



Comité  
Asesor de  
Vacunas

## MANUAL DE VACUNAS EN LÍNEA DE LA AEP

Publicado en *Comité Asesor de Vacunas de la AEP* (<https://vacunasaep.org>)

# 31. Neumococo

SECCIÓN IV. Vacunas de la A a la Z

Actualizado en marzo de 2018

## Capítulo 31 - Neumococo

1. [Puntos clave](#)
2. [Introducción](#)
3. [Epidemiología de la enfermedad](#)
4. [Tipos de vacunas, composición y presentación](#)
5. [Inmunogenicidad, eficacia y efectividad](#)
  - 5.1. [Vacuna neumocócica de polisacáridos puros: VNP23](#)
  - 5.2. [Vacunas neumocócicas conjugadas: VNC7, VNC10 Y VNC13](#)
6. [Vías de administración](#)
7. [Indicaciones y esquemas de vacunación](#)
  - 7.1. [Vacunación de niños sanos](#)
  - 7.2. [Vacunación de niños inmunodeprimidos o con enfermedades subyacentes](#)
  - 7.3. [Vacunación en niños prematuros](#)
8. [Efectos secundarios](#)
9. [Precauciones y contraindicaciones](#)
10. [Interacciones con otros medicamentos](#)
11. [Bibliografía](#)

## 12. [Enlaces de interés](#)

## 13. Tablas incluidas en el capítulo:

Tabla 31.1. [Vacunas antineumocócicas disponibles en España](#)

Tabla 31.2. [Intervalos mínimos recomendados en la administración secuencial de dosis de VNC y VNP y viceversa](#)

Tabla 31.3. [Pautas de vacunación frente al neumococo con las vacunas conjugadas en los niños no vacunados o insuficientemente vacunados](#)

Tabla 31.4. [Situaciones de riesgo de enfermedad neumocócica grave o frecuente en la infancia y adolescencia](#)

---

Sugerencia para la citación: Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Neumococo. Manual de vacunas en línea de la AEP [Internet]. Madrid: AEP; mar/2018. [consultado el dd/mmm/aaaa]. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-31>



## 1. Puntos clave

- La utilización de la vacuna neumocócica conjugada heptavalente (VNC7) en los calendarios de vacunación sistemática dio lugar a una disminución de la carga global de enfermedad neumocócica invasora (ENI) y de las hospitalizaciones asociadas a neumonía, a expensas de los serotipos contenidos en esta vacuna (VNC7).
- La protección tuvo lugar tanto en los niños vacunados como en los niños y adultos no vacunados (inmunidad de grupo).
- La utilización de la VNC7 se acompañó de un incremento de los serotipos no contenidos en esta vacuna (serotipos no-VNC7), fundamentalmente los serotipos 19A, 1 y 7F, que llegaron a ser los responsables de la mayoría de los casos de ENI.
- Las vacunas neumocócicas conjugadas de valencia ampliada, 10-valente (VNC10) y 13 valente (VNC13), también han disminuido significativamente los casos de ENI por los serotipos vacunales (SV).
- En la Comunidad de Madrid, la vacunación universal con la VNC13 ha conducido a una eliminación de los casos de meningitis por el serotipo 19A y, consecuentemente, a una virtual desaparición de meningitis por cepas con resistencia de alto nivel a la cefotaxima, que se asocian a este serotipo.
- El impacto sobre el serotipo 1 y el 19A ha reducido considerablemente las formas pulmonares de ENI (empiemas y neumonías bacteriémicas).
- La inmunidad de grupo, tanto para la ENI como para las formas no invasoras de infección neumocócica, depende de la capacidad de las vacunas conjugadas para reducir la colonización nasofaríngea por los serotipos que contienen.
- La vacuna neumocócica conjugada tridecavalente (VNC13) es la que mejor se adapta al perfil epidemiológico de nuestro país.



## 2. Introducción

*Streptococcus pneumoniae* o neumococo es un coco grampositivo que forma cadenas cortas. Hay más de 95 serotipos, cada uno de ellos definido por la especificidad de su polisacárido capsular, del que depende la inmunidad tipoespecífica. La bacteria inicia la colonización nasofaríngea en los primeros meses de vida; la máxima tasa de colonización se alcanza a los 3 años, cuando entre el 25 % y el 80 % de los niños llega a estar colonizado. El neumococo causa dos formas de enfermedad: invasora (meningitis, bacteriemia, sepsis, neumonía bacteriémica y otras) y no invasora, como la neumonía, la otitis media y la sinusitis.

La colonización nasofaríngea constituye el único reservorio del neumococo y contribuye a la diseminación comunitaria e intrafamiliar del microorganismo. Además, juega un papel esencial en la selección de resistencias frente a antibióticos, cuando las cepas nasofaríngeas son sometidas a la presión selectiva de los antibióticos.

La colonización nasofaríngea es más frecuente en los adultos que conviven con niños en sus domicilios, que aquellos que no lo hacen. Los niños que tienen hermanos que asisten a guardería se colonizan por las mismas cepas que aquellos. Además, los serotipos que colonizan la nasofaringe de los ancianos son similares a los que colonizan a los niños que viven en la misma casa; esta similitud aumenta a medida que lo hace la edad del adulto. Todo ello demuestra la transmisión intrafamiliar.



