregnancy. *Reprod Toxicol*. 2006;21(4):399.
7. Gratacap-Cavallier B, Bosson JL, Morand P, Dutertre N, Chanzy B, Jouk PS, et al. Cytomegalovirus seroprevalence in French pregnant women: parity and place of birth as major predictive factors. *Eur J Epidemiol*. 1998;14(2):147–52. <https://link.springer.com/article/10.1023/A:1007450729633>
8. Hughes BL, Clifton RG, Rouse DJ, Saade GR, Dinsmoor MJ, Reddy UM et al. A Trial of Hyperimmune Globulin to Prevent Congenital Cytomegalovirus Infection. *N Engl J Med* 2021; 385:436–444. DOI: 10.1056/NEJMoa1913569
9. Rawlinson D, Boppana S, Fowler K, Kimberlin D, Lazzarotto T, Alain S et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis and therapy. *Lancet Infect Dis* 2017; 17(6). E177–e188 DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30143-3
10. Prince HE, Lapé-Nixon M. Role of cytomegalovirus (CMV) IgG avidity testing in diagnosing primary CMV infection during pregnancy. *Clin Vaccine Immunol* 2014; 21: 1377–84. DOI: 10.1128/CVI.00487-14
11. Mussi-Pinhata MM, Yamamoto AY, Aragon DC, Duarte G, Fowler K, Boppana S et al. Seroconversion for cytomegalovirus infection during pregnancy and fetal infection in a highly seropositive population: the BraCHS Study. *J Infect Dis* 2018; 218: 1200–1204. DOI: 10.1093/infdis/jiy321
12. Nigro G, Adler SP. Congenital Cytomegalic Disease Collaborating Group. High-Dose Cytomegalovirus (CMV) Hyperimmune Globulin and Maternal CMV DNAemia Independently Predict Infant Outcome in pregnant Women with a Primary CMV Infection. *Clin Infect Dis*. 2020 Sep 12;71(6):1491–1498. DOI: 10.1093/cid/ciz1030
13. D'Antonio F, Marinceu D, Prasad S, et al. Effectiveness and safety of Prenatal Valacyclovir for congenital cytomegalovirus infection: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2023;61:436–44. DOI: 10.1002/uog.26136

Enfermedad Neumocócica Invasiva en España en 2022

Invasive pneumococcal disease in Spain 2022

Marta Soler-Soneira^{1,2,4}  0000-0002-1710-2455

Beatriz Granero-Melcón³  0000-0001-8525-5405

María Sastre-García^{1,2}  0009-0006-2928-2840

Marta Bertrán-Pérez^{4,5}  0000-0002-6226-1172

Rocío Amillategui-Dos-Santos¹  0000-0002-4481-1302

Rosa Cano-Portero^{1,2}  0009-0000-7132-6348

¹Departamento de Enfermedades Transmisibles, Centro Nacional de Epidemiología (CNE), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid 28029.

²CIBER de Epidemiología y Salud Pública, Instituto de Salud Carlos III (CIBERESP, ISCIII), Madrid 28029, España.

³Escuela Nacional de Sanidad (ENS). Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid 28029.

⁴Fellow of the European Programme for Intervention Epidemiology Training (EPIET). European Center for Disease Prevention and Control (ECDC) Stockholm 171 83.

⁵Centre for Infectious Disease Control, National Institute for Public Health and Environment (RIVM), Bilthoven, the Netherlands.

Correspondencia

Marta Soler Soneira
marta.soler@isciii.es

Contribuciones de autoría

Todos los autores han leído y están de acuerdo con la publicación de la última versión.

Agradecimientos

A las personas que trabajan en los distintos niveles de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica mejorando día a día la notificación de los casos.

Financiación

Este trabajo no ha recibido financiación externa.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Cita sugerida

Soler-Soneira M, Granero-Melcón B, Sastre-García M, Bertrán-Pérez M, Amillategui-Dos-Santos R, Cano-Portero R. Enfermedad Neumocócica Invasiva en España en 2022. *Boletín Epidemiológico Semanal*. 2023;31(4):260-273. doi: 10.4321/s2173-92772023000400006

Resumen

Introducción: El objetivo del estudio fue describir la epidemiología de la enfermedad neumocócica invasiva (ENI) en España durante 2022 y su comparación con años anteriores.

Método: Análisis epidemiológico descriptivo de los casos de ENI notificados a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE). Las variables analizadas fueron: sexo, edad, fecha de inicio de síntomas, lugar de residencia, defunción y serotipo del *Streptococcus pneumoniae*.

Resultados: Se notificaron 3.135 casos de ENI, con una tasa de incidencia por 100.000 habitantes (TI) de 6,58. La incidencia fue más elevada en los menores de 1 año (TI de 24,89) y en el grupo de 1 a 4 años (TI de 18,42). Los serotipos 8 y 3 causaron el 42,7% de las ENI en las que se notificó el serotipo. En los grupos de menores de 1 año y de 1 a 4 años un 29,8% y un 34,4% de las ENI, fueron causadas, respectivamente, por serotipos incluidos en PCV13 (un 47,1% y 78,8 %, respectivamente, fueron causados por el serotipo 3). En el grupo de edad de 65 y más años, el 70,2% de las ENI fueron causadas por serotipos incluidos en PPV23. El 36,8% y el 64,8% de las ENI fueron causadas por los serotipos incluidos en PCV15 y PCV20, respectivamente.

Conclusiones: La TI respecto al año 2021 se incrementó en todos los grupos de edad, pero fue inferior a las TI prepandémicas, excepto en los grupos de edad 1 a 4 y de 5 a 14 años, en los que la TI fue superior. Los serotipos 8 y 3 fueron causantes del 42,7% de las ENI con serotipo conocido.

Palabras clave: Enfermedad Neumocócica Invasiva; Vacunas antineumocócicas; España;2022; Análisis epidemiológico; RENAVE.

Abstract

Introduction: The aim of the study was to describe invasive pneumococcal disease (IPD) epidemiology in Spain during 2022 and its comparison to previous years.

Method: Descriptive epidemiological analysis of cases of IPD reported to the National Epidemiological Surveillance Network (RENAVE). The variables analysed were: sex, age, date of symptom onset, place of residence, death and serotype of the *Streptococcus pneumoniae*.

Results: A total of 3,135 cases of IPDs were reported, with an incidence rate per 100,000 population (IR) of 6.58. The incidence was highest in children under 1 year of age (IR of 24.89) and in the 1 - 4 year age group (IR of 18.42). Serotypes 8 and 3 caused 42.7% of the IPDs in which the serotype was reported. In the under 1 and 1 - 4 year age groups, 29.8% and 34.4% of IPD were caused by PCV13 serotypes, respectively (47.1% and 78.8%, respectively, were caused by serotype 3). In the age group 65 years and older, 70.2% of IPDs were caused by serotypes included in PPV23 . 36.8% and 64.8% of IPD were caused by serotypes included in PCV15 and PCV20, respectively.

Conclusions: IR increased in all age groups but was lower than pre-pandemic TI except in age groups 1-4 and 5-14 where IR was higher. Serotypes 8 and 3 were responsible for 42.7% of IPDs with known serotype.

Keywords: Invasive pneumococcal disease; Pneumococcal vaccines; Spain; 2022; Epidemiological analysis; RENAVE.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad neumocócica invasiva (ENI) es una enfermedad transmisible aguda causada por la bacteria *Streptococcus pneumoniae*, que puede presentar varias manifestaciones clínicas como neumonía, meningitis, sepsis, artritis, osteomielitis, celulitis y endocarditis.

Actualmente hay descritos más de 100 serotipos de *S. pneumoniae*⁽¹⁾. La frecuencia de cada serotipo varía en los diferentes grupos de edad y entre áreas geográficas. El único reservorio de *S. pneumoniae* es la nasofaringe humana. El estado de portador es más frecuente en población infantil que en adultos. Por lo general, los individuos colonizados son portadores asintomáticos y no muestran síntomas. En una pequeña proporción de portadores, la bacteria invade un sitio normalmente estéril, como la sangre o las meninges, ocasionando la ENI. El neumococo se transmite de persona a persona a través de las secreciones de las vías respiratorias y tras un contacto estrecho y prolongado. El periodo de incubación varía, dependiendo del tipo de infección, en general es corto y dura de 1 a 3 días. Las personas de edad avanzada y menores de 2 años tienen mayor riesgo de padecer la enfermedad, así como personas de cualquier edad con condiciones de riesgo como asplenia funcional o anatómica, enfermedades crónicas, diabetes mellitus, asma, tabaquismo, alcoholismo, inmunodeficiencias congénitas o adquiridas, e inmunosupresión. La letalidad aumenta con la edad y la presencia de enfermedades subyacentes⁽²⁾.

La vacunación frente a *S. pneumoniae* es la medida más efectiva para prevenir la ENI. Forma parte del calendario común de vacunación a lo largo de toda la vida y se administra de manera sistemática en edad infantil a los 2, 4 y 11 meses, y a población adulta a partir de los 65 años, así como a personas de cualquier edad con condiciones de riesgo^(3,4,5). Hay cinco tipos de vacunas comercializadas en la actualidad: la vacuna polisacáridica que cubre 23 serotipos (PPSV 23) y las vacunas conjugadas que cubren 10, 13, 15 y 20 serotipos diferentes (PCV 10, PCV 13, PCV 15 y PCV 20)⁽⁶⁾. Las vacunas PCV15 y PCV20 fueron autorizadas en 2022 (en febrero y marzo de 2022, respectivamente). La vacuna PCV 15 está autorizada tanto para adultos como para menores (a partir de las 6 semanas de edad). La vacuna PCV20 está indicada para adultos a partir de los 18 años y se encuentra actualmente en evaluación la indicación pediátrica⁽⁷⁾.

El objetivo final de la vigilancia de las enfermedades transmisibles es reducir su incidencia en la comunidad. La Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) tiene entre sus funciones la recogida sistemática de la información epidemiológica, su análisis e interpretación y la difusión de los resultados. Este informe muestra la información de la ENI durante el año 2022 y la comparación con años anteriores.

MÉTODOS

El informe contiene la descripción epidemiológica de la ENI (estudio transversal descriptivo) durante el año 2022 y su comparación con los años anteriores (desde el año 2015). Los datos utilizados para el presente análisis corresponden a los datos notificados en la plataforma Sistema para la Vigilancia en España (SiViEs), la descarga de datos se realizó el 23 de octubre de 2023.

Los casos declarados siguen las definiciones de caso y los criterios para su clasificación recogidos en el Protocolo de vigilancia de ENI de la RENAVE⁽²⁾.

La declaración individualizada de casos de ENI al nivel nacional se incluyó en 2015 en el Sistema de Vigilancia, y desde entonces las comunidades y ciudades autónomas (CCAA) notifican casos de ENI a la RENAVE. Varias CCAA se incorporaron en años posteriores: Murcia a partir del año 2020, Asturias, Galicia y Baleares a partir del año 2022. En 2022 todas las CCAA notificaron casos de ENI a la RENAVE.

Las variables analizadas fueron: edad, sexo, CCAA de residencia, fecha de inicio de síntomas, detalle de la información microbiológica del *S. pneumoniae* (serotipo) y defunción (sí o no). Se presenta en este informe la calidad de estas variables y de otras variables notificadas que no han podido ser objeto de análisis.

Los datos de población utilizados como denominadores provienen del Instituto Nacional de Estadística (INE). Se han utilizado tanto para el cálculo de las tasas de incidencia por 100.000 habitantes

(TI) y por CCAA como para el detalle de edad y sexo. Para el cálculo de la TI anual, el denominador corresponde a los datos de población de las CCAA que notificaron sus casos. Todas las CCAA que declaran casos de ENI incluyen información del serotipo que causó la enfermedad, excepto Castilla-La Mancha y Galicia. Para el cálculo de la letalidad sólo se han tenido en cuenta las CCAA que han notificado la variable. En los casos de CCAA que notifican esta variable, si no se notificó la defunción se asumió la “no” defunción.

Para la presentación de los datos en las figuras y las tablas se agregó la información de los casos en los siguientes grupos de edad: menores de 1 año, 1-4 años, 5-14 años, 15-44 años, 45-64 años 65 y más años.

La información utilizada para el estudio no permite identificar a los pacientes, por lo que no se ha solicitado la revisión por ningún comité de ética al no verse comprometida la confidencialidad de los casos y garantizarse siempre su anonimato.

RESULTADOS

Calidad de los datos y limitaciones

El análisis realizado se centra en los resultados de la notificación individualizada de casos en el año 2022 y su comparación con los resultados de la notificación de los años anteriores (2015 a 2021). La Tabla 1 muestra el porcentaje de cumplimentación de las variables más importantes. La calidad de la información individualizada de las variables básicas (distribución geográfica, sexo, fecha de inicio de síntomas y edad) de los casos declarados fue alta. Durante el periodo 2015 a 2021 la exhaustividad de otras variables como presentación clínica, defunción, serotipo o estado de vacunación fue baja. En 2022 el grado de cumplimentación de estas cuatro variables ha incrementado.

El grado de exhaustividad de la información depende, entre otros, de los sistemas de información, de los protocolos diagnósticos aplicados en los servicios sanitarios de cada CCAA, del nivel de alerta o conciencia para la detección y notificación de esta enfermedad y de los recursos y prioridades existentes en cada CCAA para la vigilancia de las enfermedades.

Tabla 1. Calidad de la información individualizada de casos de enfermedad neumocócica invasiva

Variable	Grado de cumplimentación	
	Periodo 2015 a 2021 (%)	2022 (%)
Comunidad Autónoma de Residencia	100*	100
Edad	100	100
Sexo	100	100
Presentación clínica	12,2	44,7
Defunción	31	47
Serotipo	46,6	63,9
Vacunación	16,4	28,1

Nota:* Durante el periodo 2015 a 2021 no todas las CCAA notificaron sus casos, pero en aquellas CCAA que notificaron sus casos, la variable Comunidad Autónoma de Residencia se notificó en el 100% de los casos.

Situación epidemiológica

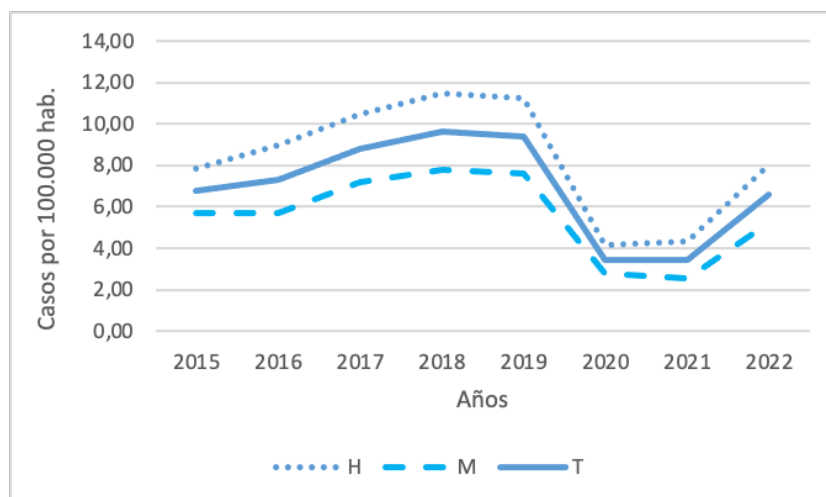
Distribución temporal y geográfica

Se notificaron un total de 3.135 de casos de ENI a lo largo del año 2022, con una TI de 6,58, 1.870 casos en hombres (TI de 8,02) y 1.263 casos en mujeres (TI de 5,20). En dos casos el sexo fue desconocido.

Durante el periodo de 2015 a 2022 se notificaron un total de 22.926 casos de ENI. No se incluyeron en el análisis 41 casos importados (30 casos del periodo 2015 a 2021 y 11 casos del año 2022).

La tendencia durante el periodo 2015-2018 fue creciente, estabilizándose en 2019, y en 2020 y 2021, años pandémicos (virus SARS-Cov-2), en los que se produjo un marcado descenso de la TI, llegando a niveles inferiores a los de 2015. Durante el año 2022 las TI se duplicaron respecto a los años previos, pero con cifras inferiores a los años prepandémicos. Estas tendencias se observaron tanto en hombres como en mujeres. Durante todo el periodo analizado la TI en hombres fue siempre superior a la TI en mujeres. (Figura 1)

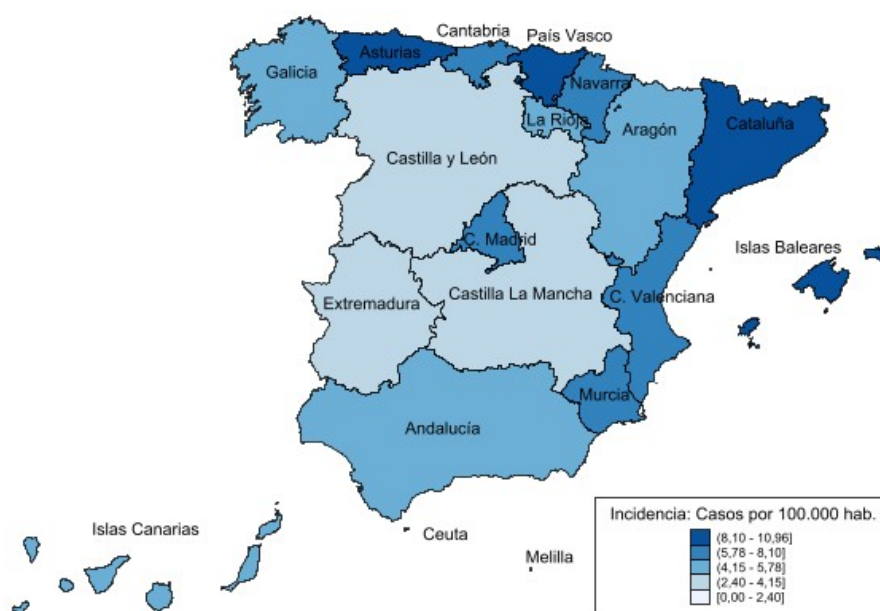
Figura 1. Tasa de incidencia acumulada por sexo de enfermedad neumocócica invasiva. España, 2015-2022



H = Hombres, M = Mujeres, T = Total
 Fuente: Red Nacional Vigilancia Epidemiológica

Las CCAA con TI más elevadas durante el año 2022 fueron: Cataluña (10,96), Asturias (8,85), Baleares (8,44) y País Vasco (8,11). Las CCAA con TI más bajas fueron Ceuta (2,43), Castilla-La Mancha (3,21), Castilla y León (3,83) y Extremadura (3,42) (Figura 2). Melilla no notificó ningún caso en el año 2022.

Figura 2. Tasa de incidencia de enfermedad neumocócica invasiva por CCAA. Año 2022

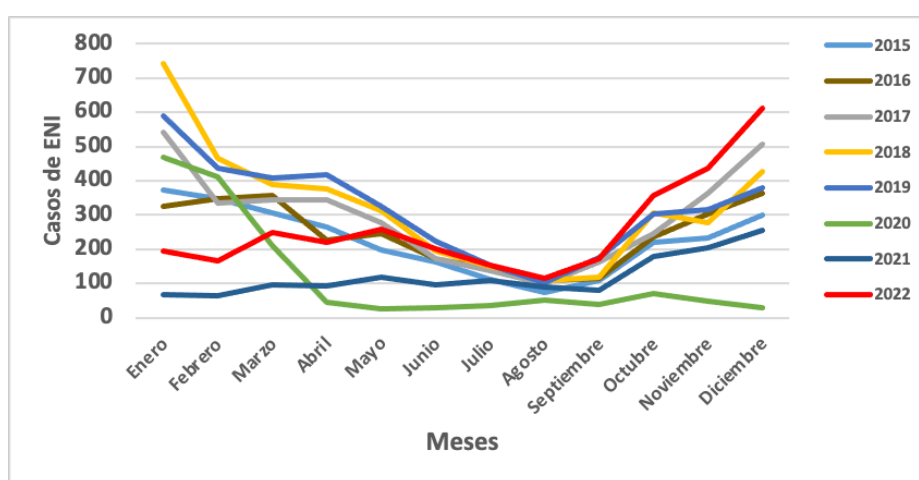


Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica

Estacionalidad de los casos

Se estudió la estacionalidad de los casos de ENI durante los últimos 8 años (Figura 3). De 2015 a 2019 se observó la distribución esperada, con un mayor número de casos en los meses de otoño e invierno. A partir del mes de marzo de 2020, con motivo de las medidas de contención establecidas frente a la COVID-19, se observó un descenso pronunciado en el número de casos. Este descenso del número de casos se mantuvo hasta septiembre de 2021, y a partir de este momento se observó un incremento del número de casos. De marzo a septiembre de 2022 el número de casos fue similar a los notificados en años preandémicos; de octubre a diciembre de 2022 se observó el mayor incremento de casos notificados de los últimos 8 años. La Tabla 2 muestra el número de casos notificados y la TI por año y por grupo de edad (periodo 2015 a 2022) durante los meses octubre, noviembre y diciembre. Durante estos últimos tres meses del año 2022 se notificaron 1.406 casos y se superaron las cifras preandémicas en todos los grupos de edad.

Figura 3. Casos de enfermedad neumocócica invasiva en función del mes de inicio de síntomas. Años 2015 a 2022



Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

Tabla 2. Casos notificados y tasa de incidencia de enfermedad neumocócica invasiva en los meses octubre, noviembre y diciembre durante el periodo 2015 a 2022.

Años	Grupo de edad (años)													
	<1		1-4		5-14		15-44		45-64		≥65		Total	
	Casos	TI*	Casos	TI*	Casos	TI*	Casos	TI*	Casos	TI*	Casos	TI*	Casos	TI*
2015	24	6,56	63	3,99	15	0,36	87	0,56	195	1,78	371	5,06	755	1,89
2016	24	6,69	69	4,48	10	0,24	92	0,60	247	2,22	457	6,15	899	2,24
2017	29	8,37	70	4,64	19	0,45	116	0,76	258	2,27	625	8,29	1.117	2,78
2018	32	9,70	68	4,57	18	0,42	128	0,85	276	2,39	492	6,42	1.014	2,51
2019	35	11,06	66	4,51	18	0,42	100	0,66	301	2,55	476	6,10	996	2,45
2020	6	1,87	8	0,54	6	0,14	28	0,18	37	0,30	63	0,77	148	0,35
2021	34	11,26	69	4,90	16	0,37	74	0,48	174	1,37	273	3,30	640	1,51
2022	42	12,75	132	8,88	54	1,13	185	1,09	352	2,44	641	6,66	1.406	2,95
Total	226	8,47	545	4,56	156	0,45	810	0,65	1.840	1,91	3.398	5,33	6.975	2,09

*TI=Tasa de incidencia

Características de los casos

La Tabla 3 muestra la TI y número de casos por grupo de edad y sexo a lo largo del periodo 2015-2022. La TI fue siempre superior en hombres que en mujeres en todos los grupos de edad.

En 2022 la TI aumentó en todos los grupos de edad respecto a 2021, pero este aumento no superó las TI prepandémicas en la mayoría de los grupos de edad. La excepción fue el grupo de edad de 5 a 14 años (se produjo un ligero aumento de la TI prepandémica) y el grupo de 1 a 4 años (el aumento respecto a la TI prepandémica fue mayor, la TI de 2019 fue 14,29 y en 2022 fue 18,42).

Tabla 3. Casos y tasa incidencia de enfermedad neumocócica invasiva en función del grupo de edad y sexo. Años 2015 a 2022.

G. Edad (Años)	Sexo	TI/Casos	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
<1	H	TI	23,83	17,87	23,03	20,62	30,79	11,53	20,60	25,29
		Casos	45	33	41	35	50	19	32	43
	M	TI	17,49	19,53	20,21	27,50	27,92	10,89	23,19	24,46
		Casos	31	34	34	44	43	17	34	39
	Total <1	TI	20,76	18,67	21,66	23,96	29,39	11,22	22,19	24,89
		Casos	76	67	75	79	93	36	67	82
1-4	H	TI	13,51	14,37	15,57	14,22	17,01	3,69	9,81	19,50
		Casos	110	114	121	109	128	28	71	149
	M	TI	12,26	10,85	11,89	13,70	11,27	4,88	7,45	17,29
		Casos	94	81	87	99	80	35	51	125
	Total 1-4	TI	12,91	12,66	13,78	14,03	14,29	4,33	8,66	18,42
		Casos	204	195	208	209	209	64	122	274
5-14	H	TI	2,21	1,51	1,78	1,82	2,01	1,10	0,66	2,48
		Casos	48	33	39	40	44	25	15	61
	M	TI	1,37	1,51	1,65	1,65	1,46	0,70	0,66	1,69
		Casos	28	31	34	34	30	15	14	39
	Total 5-14	TI	1,81	1,53	1,72	1,74	1,74	0,90	0,66	2,10
		Casos	76	65	73	74	74	40	29	100
15-44	H	TI	2,02	2,61	2,90	3,96	3,30	1,54	1,50	3,09
		Casos	160	203	222	301	251	121	117	265
	M	TI	1,69	1,78	2,21	2,48	2,12	0,91	0,59	1,85
		Casos	130	135	166	185	158	70	45	156
	Total 15-44	TI	1,86	2,20	2,56	3,23	2,72	1,22	1,05	2,48
		Casos	290	338	388	486	410	191	162	421
45-64	H	TI	8,27	8,92	10,21	12,35	11,87	4,50	4,68	7,29
		Casos	449	494	575	708	695	278	294	520
	M	TI	5,27	5,26	5,95	6,58	7,50	2,69	2,24	4,42
		Casos	290	295	340	383	446	169	143	321
	Total 45-64	TI	6,76	7,09	8,07	9,45	9,67	3,59	3,45	5,85
		Casos	739	790	916	1.092	1.141	447	437	842
≥65	H	TI	23,28	27,52	32,57	32,54	31,66	10,99	10,34	19,85
		Casos	736	884	1.064	1.082	1.074	390	373	832
	M	TI	14,02	14,03	18,87	19,57	18,63	6,54	5,63	10,74
		Casos	584	592	807	849	822	301	263	583
	Total ≥65	TI	18,03	19,90	24,83	25,20	24,32	8,48	7,69	14,72
		Casos	1.321	1.479	1.873	1.931	1.898	691	636	1.416
TOTAL	TI	6,76	7,32	8,80	9,59	9,40	3,46	3,43	6,58	
	Casos	2.706	2.934	3.533	3.871	3.825	1.469	1.453	3.135	

H = Hombres, M = Mujeres, TI = Tasa de Incidencia

Nota: En azul se señalan los casos totales y TI total en cada año y por grupo de edad.