## 3. Epidemiología de la enfermedad

Cada año, según la OMS, mueren 1-2 millones de niños menores de 5 años por infecciones neumocócicas, sobre todo neumonías, en los países en vía de desarrollo. En los países desarrollados, las infecciones neumocócicas ocurren, sobre todo, en las edades extremas de la vida. La mortalidad de los niños en estos países es muy baja y casi siempre se debe a la meningitis. Sin embargo, en los adultos la mortalidad obedece, sobre todo, a las neumonías.

La introducción de las vacunas neumocócicas conjugadas (VNC) ha dado lugar a cambios drásticos en la epidemiología de las infecciones neumocócicas. En la época prevacunal, había una distribución bimodal de la enfermedad, con un pico máximo en los niños menores de 5 años y otro en los adultos mayores de 60. En la actualidad, la incidencia es mayor en estos últimos

La VNC7 dio lugar a una disminución marcada de las infecciones neumocócicas producidas por los siete serotipos vacunales (SV) y a una disminución de las resistencias bacterianas, la mayoría asociadas a los serotipos contenidos en la vacuna, las llamadas cepas pediátricas. De forma paralela, se produjo un incremento de los serotipos no vacunales, sobre todo el 19A que aumentó de forma muy rápida. Sin embargo, no solo la VNC7 fue responsable de este aumento, sino que otros factores como el uso de antibióticos y la existencia de clones resistentes dentro del serotipo 19A, pudieron haber contribuido al fenómeno. Tanto en Madrid como en Cataluña, la mayoría de las multiresistencias (resistencias a tres o más familias de antibióticos) y de resistencias de alto nivel a cefotaxima en la meningitis se asociaban al serotipo 19A.

Las vacunas neumocócicas de valencia ampliada, VNC10 y VNC13, han dado lugar a una reducción significativa de los casos de ENI por los serotipos vacunales. En los países donde se ha utilizado la VNC13, la disminución en la incidencia de ENI se ha debido sobre todo a la reducción de los casos por los serotipos 19A y 7F, no solo en los niños vacunados sino también en los no vacunados y los adultos, incluidos los mayores de 65 años de edad. En Madrid, la reducción de los serotipos 19A y 7F

fue del 98 % y 91 %, respectivamente, en niños menores de 15 años de edad.

Por el contrario, en la mayoría de los países que han utilizado la VNC10 el efecto sobre la ENI por 19A se ha restringido a los niños vacunados, y ha sido de corta duración (2-3 años). En el resto de la población, se ha producido un aumento de este serotipo.

Las VNC también han tenido un gran impacto en la incidencia de las infecciones neumocócicas no invasoras como la neumonía y la otitis media. Al contrario que la reducción de la incidencia global de ENI, que ha sido similar a la predicha por los estudios de eficacia, el impacto en la OMA y la neumonía ha sido mayor del esperado. La disminución de SV se ha acompañado de un aumento de los casos de ENI por serotipos no vacunales (SNV), que ha sido desigual de unos países a otros. Sin embargo, este incremento ha tenido lugar de forma lenta y progresiva, a diferencia de lo que sucedió con el aumento rápido y explosivo del serotipo 19A tras la introducción de la VNC7. Los SNV causantes de ENI varían en las diferentes regiones o países, pero los más frecuentes son el 22F, el 12F, el 33F, el 24F, el 15C, el 15B, el 23B, el 10A y el 8. Durante los últimos años en el Reino Unido, donde se utiliza la VNC13 se ha producido un incremento marcado de ENI por algunos SNV - fundamentalmente el 8, 12 y 9N -, sobre todo en personas mayores de 65 años. También, durante los tres últimos años se ha constatado un aumento del 19A en este último grupo de edad. En otros países donde se utiliza esta misma vacuna, el incremento ha sido menos pronunciado. En general, este aumento no ha anulado, hasta ahora, el efecto global sobre la reducción de la ENI.

En Madrid, tras 6 años de uso de la VNC13, no se ha producido un incremento de los casos de ENI por SNV en los niños menores de 15 años de edad. La reducción de la carga global de ENI ha sido del 68 %, mientras que las reducciones de otras formas de ENI como empiema, neumonía bacteriémica y meningitis neumocócica han sido del 81 %, 79 % y 62 %, respectivamente.

En los países cuyos calendarios han incorporado la VNC10, también se ha producido generalmente un aumento de los casos de ENI por SNV, particularmente los serotipos 19A y 3, que en el caso de Finlandia ha sido muy pronunciado.



#### **4. Tipos de vacunas, composición y presentación**

Conceptualmente, existen dos tipos de vacunas frente al neumococo: las que contienen los polisacáridos puros y las que contienen los polisacáridos capsulares conjugados a un *carrier* proteico.

Por ser antígenos T-independientes, las vacunas que contienen polisacáridos puros no inducen memoria inmunológica ni respuestas secundarias de anticuerpos, además de ser poco inmunógenas por debajo de los 2 años de edad. Por otra parte, la administración repetida de estas vacunas induce cada nueva administración un título menor de anticuerpos (tolerancia).