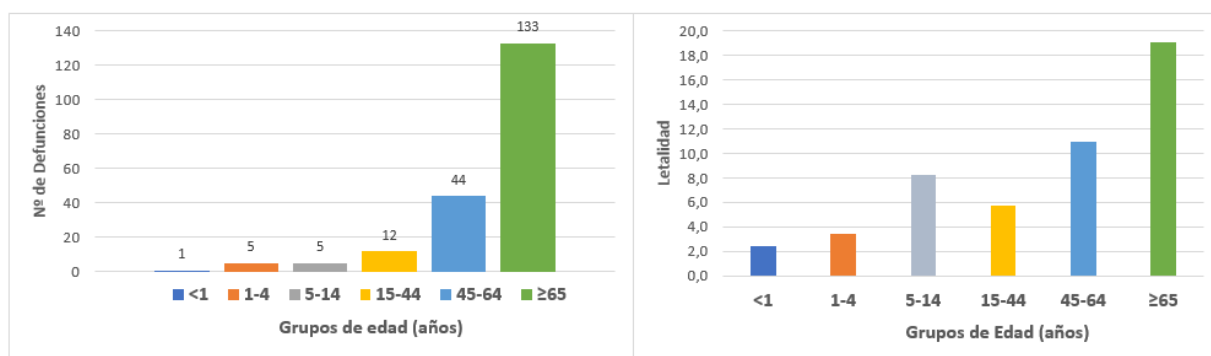
En gris se señalan los datos del año 2022.

Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica

La presentación clínica de la enfermedad fue informada en el 44,7 % de los casos. En los casos en los que se notificó esta variable la clínica fue en el 65,5 % de los casos neumonía bacteriémica, en un 12,5 % sepsis, en un 12,1 % meningitis, en un 0,6 % meningitis y sepsis y en un 9,3 % fue otra (endocarditis, pericarditis, empiema, etc.). La mayor letalidad se presentó en los casos de meningitis y sepsis (28,6%) y sepsis (21,8%).

En el año 2022 se notificaron un total de 200 defunciones por ENI. La Figura 4 muestra el número de defunciones notificadas por grupo de edad (no todas las CCAA han comunicado esta información). La gran mayoría de las defunciones se produjeron en los grupos de mayor edad; 133 defunciones en el grupo de edad a partir de los 65 años, constituyendo el 66,5% del total de fallecidos y 44 defunciones en el grupo de 45-64 años (constituyendo el 22,0% del total).

Figura 4. Defunciones y letalidad de la enfermedad neumocócica invasiva por grupo de edad en 2022



Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

Nota: las CCAA; Asturias, Cataluña, Castilla La Mancha, Galicia y Madrid no notificaron la variable defunción. No se tuvieron en cuenta los casos de estas CCAA para el cálculo de la letalidad.

Información microbiológica del agente patógeno

Durante el año 2022 se informó del serotipo que causó la enfermedad en el 63,9% de los casos: 1.987 casos con identificación de serotipo completa (Tabla 6) y 16 casos con identificación incompleta (Tabla 7). Un 7,8% de los casos fueron no tipables (245 casos) y en 903 casos (28,8%) la información del serotipo fue desconocida.

La Tabla 4 muestra los serotipos incluidos en todas las vacunas autorizadas: la vacuna polisacáridica PPSV23 y las vacunas conjugadas PCV10, PCV 13, PCV15 y PCV20. Las celdas coloreadas en cada fila muestran los serotipos incluidos en las distintas vacunas. Cada vacuna amplía el número de serotipos incluidos, excepto la vacuna PCV21 (vacuna en fase III de investigación) que incluye los serotipos marcados en la Tabla y los serotipos adicionales mostrados en el pie de la Tabla 4.

Tabla 4. Serotipos incluidos en las vacunas autorizadas conjugadas (PCV10, PCV13, PCV15, PCV20) y polisacáridica (PPSV23) y la vacuna PCV21* (vacuna en fase III de investigación).

VACUNA	Serotipos																							
	1	3	4	5	6A	6B	7F	9V	14	18C	19A	19F	23F	22F	33F	8	10A	11A	12F	15B	2	9N	17F	20
PCV10																								
PCV13																								
PCV15																								
PCV20																								
PPSV23																								
PCV21* (V116)		x			x		x				x			x	x	x	x	x	x			x	x	x

*La vacuna PCV21 contiene los serotipos marcados y los serotipos adicionales: 15A, 15C, 16F, 23A, 23B, 24F, 31 y 35B

La Tabla 5 muestra los serotipos de los casos de ENI notificados a la RENAVE durante el año 2022. En la columna de serotipos, se muestran sombreados en azul claro los serotipos vacunales y en las cinco primeras columnas de la Tabla 5 se indica cuáles son las vacunas que incluyen cada serotipo. Se notificaron 55 serotipos distintos durante el año 2022. Los serotipos 8 y 3 causaron el 42,7 % de las ENI en las que se notificó el serotipo y la proporción de casos debido a estos serotipos aumentó un 5,5% y un 2,8%, respectivamente, en comparación con el periodo 2015-2021. Aunque en menor medida, también aumentó la proporción de casos debido a los serotipos 10A (un 1%), fundamentalmente en el grupo de edad de 1-4 años y el serotipo 4 (un 0,8%) en los grupos de 15-44 años y 45-64 años. Al contrario, la proporción de casos por algunos serotipos descendió (22F, 9N, 15A, 12F).

Tabla 5. Casos de enfermedad neumocócica invasiva notificados a la RENAVE en 2022 en función del serotipo. Comparación del porcentaje de serotipos notificados en 2022 respecto al periodo 2015-2021.

Vacunas					Casos ENI notificados en 2022							Porcentaje 2022	Porcentaje periodo 2015-2021	
PCV 10	PCV 13	PCV 15	PCV 20	PPSV 23	Serotipo	Grupo de edad (años)								Casos totales 2022
						<1	1-4	5-14	15-44	45-64	≥65			
					8	4	7	7	117	156	171	462	23,3%	20,4%
					3	8	41	16	42	92	187	386	19,4%	13,9%
					19A	3	6	4	9	25	37	84	4,2%	4,0%
					22F	4	4	1	13	18	42	82	4,1%	5,1%
					10A	5	21	2	4	15	25	72	3,6%	2,6%
					23A		2	1	5	9	41	58	2,9%	2,3%
					9N		2		4	27	25	58	2,9%	4,6%
					11A	1	1	1	5	13	32	53	2,7%	3,0%
					24F	6	19	1		10	17	53	2,7%	2,8%
					15A	3	6		3	6	28	46	2,3%	3,3%
					6C			2	6	9	29	46	2,3%	2,7%
					4	1			12	26	5	44	2,2%	1,4%
					19F	4	4		7	13	16	44	2,2%	1,6%
					23B	1	8	6	2	8	16	41	2,1%	2,8%
					15B	2	7		2	12	15	38	1,9%	1,7%
					16F	1	4	1	1	6	25	38	1,9%	1,6%
					12F	2	2		7	14	11	36	1,8%	4,0%
					31	1		2	3	4	25	35	1,8%	2,0%
					35F	3	1	1	3	6	20	34	1,7%	1,1%
					35B	1	1	1	3	7	19	32	1,6%	1,5%
					14	1	1		3	10	16	31	1,6%	2,8%
					33F	2	3	3		12	8	28	1,4%	1,5%
					17F	1	1	1	1	3	21	27	1,4%	0,7%
					15C	1	7			1	7	16	0,8%	0,8%
					20				1	6	6	13	0,7%	0,5%
					18C			1	4	4	3	12	0,6%	0,6%
					9V				2	10	12	24	0,6%	0,9%
					38		1			1	9	11	0,6%	0,8%
					34					7	3	10	0,5%	0,2%
					12B				3	3	2	8	0,4%	1,3%
					21		1	1		1	4	7	0,4%	0,4%
					7B	1	1			2	3	7	0,4%	0,1%
					7C				1	1	5	7	0,4%	0,2%
					6B					6	6	12	0,3%	0,6%
					7F				2	4	6	12	0,3%	1,3%
					23F					4	1	5	0,3%	0,4%
					37				2	2	4	8	0,2%	0,1%
					12A					3	1	4	0,2%	0,1%
					18A					1	3	4	0,2%	0,0%
					13					1	2	3	0,2%	0,3%
					6A					3	3	6	0,2%	0,4%
					1					2		2	0,1%	0,7%
					27	1		1				2	0,1%	0,0%
					29						2	2	0,1%	0,2%
					10B					1	1	2	0,1%	0,0%
					11B					2		2	0,1%	0,1%
					24A	1					1	2	0,1%	0,1%
					7A					1	1	2	0,1%	0,0%
					16C					1	1	2	0,1%	0,0%
					17A				1			1	0,1%	0,0%
					18F					1		1	0,1%	0,0%
					25A					1		1	0,1%	0,4%
					28A					1		1	0,1%	0,0%
					33B				1			1	0,1%	0,0%
					9L						1	1	0,1%	0,0%
					Total	57	151	53	269	549	908	1.987	100,0%	99%*

Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica

*Durante el periodo 2015-2021 se notificaron en total un 1% de los siguientes serotipos: 24B, 9A, 15F, 35A, 5, 2, 27, 6D, 11C, 22A, 39, 11D, 18B, 19C, 25F, 28F, 33A, 35C, 44 que no fueron notificados en 2022.

La Tabla 6 muestra los casos de ENI notificados en 2022 en los que la identificación del serotipo fue incompleta. En 16 casos de ENI en 2022 se notificó una identificación incompleta del serotipo.

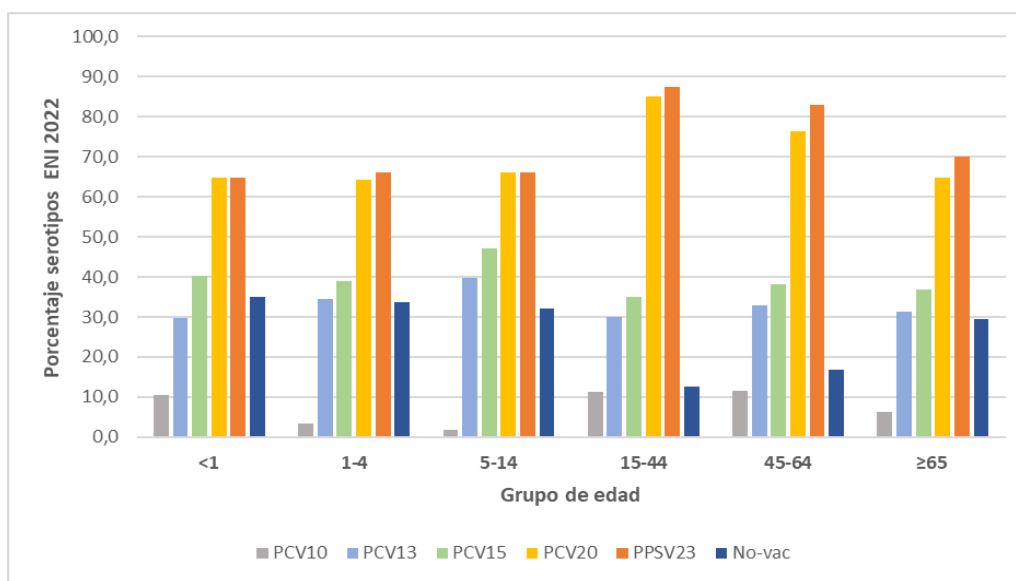
Por último, la Figura 5 muestra el porcentaje de serotipos vacunales (en función de las distintas vacunas) y no vacunales notificados por grupo de edad en 2022.

Tabla 6. Casos de enfermedad neumocócica invasiva notificados en 2022 con identificación incompleta del serotipo.

Serotipo (identificación incompleta)	2022
16	2
33	4
12	1
7	2
24	3
11	2
19	1
35	1
Total	16

Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica

Figura 5. Porcentaje de casos de enfermedad neumocócica invasiva por serotipos vacunales y no vacunales, en función del grupo de edad, notificados a la RENAVE en 2022.



Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica

DISCUSIÓN

Durante el año 2022 se notificaron un total de 3.135 casos de ENI, con una TI de 6,58 por 100.000 habitantes, duplicando la TI de 2021 (1.453 casos y TI 3,43).

Las CCAA con TI más elevadas durante el año 2022 fueron: Cataluña (10,96), Asturias (8,85), Baleares (8,44) y País Vasco (8,11).

La TI fue siempre superior en hombres que en mujeres en todos los grupos de edad. Como en años anteriores la diferencia es mayor en los grupos de mayor edad.

La ENI muestra un patrón estacional con un mayor número de casos en otoño e invierno. En 2022, en los meses de octubre a diciembre se observó el mayor número de casos notificados de los últimos 8 años (se notificaron un total de 1.406 casos, un 41,2 % más que en 2019). Los cambios en número de casos respecto a años anteriores deben interpretarse con precaución, debido al aumento de las CCAA que notificaron casos a la RENAVE. Sin embargo, las TI calculadas a lo largo del informe han sido ajustadas acorde y son comparables. La misma tendencia se observó en España con otras enfermedades invasivas como por ejemplo la enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae* (EIH)⁽⁸⁾, y también se observó en otros países europeos como Alemania⁽⁹⁾, Holanda⁽¹⁰⁾, Finlandia⁽¹¹⁾, Bélgica⁽¹²⁾ y Noruega⁽¹³⁾ (en Noruega el aumento comenzó desde el mes de agosto). Probablemente, la intensa cocirculación de diferentes patógenos respiratorios (como gripe o virus respiratorio sincitial)⁽¹⁴⁾ tras la reducción de las medidas para la contención de la transmisión del virus SARS-CoV-2 pudo haber dado lugar a la elevada incidencia de infecciones invasivas como por ejemplo ENI o EIH.

La TI se incrementó en todos los grupos de edad, pero fue inferior a la TI prepandémica, excepto en los grupos de edad 1-4 y de 5-14 años, en los que la TI fue superior. La incidencia de ENI fue más elevada en los menores de 1 año (TI de 24,89). El siguiente grupo de edad con mayor incidencia fue el grupo de edad de 1-4 años, con una TI de 18,42, la mayor incidencia en este grupo de edad desde 2015 (el aumento de la incidencia de 2 a 4 años también se observó en Reino Unido, tanto en serotipos incluidos en PCV13 como serotipos no vacunales⁽¹⁵⁻¹⁶⁾). Las coberturas de vacunación se mantuvieron elevadas en los últimos años y por tanto no podemos explicar ese aumento de casos por una disminución de las mismas⁽¹⁷⁾. El incremento pudiera deberse a que este grupo de edad estuvo menos expuesto a la circulación de cepas neumocócicas y por tanto de refuerzos inmunológicos naturales durante los primeros años de pandemia y sus primeros años de vida⁽¹⁸⁾. La eliminación de todas las medidas de contención del virus SARS-CoV-2 y la asistencia con normalidad en las guarderías ha podido facilitar la transmisión de esta infección y el aumento en el número de casos. Por otra parte, como se ha explicado anteriormente la intensa cocirculación de diferentes patógenos en este grupo de edad pudiera explicar el aumento de enfermedades invasivas^(14,19,20). En el grupo de edad de 65 y más años aumentó la incidencia (TI de 14,72), duplicando la TI de 2021 (TI de 7,69), aunque continuó siendo inferior a la TI prepandémica. Las posibles explicaciones podrían ser el mayor uso de medidas no farmacológicas si lo comparamos con la época prepandémica, pero también el aumento de coberturas de gripe durante los últimos años⁽¹⁷⁾ y probablemente el aumento de coberturas de vacunación frente a neumococo en este grupo de edad.

El porcentaje de defunciones en función del grupo de edad en 2022 fue similar al periodo 2015-2021⁽²¹⁾. La mayor letalidad se produjo en el grupo de 65 y más años (letalidad de 19,0). No todas las CCAA comunicaron la variable de defunción, por tanto la letalidad no representa a la totalidad de las CCAA, además, en los casos de CCAA que sí informan esta variable pero no comunicaron la defunción se asumió la “no defunción” siendo este aspecto una limitación del estudio ya que el número de defunciones pudiera estar infranotificado.

Cabe destacar el aumento del serotipo 4 en España, particularmente en los grupos de edad de 15 a 44 y 45 a 64 años. En los informes epidemiológicos de otros países de Europa como por ejemplo Bélgica⁽¹²⁾ también están notando un aumento de casos en los grupos de edad de 15-44 años y 45-64 años y por el serotipo 4. En los últimos años se han notificado en Europa y fuera Europa (Finlandia⁽²²⁾, Noruega⁽²³⁾, Irlanda⁽²³⁾, Canadá⁽²⁴⁾, Estados Unidos⁽²⁵⁾) algunos brotes causados por el serotipo 4 y relacionados con profesionales de astilleros expuestos a vapores metálicos o relacionados con personas sin hogar y con factores de riesgo. En España el incremento en el número de casos no está relacionado con brotes. Es necesaria una vigilancia especial de este serotipo en los próximos años.

En el grupo de edad de menores de 1 año los tres serotipos mayoritarios fueron el 3 (incluido en PCV13) y el 24F y 10A (no incluidos en PCV13). Un 29,8% de las ENI en las que se notificó el serotipo fueron causadas por serotipos incluidos en PCV13 (17 casos en total, el 47,1% causados por el serotipo 3). Sólo se conoce el estado de vacunación de un caso de 11 meses, vacunado con 2 dosis de primovacunación. No obstante, es importante resaltar que las coberturas de vacunación en menores de 1 año comunicadas por el Ministerio de Sanidad en 2022 fueron del 97,23 (primovacunación) y del 92,94 (recuerdo)⁽¹⁷⁾. De los 82 casos notificados en 2022 de este grupo de edad, 14 (17,07%) eran menores de 2 meses y por tanto no pudieron haber recibido ninguna dosis de vacuna. Este porcentaje

es el menor de los últimos tres años (en 2020 y 2021 el porcentaje de casos en menores de 2 meses fue superior al 40%).

En el grupo de edad de 1 a 4 años los tres serotipos mayoritarios fueron también el 3,10A y 24F, y además fueron estos tres serotipos en los que se observó el mayor incremento de casos respecto a los años anteriores. Un 34,4% de las ENI en las que se notificó el serotipo fueron causadas por serotipos incluidos en PCV13 (52 casos en total, el 78,8% causados por el serotipo 3). Se notificó el estado de vacunación de 11 casos, 10 estaban vacunados con 3 dosis y 1 caso con 1 dosis.

A partir de los 5 años, en el resto de grupos de edad, los dos serotipos mayoritarios fueron el 3 y el 8. El tercero en frecuencia fue diferente en función de los distintos grupos de edad; el serotipo 22F (serotipo incluido en las vacunas PCV15 y PCV20) fue para los grupos de edad 15-44 y a partir de 65 años; el serotipo 23B (serotipo no vacunal) en el grupo de 5 a 14 años y el serotipo 9N el grupo de edad de 45 a 64 (serotipo vacunal incluido en PPV23).

En el grupo de edad de 65 y más años, el 70,2% de las ENI en las que se notificó el serotipo fueron causadas por un serotipo incluido en la vacuna antineumocócica polisacáridica (PPV23). El desconocimiento de la cobertura de vacunación en esta población (probablemente baja cobertura) con la vacuna PPSV23 imposibilita el análisis de la efectividad de la vacuna. El 36,8% y el 64,8% de las ENI fueron causadas por los serotipos incluidos en las vacunas PCV15 y PCV20, respectivamente. Estas dos vacunas, como se ha comentado en la introducción, fueron autorizadas recientemente. Porcentajes similares se observaron en el informe de Bélgica de 2022⁽¹²⁾.

Los resultados de este estudio muestran la menor efectividad de las vacunas PCV13 frente al serotipo 3 (causante de la mayoría de los casos vacunales en los menores de 5 años). Las dos vacunas conjugadas, recientemente autorizadas incluyen también el serotipo 3. La vacuna PCV15 ha presentado mejores resultados de inmunogenicidad al compararla con la vacuna PCV13 frente al serotipo 3 pero desconocemos por el momento si este hecho puede traducirse en una mayor protección^(26, 27, 28). Frente al resto de serotipos incluidos en ambas vacunas, tanto la vacuna PCV15 como la vacuna PCV20 cumplieron con los criterios de no inferioridad aunque la respuesta inmunitaria fue algo menor (se desconoce la relevancia clínica de este hecho)^(28,29). Para la evaluación del beneficio de las nuevas vacunas en los programas de vacunación, incluyendo los estudios de coste-efectividad, se debe tener en cuenta la efectividad de estas vacunas frente a los serotipos comunes con PCV13 (especialmente frente al serotipo 3, que podría ser menor, al igual que en PCV13) y la efectividad frente a los serotipos adicionales incluidos en las distintas vacunas. En definitiva, hacen falta estudios de protección que aporten información sobre la efectividad real de estas vacunas y que ayuden a la toma de decisiones en los programas de vacunación. De hecho, la pregunta que los países europeos votaron como tema de investigación prioritario (Vaccine Monitoring Platform (VMP) research agenda, 25 Septiembre de 2023) está relacionada con esta enfermedad y plantea cuál es el impacto de la vacunación antineumocócica en la prevención de enfermedades graves en los programas de vacunación actuales en la Unión Europea y el Espacio Económico Europeo (teniendo en cuenta las nuevas vacunas 15-valentes, 20-valentes, los serotipos, la protección cruzada, los calendarios de vacunación mixtos, las poblaciones diana y el reemplazo de serotipos⁽³⁰⁾).

En 2022 todas las CCAA notificaron los casos de ENI a la RENAVE, lo que permite tener una mejor imagen de la epidemiología de esta enfermedad en España. Además, el grado de cumplimentación de variables esenciales como la evolución del caso, la presentación clínica, el estado de vacunación o la identificación microbiológica completa del agente causal mejoró con respecto a los años anteriores. No obstante, no se ha podido realizar un análisis detallado de todas estas variables por presentar un bajo porcentaje de notificación.

Los resultados obtenidos deben ser interpretados con precaución puesto que no disponemos del serotipado de todas las cepas (63,4% de los casos totales). Para la mejora del sistema de vigilancia es necesario continuar en la mejora de la información de la notificación de los casos en la RENAVE, especialmente el resultado de serotipado. El envío de las muestras al Laboratorio Nacional de Referencia (LNR) para su serotipado y posterior comunicación del resultado a la RENAVE es clave para la vigilancia y control de esta enfermedad. Únicamente los datos con calidad servirán de apoyo a la respuesta de salud pública y a la política de vacunación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ganaie F, Saad JS, McGee L, van Tonder AJ, Bentley SD, Lo SW, et al. A new pneumococcal capsule type, 10D, is the 100th serotype and has a large cps fragment from an oral streptococcus. *MBio*. 2020;11: e00937-20.
2. Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III 2015, Protocolo de vigilancia de la enfermedad neumocócica invasora. Disponible en: [https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublica-RENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/archivos%20A-Z/Enfermedad_Neumo_Invasora/Protocolo%20de%20Vigilancia%20de%20Enfermedad%20Neumoc%C3%B3cica%20Invasora%20\(ENI\).pdf](https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublica-RENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/archivos%20A-Z/Enfermedad_Neumo_Invasora/Protocolo%20de%20Vigilancia%20de%20Enfermedad%20Neumoc%C3%B3cica%20Invasora%20(ENI).pdf) [consultado 5 de noviembre de 2023]
3. Calendario común de vacunación a lo largo de toda la vida. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad. Calendario recomendado año 2022. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/calendario/Calendario_Todalavida_2022.htm [consultado 11 de diciembre de 2023]
4. Vacunación específica en menores y adolescentes (<18 años) con condiciones de riesgo. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad. Calendario recomendado año 2022. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/calendario/docs/CalendarioVacunacion_GRinfantil_2022.pdf [consultado 11 de diciembre de 2023]
5. Vacunación específica en menores y adolescentes (>18 años) con condiciones de riesgo. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad. Calendario recomendado año 2022. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/calendario/docs/CalendarioVacunacion_GRadultos_2022.pdf [consultado 11 de diciembre de 2023]
6. Vacunas bacterianas combinadas autorizadas en España. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/medicamentos-biologicos/vacunas/comb_bacterianas/ [consultado 11 de diciembre de 2023]
7. European Medicine Agenda. Committee for medicinal products for human use (CHMP). Draft agenda for the meeting on 11-14 December 2023 Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/events/committee-medicinal-products-human-use-chmp-11-14-december-2023> [consultado 11 de diciembre de 2023]
8. Soler Soneira M, Granero Melcón B, Arroyo Nebreda V, Sastre García M, Amillategui Dos-Santos R, Cano Portero R. Enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae*. España 2021-2022. *BES* [Internet]. 29 de septiembre de 2023 [citado 5 de noviembre de 2023];31(3):201-14. Disponible en: [//revista.isciii.es/index.php/bes/article/view/1317](http://revista.isciii.es/index.php/bes/article/view/1317)
9. Update: Anstieg bakterieller Infektionen durch Gruppe-A, Streptokokken, Pneumokokken und *Haemophilus influenzae* in Deutschland seit Ende 2022. Aktuelle daten und informationen zu infektionskrankheiten und public health. *Epidemiologisches Bulletin* 8; 2023. Robert Koch Institut. Disponible en: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2023/Ausgaben/08_23.pdf?__blob=publicationFile [consultado el 5 de noviembre de 2023]
10. The National Immunisation Programme in the Netherlands Surveillance and developments in 2021-2022. National Institute for Public Health and the Environment. Disponible en: <https://www.rivm.nl/rvp-2022> [consultado el 5 de noviembre de 2023]
11. Pneumokokkin esiintyvyyt Suomessa 2022. Finnish institute for health and welfare. Disponible en: <https://thl.fi/fi/web/infektiaudit-ja-rokotukset/audit-ja-torjunta/audit-ja-taudinaiheuttajat-a-o/pneumokokki/pneumokin-esiintyvyyt-suomessa> [consultado el 9 de noviembre de 2023]
12. National Reference Centre for invasive *S. pneumoniae*. Report National Reference Centre Streptococcus pneumoniae 2022. Belgium. Disponible en: https://www.sciensano.be/sites/default/files/report_nrc_srpn_2022_final_0.pdf
13. Pneumokokkininfeksjon - veileder for helsepersonell 2022 Norwegian Institute of Public Health. Disponible en: <https://www.fhi.no/sm/smittevernveilederen/sykdommer-a-a/pneumokokkininfeksjon---veileder-for-/?term> [consultado el 9 de noviembre de 2023]
14. Instituto de Salud Carlos III. Vigilancia centinela de Infección Respiratoria Aguda en Atención Primaria (IRAs) y en Hospitales (IRAG) en España. Gripe, COVID-19 y otros virus respiratorios. Semana 39/2023. Nº 151. Del 25 de septiembre al 1 de octubre de 2023. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/GRIPE/Informes%20semanales/Temporada_2022-23/Informe%20semanal_SiVIRA_392023.pdf
15. Pneumococcal disease: cases caused by strains covered by Prevenar 13 vaccine. Updated 20 September 2023. UK Health Security Agency. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/pneumococcal-disea>

se-cases-caused-by-strains-covered-by-prevenar-13-vaccine/pneumococcal-disease-cases-caused-by-strains-covered-by-prevenar-13-vaccine [consultado el 9 de noviembre de 2023]

16. Pneumococcal disease caused by strains not covered by PCV13. Updated 20 September 2023. UK Health Security Agency. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/pneumococcal-disease-caused-by-strains-not-covered-by-prevenar-13-vaccine> [consultado el 13 de noviembre de 2023]