Las vacunas conjugadas contienen antígenos T-dependientes, inducen memoria inmunológica y dan lugar a respuestas secundarias de anticuerpos (mucho más rápidas, con títulos mucho más elevados y con mayor avidéz y afinidad por el antígeno). Además, son inmunógenas desde los primeros meses de vida y generan inmunidad en las mucosas, disminuyendo el estado de portador nasofaríngeo.

En la actualidad existe en nuestro país una sola vacuna de polisacáridos puros (VNP23) y 2 vacunas conjugadas: la decavalente (VNC10) y la tridecavalente (VNC13) (tabla 31.1).

#### **Tabla 31.1. Vacunas antineumocócicas disponibles en España.**

Vacuna (laboratorio)	Composición antigénica	Composición no antigénica	Presentación y reconstitución
<b>Pneumovax 23</b> (MSD)	<i>Polisacáridos capsulares simples:</i> 25 µg del polisacárido capsular de cada uno de los siguientes serotipos: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F y 33F	Fenol, cloruro sódico, hidrógeno-fosfato de disodio dihidrato, dihidrógeno-fosfato de sodio dihidrato, agua estéril	Jeringa precargada con, 0,5 ml de solución inyectable transparente e incolora. No precisa reconstitución Debe conservarse refrigerada entre +2 °C y +8 °C
<b>Synflorix</b> (GSK)	<i>Polisacáridos capsulares conjugados a proteínas transportadoras:</i> 1 µg de los polisacáridos capsulares de los serotipos 1, 5, 6B, 7F, 9V, 14 y 23F 3 µg de los polisacáridos capsulares de los serotipos 4, 18C y 19F Todos los serotipos, excepto los serotipos 18C y el 19F, están conjugados con la proteína D recombinante de <i>H. influenzae</i> no tipable. El serotipo 18C está combinado con toxoide tetánico y el 19F con el toxoide diftérico	Fosfato de aluminio Cloruro sódico Agua estéril	Jeringa precargada con 0,5 ml de solución inyectable, turbia, de color blanco. No precisa reconstitución Debe conservarse refrigerada entre +2 °C y +8 °C
<b>Prevenar 13</b> (Pfizer)	<i>Polisacáridos capsulares conjugados con la proteína CRM197 (mutante atóxico de toxina diftérica):</i> 2,2 µg de los polisacáridos capsulares de los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23 F 4,4 µg del polisacárido capsular del serotipo 6B	Fosfato de aluminio Cloruro sódico Ácido succínico Polisorbato 80 Agua estéril	Jeringa precargada con 0,5 ml de solución inyectable de color blanco homogéneo. No precisa reconstitución. Debe conservarse refrigerada entre +2 °C y +8 °C



## 5. Inmunogenicidad, eficacia y efectividad

### 5.1. Vacuna neumocócica de polisacáridos puros: VNP23

#### ***Inmunogenicidad***

En la mayoría de los sujetos vacunados, se produce un incremento de los títulos de anticuerpos frente a los polisacáridos capsulares, que persisten durante 5 años con la excepción de los anticuerpos frente al serotipo 3. Se ha cuestionado el concepto de “tolerancia” (títulos menores de anticuerpos cuando se repiten las dosis de vacuna). La inmunogenicidad y la capacidad funcional de los anticuerpos son notablemente menores en las personas inmunodeprimidas y con otras enfermedades subyacentes.

No hay estudios de inmunogenicidad de la VNP23 en niños vacunados con la VNC10 o la VNC13, pero cuando se administra a niños previamente vacunados con la VNC7 es capaz de inducir respuestas de memoria. Cuando se lleva a cabo una pauta vacunal con la VNP23 y una de las nuevas vacunas conjugadas, nunca han de administrarse simultáneamente, siendo necesario contemplar unos intervalos mínimos de administración para interferir lo menos posible en la inmunogenicidad. Independientemente de la edad, el ACIP recomienda que, cuando se administra la VNC13 seguida de la VNP23 (orden preferible) en personas inmunodeprimidas (como infección VIH, cáncer o insuficiencia renal), o con asplenia, fístulas del LCR o implantes cocleares, el intervalo mínimo entre ambas vacunas sea de 8 semanas (ver tabla 31.2).

Cuando se ha recibido la VNP23 como primera vacuna, el intervalo mínimo para la administración de la conjugada a las personas mayores de 18 años, independientemente de si están sanas, inmunodeprimidas o padecen enfermedades crónicas, es de un año. En los de 18 años o menos con inmunodepresión, asplenia, fístulas del LCR o con implantes cocleares el intervalo mínimo recomendado es de 8 semanas (ver tabla 31.2).

### ***Eficacia y efectividad***

La efectividad de la VNP23 es objeto de controversia, pero es evidente en la prevención de la ENI. Una revisión de la Cochrane ha demostrado que previene el 74 % de los casos de ENI. También reduce un 46 % la neumonía de todas las causas en los países en vías de desarrollo, pero no en los desarrollados, y no tiene ningún efecto en la mortalidad. Sin embargo, estos efectos son menos claros en los estudios controlados y aleatorizados de la misma revisión. Otros estudios, por el contrario, han demostrado una reducción del 40 % de la neumonía neumocócica y del 60 % de las muertes asociadas a neumonía. Por último, la eficacia y efectividad de la VNP23 frente ENI o neumonía no ha sido demostrada en pacientes inmunodeprimidos o con asplenia en los que habitualmente se utiliza.