17. Ministerio de Sanidad. SIVAMIN, Sistema de Información de Vacunaciones del Ministerio de Sanidad. Disponible en: <https://pestadistico.inteligenciadegestion.sanidad.gob.es/publicoSNS/I/sivamin/sivamin> [consultado el 13 de noviembre de 2023]

18. Cohen R, Levy C, Rybak A, Angoulvant F, Ouldali N, Grimprel E. Immune debt: Recrudescence of disease and confirmation of a contested concept. *Infect Dis Now*. 2023;53(2):104638. doi:10.1016/j.idnow.2022.12.003

19. Ouldali N, Deceuninck G, Lefebvre B, et al. Increase of invasive pneumococcal disease in children temporally associated with RSV outbreak in Quebec: a time-series analysis. *Lancet Reg Health Am*. 2023;19:100448. Published 2023 Feb 15. doi:10.1016/j.lana.2023.100448

20. Dagan R, van der Beek BA, Ben-Shimol S, et al. The COVID-19 pandemic as an opportunity for unravelling the causative association between respiratory viruses and pneumococcus-associated disease in young children: a prospective study. *EBioMedicine*. 2023;90:104493. doi:10.1016/j.ebiom.2023.104493

21. Soler Soneira M, Sastre-García M, Amillategui-Dos-Santos R, López-Peréa N, Masa-Calles J, Cano Portero R. Enfermedad neumocócica invasiva en España. Periodo 2015-2021. *BES [Internet]*. 31 de marzo de 2023 [citado 10 de noviembre de 2023];31(1):23-36. Disponible en: [//revista.isciii.es/index.php/bes/article/view/1284](http://revista.isciii.es/index.php/bes/article/view/1284)

22. The Finnish Institute of Occupational Health and THL recommend pneumococcal vaccination for shipyard workers exposed to metal vapours 2023. Finnish institute for health and welfare. Disponible en: <https://thl.fi/en/web/infectious-diseases-and-vaccinations/-/the-finnish-institute-of-occupational-health-and-thl-recommend-pneumococcal-vaccination-for-shipyard-workers-exposed-to-metal-vapours> [consultado el 13 de noviembre de 2023]

23. Gladstone RA, Siira L, Brynildsrud OB, et al. International links between *Streptococcus pneumoniae* vaccine serotype 4 sequence type (ST) 801 in Northern European shipyard outbreaks of invasive pneumococcal disease. *Vaccine*. 2022;40(7):1054-1060. doi:10.1016/j.vaccine.2021.10.046

24. Kellner JD, Ricketson LJ, Demczuk WHB, et al. Whole-Genome Analysis of *Streptococcus pneumoniae* Serotype 4 Causing Outbreak of Invasive Pneumococcal Disease, Alberta, Canada. *Emerg Infect Dis*. 2021;27(7):1867-1875. doi:10.3201/eid2707.204403

25. Beall B, Walker H, Tran T, et al. Upsurge of Conjugate Vaccine Serotype 4 Invasive Pneumococcal Disease Clusters Among Adults Experiencing Homelessness in California, Colorado, and New Mexico. *J Infect Dis*. 2021;223(7):1241-1249. doi:10.1093/infdis/jiaa501

26. Stacey HL, Rosen J, Peterson JT, et al. Safety and immunogenicity of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV-15) compared to PCV-13 in healthy older adults. *Hum Vaccin Immunother*. 2019;15(3):530-539. doi:10.1080/21645515.2018.1532249

27. Platt HL, Greenberg D, Tapiero B, et al. A Phase II Trial of Safety, Tolerability and Immunogenicity of V114, a 15-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine, Compared With 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Healthy Infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39(8):763-770. doi:10.1097/INF.0000000000002765

28. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Vaxneuvance. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/p/1211591003/P_1211591003.html.pdf [consultado el 11 de diciembre de 2023]

29. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Apexxnar. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/p/1211612002/P_1211612002.html.pdf [consultado el 11 de diciembre de 2023]


30. Vaccine Monitoring Platform (VMP) research agenda. Collaboration between European Medicine Agency (EMA) and European Center for Disease and Control (ECDC) Disponible en: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/vaccine-monitoring-platform-research-agenda_0.pdf [consultado el 13 de noviembre de 2023]

Brotos de COVID-19 en centros residenciales de mayores durante los periodos de predominancia de variante Delta y Ómicron en España

COVID-19 outbreaks in long term care facilities for elderly during periods of Delta and Omicron variants predominance in Spain

Dan Rodríguez Campelo¹  0009-0008-3922-0488

Rocío Amillategui Dos Santos²  0000-0002-4481-1302

Pilar Gallego-Berciano^{2,3}  0000-0003-2793-4551

Grupo de trabajo de brotes COVID-19 en residencias de mayores⁴

¹Médico residente de Medicina Preventiva y Salud Pública. Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid 28007, España.

²Departamento de Enfermedades Transmisibles. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Madrid 28029, España.

³CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Madrid 28029, España.

⁴Grupo de trabajo de brotes COVID-19 en residencias de mayores.

Correspondencia

Pilar Gallego-Berciano
pgallego@isciii.es

Contribuciones de autoría

Dan Rodríguez Campelo, Rocío Amillategui Dos Santos y Pilar Gallego-Berciano: concepción y el diseño del estudio, análisis e interpretación de los datos del trabajo, redacción del texto, revisiones y aprobación de la versión final.

Grupo de trabajo de brotes COVID-19 en residencias de mayores: adquisición e interpretación de los datos, revisión crítica del trabajo, aprobación de la versión final.

Agradecimientos

A todos los profesionales de Salud Pública de las Comunidades autónomas y a los profesionales de las residencias de mayores por la gran labor realizada en el estudio de los brotes de COVID-19

Financiación

Este trabajo no ha recibido financiación externa.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

Cita sugerida

Rodríguez Campelo D, Amillategui Dos Santos R, Gallego-Berciano P; Grupo de trabajo de brotes COVID-19 en residencias de mayores. Brotes de COVID-19 en centros residenciales de mayores durante los periodos de predominancia de variante Delta y Ómicron en España. *Boletín Epidemiológico Semanal*. 2023;31(4):274-288. doi: 10.4321/s2173-92772023000400007

Grupo de trabajo de brotes COVID-19 en residencias de mayores

Andalucía: María Auxiliadora Vergara Díaz, Isabel Vázquez Rincón, Nicola Lorusso. Servicio de Vigilancia y Salud Laboral. Dirección General de Salud Pública y Ordenación Farmacéutica. Consejería de Salud y Consumo. Junta de Andalucía.

Asturias: Ana Fernández Ibáñez, Mario Margollés Martins. Vigilancia Epidemiológica. Dirección General de Salud Pública y Atención a la Salud Mental. Consejería de salud. Principado de Asturias.

Canarias: Araceli Alemán Herrera, Eduardo García-Ramos Alonso, José Marrero León. Unidad de Vigilancia Epidemiológica. Dirección General de Salud Pública. Servicio Canario de Salud.

Castilla La Mancha: Remedios Rodolfo Saavedra, Angélica Gómez Martínez, Estrella Rojas Rodríguez, Ana Isabel Marcos Navarro, Laura Serrano Martín, María José Ruiz Pérez, Elena Román Marcos. Servicio de Epidemiología de Castilla La Mancha.

Castilla y León: María del Henar Marcos Rodríguez, María del Carmen Pacheco Martínez. Servicio de Epidemiología. Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad. Castilla y León.

Comunidad Valenciana: Rosa María Carbó Malonda, Salvador Adam Borrás, Concepción Giménez Sánchez. Servicio de Vigilancia y Control Epidemiológico. Subdirección General de Epidemiología. Dirección General de Salud Pública de la Comunidad Valenciana.

Galicia: Isabel Losada Castillo. Servizo de epidemioloxía. Dirección Xeral de Saúde Pública; M^o Carmen Marrero Flores y Ana M^o Abades Martínez. Servizo de alertas epidemiolóxicas. Territorial da Consellería de Sanidade en Lugo; Elena López-González y M. del Pilar Sánchez Castro Servizo de alertas epidemiolóxicas. Territorial da Consellería de Sanidade en Pontevedra; Ana Isabel González Villar y Miriam Rebeca Martínez Soto. Servizo de alertas epidemiolóxicas. Territorial da Consellería de Sanidade en Ourense; Lucía Villaverde Veiras. Servizo de alertas epidemiolóxicas. Territorial da Consellería de Sanidade en A Coruña. María del Carmen García Bañobre y Rocio Lavandeira Gorgoso. Servizo de alertas epidemiolóxicas. Territorial da Consellería de Sanidade en A Coruña

La Rioja: Ana Carmen Ibáñez Pérez, Eva M^o Martínez Ochoa. Servicio de Epidemiología y Prevención Sanitaria. Dirección General de Salud Pública, Consumo y Cuidados.

Madrid: M^o José Torrijano Castillo, Soraya Bustamante González, María Elena Rodríguez Baena, Zonmy Tuya Bengochea, Mercedes Belén Rumayor Zarzuelo, Nelva María Mata Pariente, Ángel Miguel Benito, María del Carmen Sanz Ortiz, Susana Jiménez Bueno, Almudena Revuelta Álvarez, María José Domínguez Rodríguez, Manuel José Velasco Rodríguez, Andrés Aragón Peña, Ana María Pérez Meixeira, Raquel Martín Gómez, Jesús Sánchez Díaz, Elisa Gil Montalbán. Área de Vigilancia y Control de Enfermedades Transmisibles. Subdirección General de Vigilancia en Salud Pública. Dirección General de Salud Pública.

Lucía García San Miguel Rodríguez-Alarcón. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES). Ministerio de Sanidad. Madrid. España.

María José Sierra Moros. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES). Ministerio de Sanidad. Madrid. España. Consorcio de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC), Instituto de Salud Carlos III. Madrid. España.

Resumen

Introducción: Durante toda la pandemia de COVID-19 se han notificado numerosos brotes de SARS-CoV-2 en centros residenciales de mayores a nivel mundial, incluso tras conseguirse altas coberturas vacunales, especialmente con la llegada de la variante Ómicron.

El objetivo de este estudio es caracterizar aquellos brotes notificados voluntariamente durante los períodos de predominio circulante de las variantes Delta y Ómicron en España y comparar tasas de infección, hospitalización y fallecimiento en residentes y trabajadores entre ambos periodos.

Método: La información ha sido recogida siguiendo el protocolo desarrollado por el Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades (ECDC). Se ha realizado un análisis descriptivo de brotes notificados de junio-2021 a agosto-2022. Se han calculado tasas de ataque (TA) y porcentaje de hospitalización y fallecimientos por periodo Delta u Ómicron para residentes y trabajadores.

Resultados: Se han estudiado 405 brotes que afectaron a 6.389 residentes y 1.859 trabajadores. 98,5% de los casos en residentes y 96% en trabajadores tenían la pauta vacunal primaria completa. La tasa de ataque (TA) en residentes y en trabajadores fue superior durante el período Ómicron (25,1% vs 15,5% y 10,8% vs 5,9%, respectivamente). El porcentaje de casos graves (hospitalizados y exitus) fue menor en el periodo Ómicron (en residentes y trabajadores).

Conclusiones: El periodo Ómicron se caracteriza por una alta transmisibilidad con brotes con mayores TA que el periodo Delta, pero menor gravedad (hospitalizaciones y exitus), tanto para residentes como para trabajadores.

Palabras clave: COVID-19; Centros residenciales de mayores; Brotes; Vigilancia; Ómicron; Delta.

Abstract

Introduction: Throughout the COVID-19 pandemic, several outbreaks of SARS-CoV-2 in long-term care facilities (LTCF) for elderly have been reported worldwide, even after high vaccination coverage, especially with the arrival of SARS-CoV-2 Omicron variant.

The aim of this study is to characterize those outbreaks reported voluntarily during the Delta and Omicron periods in Spain and to compare attack rates, hospitalised cases and deaths in residents and staff members between both periods.

Method: The information has been collected following the protocol developed by the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). A descriptive analysis of outbreaks reported from June-2021 to August-2022 has been performed. Attack rates (AT) and percentage of hospitalised cases and deaths by Delta or Omicron period have been calculated for residents and staff members.

Results: 405 outbreaks with 6.389 cases among residents and 1.859 cases among staff have been studied. 98,5% of resident cases and 96% of staff cases were fully vaccinated (primary series of vaccination completed). Attack rates (AT) in residents and staff members was higher during the Omicron period (25.1% vs 15.5% and 10.8% vs 5.9%, respectively). The percentage of severe cases (hospitalised cases and deaths) was lower in the Omicron period (in residents and staff members).

Conclusions: Omicron period is characterized by high transmissibility with outbreaks with higher AT than Delta period, but lower severity (hospitalised cases and deaths), both for residents and staff members.

Keywords: COVID-19; Elderly long term care facilities; Nursing homes; Outbreaks; Surveillance; Omicron; Delta.

INTRODUCCIÓN

La pandemia de COVID-19 ha tenido un gran impacto negativo especialmente en las personas mayores institucionalizadas en centros residenciales. Estos centros presentan un alto riesgo de transmisión de SARS-CoV-2 y otros patógenos respiratorios entre residentes y personal trabajador. Los residentes presentan además un mayor riesgo de sufrir enfermedad grave y complicaciones asociadas por su vulnerabilidad y fragilidad^(1,2,3).

Desde el inicio de la pandemia se han notificado numerosos brotes de SARS-CoV-2 en residencias de mayores a nivel mundial, afectando a residentes y a trabajadores^(2,4,5). Por lo que, los programas de vacunación de COVID-19 priorizaron a las personas residentes en centros de mayores como uno de los principales grupos objetivo para la vacunación^(6,7).