**Tabla 31.2. Intervalos mínimos recomendados en la administración secuencial de dosis de VNC13 y VNP23 y viceversa.**

Grupo de edad	Intervalo recomendado	
	VNC13* seguida de VNP23 (opción preferible)	VNP23 seguida de VNC13
2-18 años	8 semanas	
≥19 años	8 semanas	1 año

\* Última dosis de la serie.

## **5.2. Vacunas neumocócicas conjugadas: VNC7, VNC10 y VNC13**

### ***Inmunogenicidad***

La OMS ha definido los siguientes criterios serológicos de protección conjunta para todos los serotipos frente a ENI: un título  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  de anticuerpos IgG frente al polisacárido capsular del neumococo y una actividad opsonofagocítica (OPA) del suero  $\geq 1/8$  un mes después de la primovacunación. Los títulos protectores frente a neumonía y frente a OMA están peor definidos, pero es probable que para la primera se necesiten títulos 3-4 veces superiores a los de la ENI,

mientras que para la segunda son necesarios títulos más de 10 veces superiores.

Después de dos dosis de cualquiera de las vacunas conjugadas, la mayoría de los lactantes alcanza concentraciones de anticuerpos antipolisacáridos  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  para todos los serotipos, con la excepción del 6B y del 23F, que no logran alcanzar el dintel protector en un 20-45 % de los niños. El serotipo 3 parece ser menos inmunógeno que otros serotipos con respecto a la inducción de anticuerpos frente al polisacárido capsular, pero induce capacidad bactericida sérica adecuada. Después de una tercera dosis o de la dosis de refuerzo, los niveles de todos los serotipos, incluidos el 6B y 23F, superan varias veces los niveles protectores. Un hallazgo característico es que la VNC13 produce títulos específicos de IgG más altos que la VNC7 frente al serotipo 19F, a pesar de que ambas vacunas contienen este serotipo. Este hecho ha sido atribuido al diferente método de conjugación del serotipo 19F en ambas vacunas, que podría condicionar mayor inmunogenicidad en la VNC13.

Sin embargo, el dintel protector global de  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  puede no ser el mismo para los diferentes serotipos. Así, para los serotipos 1, 3, 7F, 19A y 19F es más alto, mientras que para los serotipos 6A, 6B, 18C y 23 F es menor.

Un estudio reciente ha demostrado que para 9 de los serotipos contenidos en la VNC13, la respuesta tras el refuerzo vacunal en niños cuya primovacunación se hace con una sola dosis de la vacuna es equivalente o superior a la que se obtiene con el esquema 2+1.

La inmunidad mucosal (IgA e IgM salivales) aparece, sobre todo, tras la administración de la dosis de recuerdo.

En los sujetos inmunodeprimidos y en algunas personas con infección por VIH la inmunogenicidad de las VNC es menor que en los sujetos sanos, y un porcentaje de ellos no alcanza títulos protectores.

### ***Eficacia y efectividad e impacto poblacional***

#### **- Eficacia y efectividad de la VNC7**

La efectividad de la VNC7 para prevenir la ENI causada por los serotipos contenidos en la vacuna ha sido superior al 90 %, lo que a su vez ha conducido a una reducción marcada de todos los casos de ENI. Es desigual para los distintos serotipos: más baja para los serotipos 19F (84,6 %) y 6B (85,7 %). La efectividad se ha verificado en todas las formas clínicas, aunque parece ser un poco más baja frente a la meningitis (75 % frente a los casos producidos por serotipos VNC7).

En los países en vías de desarrollo, la efectividad parece ser menor: un 80 % frente a ENI producida por serotipos vacunales y del 60 % para la ENI causada por cualquier serotipo.

La VNC7 previene el 6-9 % de cualquier forma de otitis media y un 20 % de las otitis más graves que precisan tubos de timpanostomía.

El impacto comunitario de la VNC7 en la neumonía ha sido mayor que el esperado de los estudios de eficacia y ha sido demostrada en países de diferente nivel socioeconómico. La reducción de las admisiones por neumonía neumocócica en niños menores de 2 años, ha oscilado, dependiendo de los diferentes estudios entre el 20 % y el 65 %. En esa misma edad, las hospitalizaciones por neumonía de cualquier causa han disminuido entre el 30 % y el 50 %. En los EE. UU. se ha calculado que la VNC7 ha evitado 47 000 hospitalizaciones anuales en niños menores de 2 años desde su introducción. Considerando todas las edades, se evitaron 168 000 hospitalizaciones cada año, de las cuales 73 000 correspondieron a personas mayores de 85

años. Estos hechos demuestran que la vacuna también induce inmunidad de grupo frente a las formas no invasoras de la enfermedad.