España comenzó la vacunación a las personas mayores institucionalizadas en residencias el 27 de diciembre de 2020. En abril de 2021 ya se había vacunado al 99% de residentes con una dosis y al 93% con la pauta completa de dos dosis y en junio de 2021 el 100% de la población mayor o igual a 80 años estaba vacunada con la pauta primaria completa⁽⁸⁾. En septiembre de 2021 comenzaron a administrarse las primeras dosis de recuerdo en esta población⁽⁹⁾ y para diciembre del 2021 el 87% de la población mayor de 70 años en España tenía puesta una dosis de recuerdo⁽¹⁰⁾.

El impacto de la vacunación en COVID-19 se evidenció en España y en toda Europa desde mediados de marzo de 2021 con una disminución de la letalidad y de las tasas de notificación en personas mayores de 85 años y en concreto en mayores institucionalizados^(11,12,13). Sin embargo, durante 2021 continuaron produciéndose brotes en estos centros, coincidiendo con niveles altos de transmisión comunitaria, vacunación incompleta de los residentes y sobre todo de los trabajadores de estos centros, pérdida de inmunidad con el tiempo desde la vacunación, así como la aparición de nuevas variantes del SARS-CoV-2 significativamente más transmisibles, como fue en ese momento la B.1.617.2 (Delta)⁽⁵⁾. La variante Delta fue predominante hasta diciembre de 2021, a partir de ahí fue siendo desplazada por la variante Ómicron, más transmisible que la variante Alfa (previa a la Delta) y con ligera disminución de la efectividad de la vacuna⁽¹⁴⁾. Y ha sido con la aparición de la variante Ómicron (B.1.1.529) cuando se han dado las tasas más altas de incidencia de COVID-19 a nivel mundial, incluso en países como España con altas coberturas vacunales⁽¹⁵⁾. En los centros residenciales de mayores en España estas tasas llegaron a triplicar las observadas durante el periodo de predominio de la variante Delta⁽¹⁶⁾.

En este artículo presentamos el estudio de brotes producidos entre julio del 2021 y agosto del 2022 y notificados de forma voluntaria por los servicios de Epidemiología de las Comunidades Autónomas (CCAA) al Centro Nacional de Epidemiología (CNE) del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). Con este estudio no se ha pretendido captar todos los brotes producidos sino aquellos estudiados y notificados de forma voluntaria por algunas CCAA. No se pretende, por lo tanto, generar estadísticas comparativas entre centros o CCAA u obtener una muestra representativa nacional.

La gravedad de la COVID-19 ha ido variando a lo largo de la evolución de la pandemia, por la diferente virulencia de las variantes circulantes predominantes del virus, así como por el aumento de inmunidad de la población general, bien por la vacunación o por haber pasado la enfermedad. Durante el periodo de notificación de los brotes, las 2 variables circulantes predominantes en España fueron la Delta y Ómicron.

Por esto, el objetivo de este trabajo es, además de caracterizar todos los brotes notificados de residencias de ancianos durante el periodo de julio de 2021 a agosto de 2022, comparar las tasas de infección, hospitalización por todas las causas y muerte por todas las causas en residentes y trabajadores entre los brotes notificados durante el periodo de predominio circulante de la variante Delta y los notificados durante el periodo de predominio circulante de la variante Ómicron.

MÉTODOS

La información ha sido recogida siguiendo el protocolo desarrollado por el Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades (ECDC). Este protocolo proporciona la estructura estandarizada para la recogida de información detallada sobre los brotes de COVID-19 en centros residencia-

les con el objetivo principal de estudiar la gravedad de las infecciones por SARS-CoV-2 en residentes y trabajadores de centros residenciales que tienen programas de vacunación completos ⁽¹⁷⁾. En España, el estudio se ha centrado en los centros de atención residencial de mayores.

Los datos sobre los brotes de COVID-19 en residencias de mayores fueron notificados al CNE de forma voluntaria e incluyeron las siguientes variables: tamaño de residencia, CCAA que notifica, fecha de inicio del brote, fecha final de la campaña de vacunación primaria completa en el centro, fecha de la primera dosis de recuerdo, tipo de vacuna administrada, estrategia de cribado llevada a cabo en el centro, resultados de secuenciación del SARS-CoV-2, caso índice del brote y número de residentes y trabajadores del centro por estado de vacunación.

En este estudio no se han recogido categorías de personal laboral, es decir, se ha incluido como trabajador a todo el personal que esté trabajando en el momento de ocurrencia del brote, sanitario o no sanitario, sin diferenciar por tipo de profesión.

Los datos sobre los casos de COVID-19 podrían notificarse como datos agregados por estado de vacunación, incluido el número de casos asintomáticos y sintomáticos, casos hospitalizados y muertes, o como datos individualizados aportando además datos demográficos como edad y sexo.

El protocolo europeo definió brote de COVID-19 a la aparición de más de un caso confirmado de COVID-19 entre los residentes del centro, dentro de un periodo de dos semanas. Sin embargo, si la definición del país fuera diferente, aconsejaban utilizar la definición nacional. De este modo, de acuerdo con la “Estrategia de detección precoz, vigilancia y control del COVID-19” del Ministerio de Sanidad vigente al inicio del estudio, se ha considerado brote, a efectos de notificación e intervención, debido a la vulnerabilidad de los centros residenciales de mayores, a la detección de uno o más casos en estas instituciones siempre que haya al menos un residente afectado.

Cada observación es un brote y varios brotes han podido darse en la misma residencia.

Se han considerado dos periodos de estudio según la variante de SARS-CoV-2 circulante predominante en España: periodo Delta, desde semana 27 de 2021 (semana del 5 al 11 de julio) a semana 49-2021 incluida (semana del 6 al 12 de diciembre) y periodo Ómicron de semana 50-2021 (semana del 13 al 19 de diciembre) a semana 31-2022 (semana del 1 al 7 de agosto)⁽¹⁸⁾.

Dos brotes con fecha de inicio en semana 24 del 2021 en que la variante circulante predominante era la Alpha, aunque ya en descenso, se han analizado dentro del periodo Delta. No se notificaron brotes con fecha de inicio en semana 25 o 26 de 2021. Ocho brotes con fecha de inicio en semana 50, periodo de transición de predominancia de variante Delta a Ómicron, se han incluido en periodo Ómicron, ya que la variante registrada en los brotes que aportaron esta información fue Ómicron.

Análisis estadístico

Se ha realizado un análisis descriptivo de los brotes notificados en todo el periodo del estudio desde junio 2021 a agosto del 2022, de acuerdo con las variables anteriormente mencionadas. Para las variables categóricas, se utilizó la frecuencia y el valor absoluto, para las variables cuantitativas se utilizaron la media y la desviación estándar.

La unidad del estudio fueron los brotes, aunque se dispuso de información individual en un subgrupo de brotes.

Para los brotes notificados con datos individuales de residentes se ha calculado para los grupos estudiados la distribución por sexo y la media de edad con su desviación estándar (DE) ya que sigue una distribución normal. Se ha aplicado la prueba t de Student con un nivel de significación del 5% para detectar posibles diferencias en la edad media por sexo y por periodo de circulación de variante de SARS-CoV-2 predominante.

Se han calculado tasas de ataque (TA) y porcentaje de hospitalización y fallecimientos por CCAA y por periodo basado en la fecha de inicio del brote para los residentes y para los trabajadores. Además, se muestra la TA mediana con sus rangos intercuartílicos (RIC) por la dispersión de los datos.

Para la comparación de proporciones entre los dos periodos se ha empleado la prueba Z para proporciones con un nivel de significación del 5%.

Los datos se procesaron y analizaron utilizando el software Stata versión 17 (*StataCorp. 2021. Stata Statistical Software: Release 17. College Station, TX: StataCorp LLC*).

RESULTADOS

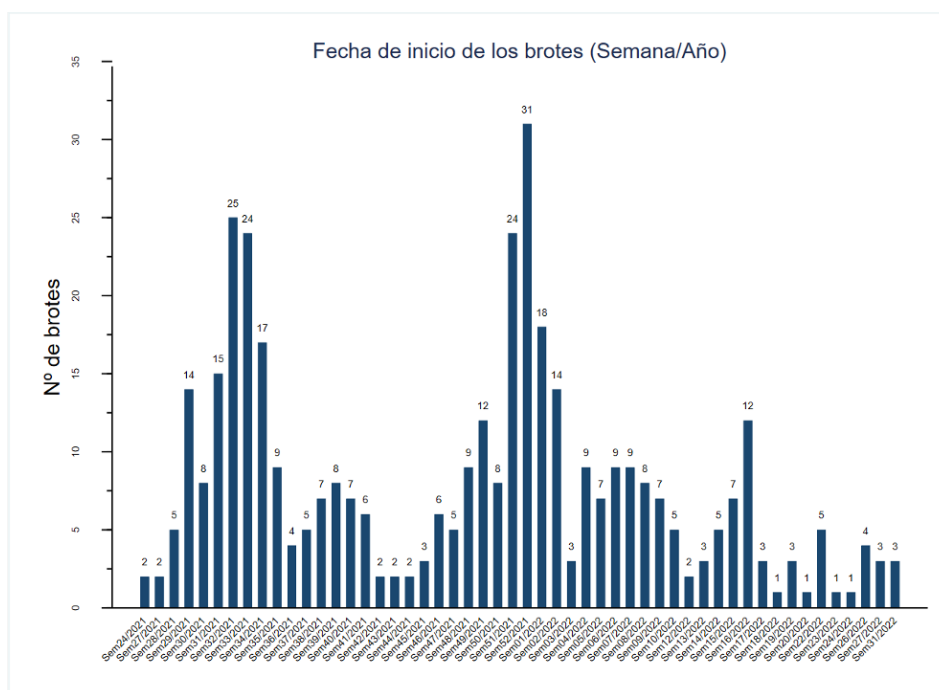
Se han estudiado 405 brotes de COVID-19 en residencias de mayores con fecha de inicio entre junio del 2021 a agosto del 2022, notificados por nueve CCAA (Tabla 1).

Tabla 1. Distribución de los brotes notificados y estudiados por CCAA.

CCAA	Nº de brotes	%
Andalucía	177	43,6
Asturias	68	16,8
Canarias	2	0,5
Castilla La Mancha	14	3,5
Castilla y León	26	6,4
Com. Valenciana	32	7,9
Galicia	62	15,3
Madrid	21	5,2
La Rioja	3	0,8
TOTAL	405	100

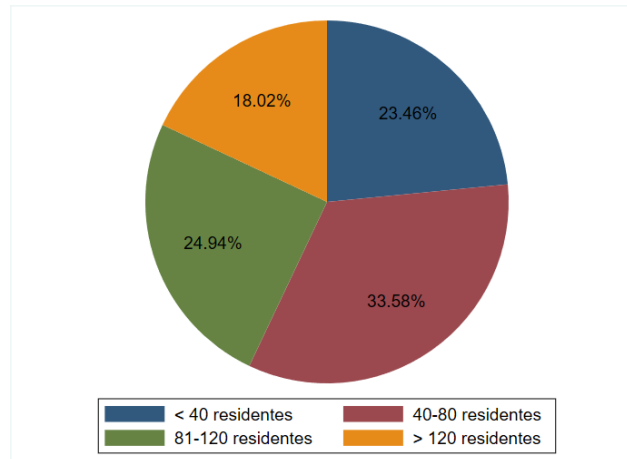
En la Figura 1 se muestra la distribución semanal de los brotes notificados por fecha de inicio. Se pueden observar 2 picos en torno a las semanas 31-34 (agosto) del 2021, donde se dan el 20 % de todos los brotes notificados y entre las semanas 51-52 (diciembre) del 2021 y semana 1 del 2022 (18% de todos los brotes).

Figura 1. Distribución temporal de los brotes de COVID-19 en residencias de mayores en España por fecha de inicio (junio 2021 a agosto 2022).



El 34% (136) de los brotes notificados se han dado en residencias que tienen entre 40-80 residentes institucionalizados a fecha de notificación del brote, 25% (101) entre 81-120 residentes, 23% (95) menos de 40 residentes y 18% (73) en residencias de más de 120 residentes (Figura 2).

Figura 2. Distribución de los brotes de COVID-19 (junio 2021 a agosto 2022) por tamaño de las residencias de mayores (nº de residentes).

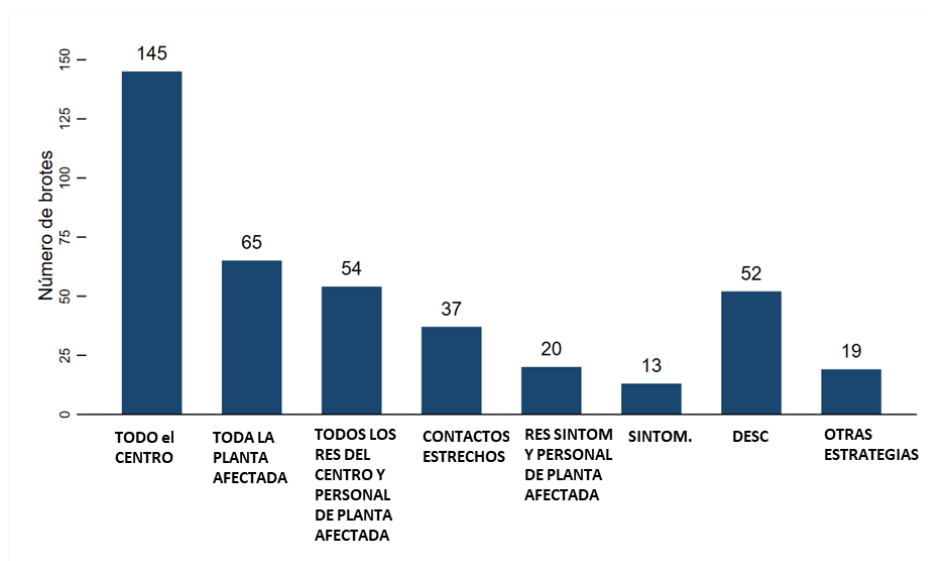


En 56% de los brotes (225) el caso índice fue un residente y en 223 (99%) de estos brotes se trataba de un residente completamente vacunado. De los 178 brotes (44%) en los que el caso índice fue un trabajador, en el 95% (170 brotes) estaba completamente vacunado.

De los 405 brotes, 303 cumplían la definición de brote del ECDC (más de 1 caso entre residentes). Y 102 brotes cumplían la definición nacional, que considera brote a 1 sólo caso en un residente; 56 de estos brotes estaban formados por un solo caso (residente vacunado completamente en el 96%).

En cuanto a la estrategia de cribado realizada en los centros con brotes, en el 36% de los brotes (145) se realizó un cribado universal a todos los residentes y a todos los trabajadores de la residencia, en 16% (65) se centró el cribado en los residentes y trabajadores sólo de la planta afectada, en 13% (54) se hizo cribado a todos los residentes de la residencia y en los trabajadores se centró en la planta afectada. En el resto de los brotes hubo otro tipo de estrategia de cribado global (Ver figura 3).

Figura 3. Estrategia de cribado global (a residentes y trabajadores).



Se han notificado un total de 506 muestras secuenciadas. En el primer periodo, que hemos denominado Delta, se han notificado 259 muestras en 57 brotes diferentes y 247 en el segundo periodo (Ómicron) en 47 brotes. En ambos periodos del estudio la variante más secuenciada fue la predominante circulante en España para los periodos definidos.

De los 32.330 residentes estudiados en los 405 brotes (caso y no casos), el 98% (31.728 residentes) tenían la pauta vacunal primaria completa y de estos el 57% (18.062) tenían al menos una dosis de recuerdo (el 94% de los residentes en el periodo Ómicron). El 98,5% de los casos COVID-19 confirmado entre residentes (6.389 residentes de 6.486 casos) tenían la pauta vacunal primaria completa y de estos, 65% (4.166 de los 6.389 casos con pauta primaria completa) tenían al menos una dosis de recuerdo (96% en el periodo Ómicron).

Entre los trabajadores, del total de 22.332, el 97% (21.633) estaban vacunados con pauta primaria completa y de estos, 46% (10.046) tenían una dosis de recuerdo (84% en periodo Ómicron). De los 1.859 trabajadores con COVID-19 confirmado, 1.785 tenían la pauta vacunal primaria completa (96%) y de estos, 56% (1.035) tenían puesta una dosis de recuerdo (78% en periodo Ómicron). Ver tabla 2.

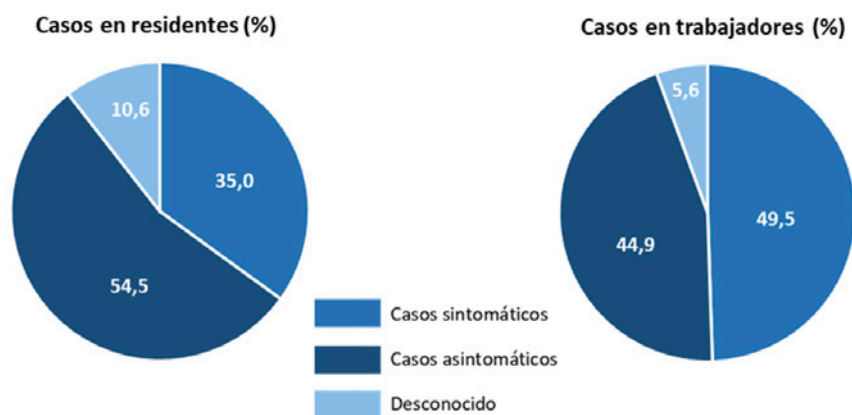
Tabla 2. Estado vacunal de residentes y trabajadores

Estado vacunal	Residentes		Trabajadores	
	Total residentes	Casos	Total trabajadores	Casos
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Pauta vacunal primaria completa*	31.728 (98,1)	6.389 (98,5%)	21.633 (96,9)	1.785 (96,0)
Al menos 1 dosis de recuerdo (n:31.728)	18.062 (56,9)	4.166 (65,2)	10.046 (46,4)	1.035 (56,0)
Vacunación parcial	80 (0,3)	21 (0,3)	88 (0,4%)	38 (2,0)
No vacunados	228 (0,7)	73 (1,1)	304 (1,4)	36 (1,9)
Desconocido	294 (0,9)	3 (0,1)	311 (1,4)	0
Total	32.330	6.486	22.332	1.859

*Pauta vacunal primaria completa con o sin dosis de recuerdo

La mayor parte de los residentes con COVID-19 fueron asintomáticos (55%), en cambio los trabajadores fueron más frecuentemente sintomáticos (50%), aunque en porcentaje muy similar a los asintomáticos (45%) (figura 4). No hubo diferencias importantes entre periodos Delta y Ómicron, los residentes fueron más frecuentemente asintomáticos en ambos periodos (52% y 56% respectivamente) y los trabajadores más frecuentemente sintomáticos (51% y 49% respectivamente).

Figura 4. Casos sintomáticos/asintomáticos (en residentes y trabajadores).



De los 405 brotes notificados, en 303 brotes se aportan datos individualizados de los casos de COVID-19 confirmados. Del total de 4.600 casos en residentes el 64% eran mujeres y el 36% hombres. En el periodo Ómicron los casos mujeres fueron el 68% y en el periodo Delta, 61% siendo estas diferencias por periodos estadísticamente significativas (nivel de significación del 5%). No hubo diferencias significativas en la edad media de los casos en residentes: 84,3 años (DE:9,2) en periodo Delta y 84,5 (DE:8,9) en periodo Ómicron ($p=0,527$).

No se aprecian diferencias significativas en la media de edad de los residentes de cada sexo con los residentes del mismo sexo en los dos periodos (tabla 2A), pero sí en la media de edad entre hombres y mujeres, tanto en el periodo Delta como en Ómicron, como sin tener en cuenta el periodo (tabla 2B).

En los trabajadores, el 86% de los casos eran mujeres. Los casos en personal trabajador femenino fueron más frecuentes en el periodo Ómicron (90% vs 81% en periodo Delta; $p<0,001$). No hubo diferencias significativamente estadísticas en la edad media de los casos en trabajadores: 41,8 años (DE:12,5) en periodo Delta y 40 (DE:22,9) en periodo Ómicron ($p=0,007$). Tampoco se aprecian diferencias significativas en la media de edad de los trabajadores de cada sexo con los trabajadores del mismo sexo en los dos periodos (tabla 3A), ni en la media de edad entre hombres y mujeres, tanto en el periodo Delta como en Ómicron, como sin tener en cuenta el periodo (tabla 3B).

En la tabla 4 podemos ver las tasas de ataque (TA) y porcentaje de casos graves (hospitalizados y exitus) en los residentes, global y por periodos. La TA fue significativamente mayor en el periodo Ómicron (25,1% vs 15,5%; $p<0,001$). De las 5 CCAA que aportaron datos en los dos periodos (Andalucía, Asturias, Com. Valenciana, Galicia y Madrid) encontramos diferencias significativas ($\alpha=0,05$) en Andalucía y Com. Valenciana con TA mayores en el periodo Ómicron. En Galicia observamos TA mayores en el periodo Delta, pero debemos tener en cuenta que esta comunidad sólo notificó brotes al comienzo del segundo periodo. El porcentaje de casos graves, tanto de hospitalizados como de exitus fue mayor en el periodo Delta, a nivel global como en las CCAA, excepto en Galicia, aunque en esta CA las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

En los trabajadores (tabla 5), al igual que en los residentes, encontramos TA superiores en el periodo Ómicron tanto a nivel global como en las CCAA (diferencias sólo significativas en Andalucía y Com. Valenciana). El porcentaje de casos hospitalizados entre los trabajadores fue muy bajo en ambos periodos, pero especialmente en el periodo Ómicron (2,4% vs 0,1%; $p<0,001$). Lo mismo ocurre con los fallecimientos (0,5% vs 0,3%; $p=0,465$).

Tabla 3A. Comparación edad entre periodos para cada sexo

	Periodo Delta	Periodo Ómicron	
EDAD (años)	Media (DE)	Media (DE)	p-valor*
RESIDENTES			
Mujeres	86,1 (8,2)	85,7 (8,1)	0,106
Hombres	81,5 (10,0)	82,1 (9,9)	0,243
TRABAJADORES			
Mujeres	42,1 (12,3)	40,0 (11,8)	0,545
Hombres	40,7 (13,3)	39,4 (12,8)	0,006

* Prueba t de Student para muestras independientes.

Tabla 3B. Comparación edad entre sexos para cada periodo

	Periodo Delta		Periodo Ómicron		Total periodo	
EDAD (años)	Media (DE)		Media (DE)	p-valor*	Media (DE)	p-valor*
RESIDENTES						
Mujeres	86,1 (8,2)	<0,001	85,7 (8,1)	<0,001	85,9 (8,1)	<0,001
Hombres	81,5 (10,0)		82,1 (9,9)		81,8 (10)	
TRABAJADORES						
Mujeres	42,1 (12,3)	0,295	40,0 (11,8)	0,710	40,9 (12,1)	0,481
Hombres	40,7 (13,3)		39,4 (12,8)		40,2 (13,0)	

* Prueba t de Student para muestras independientes.

Tabla 4. Tasas de ataque, hospitalización y fallecimientos de RESIDENTES en brotes de COVID-19 de centros residenciales de mayores (julio del 2021 a agosto del 2022) por periodo de predominancia de la variante y por CCAA.

CCAA	Nº de brotes		Nº de residentes		Nº de casos COVID-19		TA acumulada %		TA mediana (%) (RIC)		Casos hospitalizados (%)		p-valor ⁽²⁾		% Casos exitus		p-valor ⁽²⁾
	1º	2º	1º	2º	1º	2º	1º	2º	1º	2º	1º	2º	1º	2º	1º	2º	
Periodo ⁽¹⁾	1º	2º	1º	2º	1º	2º	1º	2º	1º	2º	1º	2º	1º	2º	1º	2º	
Andalucía	56	121	4.611	8.000	740	2.498	16,1	31,2	5,2 (1,8-28,8)	31,8 (10,8-60)	135 (18,2)	126 (5,0)	<0,001	<0,001	83 (11,2)	66 (2,6)	<0,001
Asturias	27	41	1.923	3.338	268	460	13,9	13,8	9,1 (1,5-33,3)	8,4 (2,7-27,3)	89 (33,2)	65 (14,13)	<0,001	<0,001	26 (9,7)	20 (4,3)	0,004
Canarias	2	-	188	-	70	-	37,2	-	37,47 (34,9-40)	-	24 (34,2)	-	-	-	8 (11,4)	-	-
Castilla La Mancha	14	-	1.151	-	308	-	26,8	-	32,9 (13,4-88,4)	-	79 (25,6)	-	-	-	41 (13,3)	-	-
Castilla y León	26	-	1.698	-	361	-	21,3	-	23 (4,7-33,3)	-	108 (29,9)	-	-	-	38 (10,5)	-	-
Com. Valenciana	24	8	2.460	723	195	418	7,9	57,8	1,1 (0,9-4,3)	69,8 (35,5-78)	37 (19)	21 (5,0)	<0,001	<0,001	10 (5,1)	5 (1,2)	0,036
Galicia*	42	20	3.913	1.444	423	68	10,8	4,7	4,7 (1,2-15,2)	3,8 (1,3-12,5)	69 (16,3)	12 (17,6)	0,7885	0,7885	43 (10,2)	7 (10,3)	0,979
Madrid	5	16	618	1.839	119	407	19,3	22,1	16,2 (8,9-30)	12,9 (6,3-30,9)	39 (32,7)	30 (7,3)	<0,001	<0,001	9 (7,6)	6 (1,5)	<0,001
La Rioja	3	-	424	-	151	-	35,6	-	52,7 (7,6-79,8)	-	48 (31,7)	-	-	-	27 (17,9)	-	-
Total (España)	199	206	16.986	15.344	2.635	3.851	15,5	25,1	6,7 (1,5-30)	21,1 (5-49,3)	628 (23,8)	254 (6,6)	<0,001	<0,001	285 (10,8)	104 (2,7)	<0,001
TOTAL (ambos periodos)	405	32.330	6.486	20.06					12,3 (2,5-42)		882 (13,6)				389 (6)		

(1) Periodo 1º: periodo de tiempo con variante circulante predominante Delta (periodo Delta). Periodo 2º: periodo de tiempo con variante circulante predominante Ómicron (periodo Ómicron).

(2) Test de comparación de proporciones entre periodos.

*Galicia no notificó brotes durante todo el segundo periodo.

Tabla 5. Tasas de ataque, hospitalización y fallecimientos de TRABAJADORES en brotes de COVID-19 de centros residenciales de mayores (julio del 2021 a agosto del 2022) por periodo de predominancia de la variante y por CCAA.