La efectividad de la VNC7 ha sido corroborada también en otros países tanto con esquemas 3+1 (tres dosis de primovacuna en el primer año de vida y un refuerzo el segundo año) como con esquemas 2+1 (dos dosis de primovacuna el primer año de vida y una dosis de refuerzo en el segundo año).

## **- Eficacia y efectividad de la VNC13 y de la VNC10**

### **ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA INVASORA (ENI)**

La VNC13 ha reducido la incidencia de ENI por cualquier serotipo entre un 30 - 60 %, mientras que la reducción de ENI producida por los serotipos de la VNC13 no contenidos en la VNC7 (1, 3, 5, 6A, 7F y 19A) oscila entre el 60 % y más del 70 %. Concretamente, para el 19A y el 7F ha sido, en general, superior al 70 %. El impacto sobre el serotipo 3 es mucho menor, e incluso en algunos países no se ha constatado. La reducción de ENI es mayor en los niños vacunados o en edades cercanas a la vacunación, pero el descenso de los casos de ENI se produce en todas las edades, incluso en los adultos mayores de 65 años, lo que demuestra que esta vacuna produce inmunidad de grupo para todos sus serotipos. Se ha estimado que en los EE. UU. sólo después de 3 años de la introducción de la VNC13, se evitaron 30 000 casos de ENI (20 000 de ellos en adultos no vacunados) y 3000 muertes, 75 % de ellas en adultos.

En Madrid, la VNC13 se introdujo en el calendario sistemático en junio de 2010 con una pauta 2 + 1. La vacuna ha demostrado una excelente capacidad para disminuir la carga global de ENI en los niños menores de 15 años, que se ha reducido un 68 % entre 2010 y 2015, pese a que las coberturas vacunales cayeron hasta el 67 % como consecuencia del cese de la vacunación universal en mayo de 2012. La disminución de las tasas de incidencia ha ocurrido en todas las formas ENI: empiema (81 %), neumonía bacteriémica (79 %), meningitis (62 %) y mastoiditis. La disminución de ENI causada por los serotipos contenidos en la VNC13 ha sido del 93 %, siendo particularmente marcada en el serotipo 1 (95 %), en el 19A (98 %) y en el 7F (91 %). Durante el periodo de uso de esta vacuna, no se ha producido incremento de los SNV. Ningún niño con tres dosis de VNC13 ha padecido ENI. La vacuna también ha demostrado inmunidad de grupo en los niños menores de 3 meses, demasiado jóvenes para ser vacunados.

Una parte significativa de los estudios realizados con VNC10 son estudios de efectividad (no estudios de impacto poblacional) en los que se valora la efectividad de la vacuna haciendo estudios de casos y controles y comparando la incidencia de ENI en uno y otro grupo, pero sin evaluar el efecto de la vacuna en toda la población. Los diferentes trabajos muestran que la efectividad oscila entre más del 80 % y el 100 % frente a la ENI por serotipos vacunales y del 65-80 % frente a la ENI producida por cualquier serotipo. En los niños con edades próximas a la edad de vacunación, existe inmunidad de grupo frente a los serotipos vacunales, pero hay menos información sobre la inmunidad de grupo frente a estos serotipos en los adultos, aunque algunos estudios recientes la han demostrado. Los niños vacunados tienen un alto grado de protección frente al 19A (reacción cruzada), pero esta protección parece mantenerse solo durante un corto espacio de tiempo. El seguimiento de la ENI por los Servicios de Salud Pública en Finlandia, donde se utiliza la VNC10, demuestra claramente estos hechos, ya que más allá de los 5 años se constata un aumento de los casos de ENI por los serotipos 19A y 3 en los niños y adultos de todas las edades. Un aumento de estos serotipos se ha constatado también en Brasil tras la



vacunación con VNC10.

En Holanda, la VNC10 ha demostrado que reduce la ENI por los SV, no sólo en los vacunados sino también en los no vacunados, demostrando que induce inmunidad de grupo. Sin embargo, el estudio no encuentra reactividad cruzada frente al 19A.

Una revisión sistemática llevada a cabo en varios países de Latinoamérica y un estudio realizado en Suecia (país en el que se usan la VNC10 o la VNC13, dependiendo de la región) concluyen que ambas vacunas producen un impacto poblacional similar en ENI. Sin embargo, en todos los países incluidos en el primer estudio la prevalencia de ENI por el 19A fue muy baja, lo que impide una valoración correcta del impacto de la inclusión de este serotipo en la VNC13. Algo similar sucede en Suecia donde también la prevalencia del 19A es mucho más baja que en nuestro país.

#### **ENFERMEDADES NEUMOCÓCICAS NO INVASORAS: NEUMONÍA Y OTITIS MEDIA AGUDA**

Ambas vacunas conjugadas de valencia ampliada protegen frente a la neumonía, aunque las diferencias metodológicas de los estudios y de la epidemiología de los países donde se han utilizado impiden una comparación precisa. En general, el impacto sobre neumonía ha sido mayor que el efecto esperado según los estudios de eficacia. La reducción es mayor cuanto más específica de etiología neumocócica sea la definición utilizada en un determinado estudio, como sucede cuando se usa la definición de neumonía lobar de la OMS. Algunos estudios han demostrado que tras la introducción de las VNCs se produce una disminución de las bronquiolitis y de las neumonías víricas. Aunque estos hechos necesitan ser confirmados, corroboran, en parte, los mismos hallazgos que se vieron en Sudáfrica tras la introducción de la VNC7. Se ha postulado que las coinfecciones por varios agentes potencian la patogenicidad de los mismos y hacen más fácil la infección del huésped. Por tanto, la prevención de uno de ellos (neumococo en este caso) podría evitar la infección por los otros.

La VNC13 disminuye la incidencia de neumonía en los niños vacunados entre un 25 % y más de un 50 %, y reduce las hospitalizaciones por neumonía no solo en los niños vacunados sino también en los no vacunados y en los adultos de todas las edades, lo que demuestra inmunidad de grupo. En el último año, han aparecido estudios que demuestran que esta vacuna reduce significativamente las hospitalizaciones por neumonías y las neumonías que cursan con hipoxemia en los países de bajo nivel socioeconómico, hecho de una relevancia especial, ya que en estos países la mayoría de las muertes asociadas a neumococo ocurre en las neumonías.

Los estudios de la VNC10 sobre la neumonía también son estudios de efectividad más que de impacto poblacional, aunque durante el último año han aparecido algunos de este tipo. En general, en los niños vacunados la incidencia de neumonía disminuye entre el 20 y el 30 %. Sin embargo, son escasos los datos sobre el efecto de esta vacuna en la incidencia de neumonía en los adultos no vacunados y en los que lo han valorado parece ser muy escaso en los mayores de 65 años. En el único estudio en que se comparan directamente la VNC10 y la VNC13, en diferentes regiones de Suecia, en las que utilizan una u otra vacuna, el impacto frente a la neumonía fue mayor con la VNC13. Los autores atribuyen este hecho a los serotipos 19A y 3 incluidos en la VNC13, pero no en la VNC10.

También el impacto de ambas vacunas frente a la OMA en la comunidad ha sido muy superior a la esperada según los ensayos de eficacia, teniendo en cuenta que el neumococo es responsable de alrededor de un tercio de las OMA. Hay evidencia suficiente

para afirmar que este hecho se debe a que la vacunación, al prevenir un primer episodio de OMA neumocócica en lactantes pequeños (y por tanto la consiguiente alteración de la fisiología del oído medio), reduce el riesgo de episodios posteriores de otitis por neumococo, por *Haemophilus influenzae* no tipable, por otras bacterias, por flora mixta y las denominadas otitis complejas, en las que pueden no crecer bacterias en los cultivos o en las que las bacterias se encuentran cubiertas por microfilms al abrigo de los antibióticos. En un estudio realizado en Israel, la VNC13 disminuyó la incidencia de OMA neumocócica y de OMA por cualquier causa un 77 % y un 60 %, respectivamente en niños menores de 2 años que necesitaron drenaje y cultivo, y prácticamente eliminó todos los casos de OMA por los serotipos contenidos en la vacuna.

#### COLONIZACIÓN NASOFARÍNGEA

La VNC13 disminuye alrededor del 40-50 % la tasa de colonización nasofaríngea de los serotipos 1, 6A, 7F y 19A en comparación con la VNC7. La reducción del 19F parece deberse a una mayor inmunogenicidad de este serotipo en la VNC13 que en la VNC7, probablemente por el diferente método de conjugación del polisacárido capsular en ambas vacunas. Es dudoso que la VNC13 afecte a la colonización por el serotipo 3. Es posible que la menor inmunogenicidad del serotipo 3 no permita alcanzar títulos de anticuerpos  $\geq 5$   $\mu\text{g/ml}$  frente al polisacárido capsular, que han sido los títulos considerados necesarios para prevenir la colonización. El mayor descenso en las tasas de colonización se produce en el 19A, y es posible que este hecho esté relacionado con la excelente efectividad que la VNC13 ha mostrado frente a este serotipo en todos los países donde se ha utilizado la vacuna. El nicho ecológico creado por la desaparición de estos serotipos en la faringe es ocupado por otros serotipos no vacunales (serotipos no-VNC13), pero algunos estudios han demostrado que tienen menor capacidad invasora que los serotipos VNC13. La VNC13 reduce la colonización nasofaríngea no solo en los niños vacunados sino también en los no niños no vacunados, y en adultos. Este hecho es clave para la inmunidad de grupo, que aparece cuando la cobertura vacunal en los niños está en torno al 70 %, aunque podría haber algún grado de protección indirecta con coberturas tan bajas como el 40 %.

La VNC10 también produce reducción de la colonización nasofaríngea por los serotipos que contiene, tanto en los niños como en los adultos. Sin embargo no reduce la colonización por los serotipos relacionados (19A y 6A) que, de hecho, aumentan tras la vacunación. Esto podría explicar el fenómeno de Finlandia en el que se produce un aumento de ENI por 19A en los adultos tras la introducción de la VNC10. Un estudio ha demostrado que no hay diferencias en la colonización nasofaríngea por neumococo o por *Haemophilus* no tipables entre niños vacunados con la VNC10 y la VNC7.