CCAA	Nº de brotes		Nº de trabajadores		Nº de casos COVID-19		TA acumulada %		TA mediana (%) (RIC)		Casos hospitalizados (%)		p-valor ⁽²⁾	%Casos exitus		p-valor ⁽²⁾
	1º	2º	1º	2º	1º	2º	1º	2º	1º	2º	1º	2º		1º	2º	
Andalucía	56	121	3.206	6.127	225	830	7,0	13,6	5,2 (1,8-28,8)	31,8 (10,8-60)	2 (0,9)	1 (0,1)	0,052	1 (0,4)	2 (0,2)	0,616
Asturias	27	41	1.425	2.613	102	180	7,2	6,9	9,1 (1,5-33,3)	8,4 (2,7-27,3)	2 (1,9)	0	0,064	0	1 (0,6)	0,453
Canarias	2	-	103	-	11	-	10,7	-	37,47 (34,9-40)	-	0	-	-	0	-	-
Castilla La Mancha	14	-	764	-	60	-	7,9	-	32,9 (13,4-88,4)	-	1 (1,6)	-	-	0	-	-
Castilla y León	26	-	1.043	-	84	-	8,1	-	23 (4,7-33,3)	-	3 (3,5)	-	-	0	-	-
Com. Valenciana	24	8	1.633	492	35	89	2,1	18,1	1,1 (0,9-4,3)	69,8 (35,5-78)	0	0	-	0	0	-
Galicia*	42	20	2.359	702	100	39	4,2	5,6	4,7 (1,2-15,2)	3,8 (1,3-12,5)	3 (3)	0	0,274	2 (2)	0	0,373
Madrid	5	16	343	1.216	12	61	3,5	5,0	16,2 (8,9-30)	12,9 (6,3-30,9)	2 (16,6)	0	0,001	0	0	-
La Rioja	3	-	306	-	31	-	10,1	-	52,7 (7,6-79,8)	-	3 (9,7)	1 (0,1)	-	0	-	-
Total (España)	199	206	11.182	11.150	660	1.199	5,9	10,8	6,7 (1,5-30)	21,1 (5-49,3)	16 (2,4)	1 (0,1)	<0,001	3 (0,5)	3 (0,3)	0,465
TOTAL (ambos periodos)	405		22.332		1.859		8,3		12,3 (2,5-42)		17 (0,9)			6 (0,32)		

(1) Periodo 1º: periodo de tiempo con variante circulante predominante Delta (periodo Delta). Periodo 2º: periodo de tiempo con variante circulante predominante Ómicron (periodo Ómicron).

(2) Test de comparación de proporciones entre periodos.

*Galicia no notificó brotes durante todo el segundo periodo.

DISCUSIÓN

Nuestro estudio muestra una caracterización de los brotes de COVID-19 en una población altamente castigada por la pandemia como han sido las personas mayores institucionalizados y el personal laboral de estas residencias de mayores. Con este estudio queremos caracterizar los brotes notificados ocurridos en las residencias de ancianos y comparar la gravedad entre los brotes ocurridos durante el periodo de predominio de variante Delta circulante y el de Ómicron,

Entre junio de 2021 y agosto de 2022 hemos estudiado 405 brotes notificados por 9 CCAA y se registraron en total 8.345 casos confirmados de COVID-19 (el 78% en residentes). Podemos ver como a pesar de la alta cobertura de vacunación entre los residentes (95% tenían la pauta vacunal primaria completa y el 94% de los residentes en el periodo Ómicron tenían una dosis de recuerdo) y entre los trabajadores de las residencias de mayores (97% con pauta vacunal primaria completa y el 78% de los del periodo Ómicron tenían una dosis de recuerdo) siguió habiendo riesgo de brotes de COVID-19 en estos centros, como podemos ver también en otros estudios^(4,19,20). En 393 brotes el caso índice (residente o trabajador) estaba completamente vacunado.

Hemos definido dos periodos de estudio según la variante de SARS-CoV-2 circulante predominante en España: periodo Delta, desde semana 27 de 2021 a semana 49-2021 incluida y periodo Ómicron de semana 50-2021 a semana 31-2022. De los 405 brotes, 199 comenzaron en el periodo Delta y 206 en el periodo Ómicron. El número de brotes notificados para cada periodo en este estudio no es indicativo de los picos pandémicos, ya que es una notificación voluntaria de brotes estudiados con el objetivo de su caracterización y no de todos los brotes acontecidos. Con este estudio no se ha pretendido captar todos los brotes producidos sino aquellos estudiados y notificados de forma voluntaria por algunas CCAA. Por lo tanto, no podemos generar estadísticas comparativas entre centros o CCAA. Algunas comunidades han aportado un gran número de brotes estudiados. Andalucía, por ejemplo, ha aportado el 44% de los brotes. En el caso de Andalucía durante la pandemia de COVID-19 se desarrolló un circuito de detección y actuación temprana ante casos y brotes de COVID-19 en las residencias de mayores y/o personas con discapacidad entre la Enfermería Gestora de Casos de Residencias, Epidemiología de Atención Primaria y las propias residencias, que permitió asegurar el circuito de declaración de este tipo de eventos e identificar un gran número de brotes.

Las tasas más altas de incidencia de COVID-19 vinieron con la variante ómicron a nivel mundial. En las residencias de mayores de España, aún con muy altas tasas de vacunación, se triplicaron los brotes activos respecto al periodo anterior de predominio de la variante Delta⁽¹⁶⁾, al igual que ocurrió en otros países⁽¹⁹⁻²¹⁾, reflejando las altas tasas comunitarias, la alta transmisibilidad de la variante Ómicron y la efectividad reducida a las vacunas comparado con otras variantes^(22,23). Varea-Jiménez et al en un estudio realizado en España⁽²⁴⁾, observaron que la efectividad vacunal para la variante Ómicron fue la mitad que para la variante Delta.

Nuestros datos refuerzan lo observado en otros estudios, que los brotes notificados en el periodo Ómicron tanto en población general⁽²⁴⁻²⁶⁾ como en residencias de mayores^(19,20) fueron brotes más grandes con mayores tasas de ataque que los del periodo Delta, pero con menores porcentajes de casos graves, tanto de hospitalizados como de fallecimientos, tanto para residentes como para los trabajadores de los centros.

Una de las limitaciones de este estudio es que al no tener como objetivo captar todos los brotes ocurridos sino caracterizar algunos brotes notificados de forma voluntaria, se ha podido incurrir en la selección de aquellos brotes de mayor tamaño o mejor estudiados. Además, algunas CA, como fue el caso de Galicia no notificaron brotes de forma continua durante todo el segundo periodo estudiado, lo que ha llevado a que los resultados no reflejen la realidad de esta CA que presenta TA superiores en el periodo Ómicron, como así se muestra el estudio llevado a cabo por Losada-Castillo I, et al⁽²⁷⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of COVID-19 in long-term care facilities in the EU/EEA, November 2021. Stockholm: ECDC; 2021.
2. Thompson DC, Barbu MG, Beiu C, Popa LG, Mihai MM, Berteanu M, Popescu MN. The Impact of COVID-19 Pandemic on Long-Term Care Facilities Worldwide: An Overview on International Issues. *Biomed Res Int.* 2020 Nov 4;2020:8870249. doi: 10.1155/2020/8870249. PMID: 33204723; PMCID: PMC7656236.
3. Monedero-Recuero I, Rodrigues Gonçalves I. COVID-19 en residencias geriátricas: oportunidades y controversias en la población más castigada por la pandemia. *Rev Enf Emerg* 2020;19(2):60-63
4. Suetens Carl, Kinross Pete, et al. Increasing risk of breakthrough COVID-19 in outbreaks with high attack rates in European longterm care facilities, July to October 2021. *Euro Surveill.* 2021;26(49):pii=2101070. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.49.2101070>
5. European Centre for Disease Prevention and Control. COVID-19 outbreaks in long-term care facilities in the EU/EEA in the context of current vaccination coverage, 26 July 2021. ECDC: Stockholm; 2021.
6. European Centre for Disease Prevention and Control. Overview of the implementation of COVID-19 vaccination strategies and vaccine deployment plans in the EU/EEA – 1 February 2021. ECDC: Stockholm; 2021.
7. Grupo de Trabajo Técnico de Vacunación COVID-19 de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Estrategia de Vacunación frente a COVID-19 en España. Consejo Interterritorial del SNS. Ministerio de Sanidad, 2 diciembre 2020. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/covid19/Actualizaciones_Estrategia_Vacunacion/docs/COVID-19_EstrategiaVacunacion.pdf.
8. Grupo de Trabajo de Efectividad Vacunación COVID-19. 2º informe. Análisis de la efectividad de la vacunación frente a COVID-19 en España. 13 de octubre de 2021.
9. Grupo de Trabajo Técnico de Vacunación COVID-19 de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Estrategia de Vacunación frente a COVID-19 en España. Consejo Interterritorial del SNS. Ministerio de Sanidad, 2 noviembre 2021. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/covid19/Actualizaciones_Estrategia_Vacunacion/docs/COVID-19_Actualizacion9_Modificada_EstrategiaVacunacion.pdf
10. Ministerio de Sanidad. Gestión Integral de la vacunación COVID-19. Informe de actividad: 27/12/2021. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Informe_GIV_comunicacion_20211227.pdf
11. European Centre for Disease Prevention and Control. Data collection on COVID-19 outbreaks with a completed vaccination programme: long-term care facilities. Version 2.1, 18 February 2022. Stockholm: ECDC; 2022.
12. Información semanal COVID-19 en centros residenciales. Disponible en: <https://imserso.es/el-imserso/mas-informacion/covid-19-servicios-sociales/informacion-semanal-covid-19-centros-residenciales>
13. Grupo de Trabajo de Efectividad Vacunación COVID-19. Análisis de la efectividad y el impacto de la vacunación frente a COVID-19 en residentes de centros de mayores en España. 1º informe. 25 de abril de 2021. Disponible en: https://www.mschs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/Efectividad_vac_unaCOVID-19.htm
14. Ministerio de sanidad. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Actualización de la situación epidemiológica de las variantes de SARS-CoV-2 en España. 7 de febrero de 2022. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/COVID19_Actualizacion_variantes_20220207.pdf
15. Monge S, Rojas-Benedicto A, Olmedo C, Mazagatos C, Sierra MJ, Limia A, Martín-Merino E, Larrauri A, Hernán MA, on behalf of IBERCovid. Effectiveness of mRNA vaccine boosters against infection with the SARS-CoV-2 Ómicron (B.1.1.529) variant in Spain: a nationwide cohort study. *Lancet Infect Dis* 2022. Published: June 02, 2022 DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00292-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00292-4)
16. Martínez Portillo A, García San Miguel Rodríguez-Alarcón L, Pérez de Vargas Bonilla E, Hinojosa Cervera MLL, Rojas-Benedicto A, Sastre García M y Gallego Berciano P. Vigilancia del COVID-19 en centros de larga estancia: el efecto de la pandemia en las residencias de mayores. *Boletín Epidemiológico Semanal.* ISCHIII. 2022;30 (5): 50-66
17. European Centre for Disease Prevention and Control. Data collection on COVID-19 outbreaks with a completed vaccination programme: long-term care facilities. Version 2.0, 3 September 2021. Stockholm: ECDC; 2021
18. Ministerio de Sanidad. Variantes de SARS-CoV-2. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/areas/alertasEmergenciasSanitarias/alertasActuales/nCov/variantesSARS-COV-2/home.htm>

19. Wilson WW, Keaton AA, et al. Outbreaks of SARS-CoV-2 Infections in Nursing Homes during Periods of Delta and Ómicron Predominance, United States, July 2021–March 2022. *Emerging Infectious Diseases*. 2023;29 (4): 761-770.
20. Krutikov M, Stirrup O, et al. Outcomes of SARS-CoV-2 Ómicron infection in residents of long-term care facilities in England (VIVALDI): a prospective, cohort study. *Lancet Healthy Longev* 2022; 3: e347–55.
21. Suwono B, Steffen A, et al. SARS-CoV-2 outbreaks in hospitals and long-term care facilities in Germany: a national observational study. *Lancet Reg Health Eur*. 2022;14:100303. doi: 10.1016/j.lanepe.2021.100303
22. Prasad N, Derado G, Nanduri SA, Reses HE, Dubendris H, Wong E, et al. Effectiveness of a COVID-19 additional primary or booster vaccine dose in preventing SARS-CoV-2 infection among nursing home residents during widespread circulation of the Ómicron variant—United States, February 14–March 27, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71:633–7
23. UK Health Security Agency. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England: Technical briefing 34. 14 January 2022.
24. Varea-Jiménez E, Aznar Cano E, Vega-Piris L et al., Comparative severity of COVID-19 cases caused by Alpha, Delta or Ómicron SARS-CoV-2 variants and its association with vaccination, *Enferm Infecc Microbiol Clin*.<https://doi.org/10.1016/j.eimc.2022.11.003>.
25. Menni C, Valdes AM, Polidori L, Antonelli M, Penamakuri S, Nogal A, et al. Symptom prevalence, duration, and risk of hospital admission in individuals infected with SARS-CoV-2 during periods of Ómicron and delta variant dominance: a prospective observational study from the ZOE COVID Study. *Lancet* 2022; 399: 1618–24. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00327-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00327-0)
26. Hyams C, Challen R, Marlow R, Nguyen J, Begier E, Southern J, et al. Severity of Ómicron (B.1.1.529) and Delta (B.1.617.2) SARS-CoV-2 infection among hospitalised adults: A prospective cohort study in Bristol, United Kingdom. *Lancet Reg Health Eur* . 2023;25:100556. doi: 10.1016/j.lanepe.2022.100556
27. Losada-Castillo I, Santiago-Pérez MI, Naveira-Barbeito G, Otero-Barros MT, Pérez-Martínez O, Zubizarreta-Alberdi R. Impacto de la pandemia de COVID-19 en términos de incidencia y letalidad en los centros residenciales de mayores de Galicia [Impact of COVID-19 pandemic in terms of incidence and lethality in nursing homes in Galicia (Spain)]. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2022 Sep-Oct;57(5):257-263. Spanish. doi: 10.1016/j.regg.2022.08.003. Epub 2022 Aug 24. PMID: 36089448; PMCID: PMC9399179.