## 6. Vías de administración

La VNP23 se administra por vía intramuscular o subcutánea. La VNC10 y la VNC13 se administran por vía intramuscular.



## 7. Indicaciones y esquemas de vacunación

Según la ficha técnica, la VNC13 está indicada desde las 6 semanas hasta la edad adulta sin límite de edad, mientras que la VNC10 lo está desde las 6 semanas a los 5 años. Las indicaciones de la VNC13 y de la VNC10 son la prevención de ENI, neumonía y OMA por neumococo.

## 7.1. Vacunación de niños sanos

El CAV de la AEP recomendó la inclusión de la vacunación frente al neumococo en el calendario de vacunación de todos los niños españoles menores de 5 años, cuestión conseguida en 2016, cuando todas las CC. AA. la introdujeron en su calendario financiado. Atendiendo a la epidemiología actual de la ENI, la VNC13 es la que proporciona la mejor cobertura frente a los serotipos circulantes y puede evitar un mayor número de casos de ENI.

En vacunación universal, tanto la VNC10 como la VNC13 pueden utilizarse con pautas 3+1 o 2+1. No se contemplan otras en las que se suprima la dosis de refuerzo, ya que la eliminación de esta dosis puede disminuir la inmunidad de las mucosas y el efecto de la vacuna sobre la colonización nasofaríngea, comprometiendo así la inmunidad de grupo y la efectividad final de la vacuna.

Por otra parte, nunca se deberían utilizar pautas 2+1 fuera del marco de la vacunación universal, ya que, tras las dos primeras dosis una proporción significativa de niños no alcanza títulos protectores frente los serotipos 6B y 23F y podrían adquirir una ENI al no estar protegidos por la inmunidad de grupo que proporcionan las altas coberturas vacunales. Por la misma razón, cuando se utilizan pautas 2+1, la dosis de refuerzo no debería retrasarse más allá de los 11-15 meses de edad.

Las pautas de vacunación y el número de dosis de vacuna en niños que no han sido vacunados previamente dependen de la edad del niño (tabla 31.3).

La ficha técnica de la VNC10 recomienda que los niños que inicien la vacunación con la VNC10 la completen con esta misma vacuna. Sin embargo, puede utilizarse como refuerzo en los niños que han recibido la primovacunación con la VNC7.

Dada la epidemiología de la ENI en nuestro país, el CAV de la AEP estima que es beneficioso administrar una dosis de VNC13 a los niños sanos hasta los 5 años y sin límite de edad en los grupos de riesgo previamente vacunados con la VNC7 o la VNC10, guardando un intervalo mínimo de 2 meses desde la última dosis de vacuna. Asimismo, el comité considera que un niño menor de 5 años que tuviera su pauta incompleta con la VNC10, dado que no está demostrada su intercambiabilidad con la VNC13, se le deberían administrar las dosis de VNC13 correspondientes a su edad, como si no estuviera vacunado.

No deben darse simultáneamente formulaciones vacunales distintas contra una misma enfermedad, como las vacunas conjugadas y las polisacarídicas del neumococo. Si esto ocurriera, los CDC, en las vacunas antineumocócicas, admiten la validez de las 2 vacunas (conjugada y polisacarídica) en adultos, pero en niños recomiendan readministrar la conjugada, tras un intervalo mínimo de 8 semanas. Igualmente, los CDC recomiendan que, si por error se administra la vacuna VNP23 a los 2 meses de edad, esta no sea considerada válida y se aplique lo más pronto posible una dosis de VNC13.

### **Tabla 31.3. Pautas de vacunación frente al neumococo con las vacunas conjugadas en los niños no vacunados o insuficientemente vacunados.**

Edad del niño	Número total de dosis de vacuna	Pauta de vacunación
6 semanas a 6 meses	3 o 4	En calendario sistemático, 2 dosis en el primer año, separadas por un intervalo mínimo de 2 meses y una dosis de refuerzo entre los 11 y los 15 meses de edad. Si no hay calendario sistemático, 3 dosis de primovacuna, separadas por un intervalo mínimo de 1 mes y 1 dosis de refuerzo entre los 11 y 18 (preferiblemente entre los 11 y 15) meses de edad
Entre 7 y 11 meses de vida	3	Dos dosis de primovacuna separadas por un intervalo mínimo de 1 mes. Una dosis de refuerzo el segundo año de vida separada, al menos, por un intervalo de 2 meses después de la última dosis de primovacuna
12-23 meses	2*	Una dosis de primovacuna y una dosis de refuerzo, separadas, al menos, por un intervalo de 2 meses
24-59 meses	1 o 2**	Intervalo de, al menos, 2 meses entre 2 dosis
5 a 18 años	1	Solo la VNC13

\* También si se recibió una dosis antes de los 12 meses, deberá recibir 2 dosis con un intervalo mínimo de 2 meses.

\*\* En la ficha técnica de la VNC13 se recomienda una sola dosis, mientras que la de la VNC10 recomienda 2 dosis.

## 7.2. Vacunación de niños inmunodeprimidos o con enfermedades subyacentes

El CAV-AEP hace énfasis en la necesidad de vacunar a los pacientes inmunodeprimidos y con riesgo elevado de padecer infecciones neumocócicas graves (tabla 31.4) con las pautas recomendadas, utilizando esquemas mixtos que incluyan la VNC13 y la VNP23. Habrá de tenerse en cuenta que, en niños, el intervalo mínimo de separación entre ambas vacunas es de 8 semanas, tanto si se aplica primero VNC13 y después VNP23, como al contrario.

- En los **niños de 5 años o menos inmunodeprimidos o con asplenia orgánica o funcional** (tabla 31.4): 1) utilizar siempre esquemas 3+1 cuando se inicia la vacunación a los 2 meses con las otras vacunas del calendario; 2) es preceptivo que reciban 2 dosis de VNC13 si no han recibido en el primer año de vida, al menos, 2 dosis de esta vacuna; 3) los niños de 2-5 años de edad que no han recibido ninguna dosis de VNC13 deben recibir 2 dosis de esta vacuna separadas por un intervalo mínimo de, al menos, 2 meses; 4) una vez completada la inmunización con VNC13, los mayores de 2 años de edad deben recibir una dosis de VNP23, con un único refuerzo a los 5 años de esta dosis (no se administrarán más de dos dosis de VNP23).
- En los **niños de 5 años o menos de riesgo no inmunodeprimidos ni asplénicos, pero con riesgo de padecer infecciones neumocócicas más frecuentes o graves** (tabla 31.4) puede optarse por la pauta de los niños inmunodeprimidos, que es lo que se recomienda actualmente y se practica por las CC. AA., o por la del calendario de vacunación sistemático, completándose la inmunización, a partir de los 2 años de edad, con una sola dosis de VNP23, separada por un intervalo mínimo de 2 meses desde la última dosis de VNC13.
- En **todos los niños de riesgo de 6-18 años de edad** (tabla 31.4): 1) administrar una dosis de

VNC13; 2) aplicar una dosis de VNP23 separada por un intervalo mínimo de 2 meses de la dosis de VNC13; 3) solo en los inmunodeprimidos y asplénicos se administrará una 2.ª y última dosis de VNP23, 5 años después de la 1.ª de VNP23.

Todos los niños de riesgo que hubieran recibido ya la VNP23, recibirán 1 dosis de VNC13 separada, al menos, 8 semanas de la VNP23 recibida

Los intervalos mínimos deben ser respetados, pero los CDC consideran que si no se ha guardado el intervalo mínimo entre dosis de VNP23 en inmunodeprimidos y asplénicos, que es de 5 años, esta dosis administrada antes de tiempo no debe ser repetida.

### 7.3. VACUNACIÓN EN NIÑOS PREMATUROS

Los niños prematuros menores de 32 semanas o de 1700 g de peso al nacer tienen más probabilidad de presentar una enfermedad invasora por *Streptococcus pneumoniae* que los recién nacidos a término, por lo que se debe recomendar, especialmente en estos niños, la VNC13 con **pauta 3+1, sin VNP23** posterior, salvo que asocien otros factores de riesgo.

**Tabla 31.4. Situaciones de riesgo de enfermedad neumocócica grave o frecuente en la infancia y adolescencia.**

Grupo de riesgo	Enfermedad o situación
<b>Niños inmunocompetentes</b>	Antecedente de enfermedad neumocócica invasora
	Enfermedad pulmonar crónica: asma grave, broncodisplasia pulmonar, fibrosis quística, déficit de $\alpha$ 1-antitripsina, bronquiectasias
	Enfermedad cardíaca crónica, especialmente cardiopatías congénitas cianosantes o que cursen con insuficiencia cardíaca o alteraciones hemodinámicas
	Diabetes mellitus
	Fístulas del espacio subaracnoideo, excluyendo las válvulas de derivación ventrículo-peritoneales
	Hepatopatías crónicas
	Niños con alteraciones neurológicas que impliquen riesgo de broncoaspiración de líquidos o secreciones, como parálisis cerebral o crisis convulsivas recurrentes
	Niños con implante coclear
	Síndrome de Down <sup>a</sup>
<b>Niños con asplenia (anatómica o funcional)<sup>b</sup></b>	Anemia de células falciformes y otras hemoglobinopatías graves
	Asplenia congénita o adquirida, o disfunción esplénica
<b>Niños inmunodeprimidos<sup>b</sup></b>	Enfermedades que requieren tratamiento con fármacos inmunosupresores o radioterapia (incluidas leucemia, linfoma, trasplante de médula ósea o de órgano sólido)
	Infección por VIH
	Inmunodeficiencias primarias (se excluye el déficit aislado de IgA asintomático)
	Insuficiencia renal crónica y síndrome nefrótico activo o bien en remisión que esté recibiendo tratamiento
<b>Prematuros</b>	Prematuros menores de 32 semanas o de 1700 g de peso <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Solo en el caso de documentación de alguna inmunodeficiencia de alto riesgo para ENI, seguir las recomendaciones de los niños inmunodeprimidos.

<sup>b</sup> Pacientes de alto riesgo: deben seguir recomendaciones de vacunación antineumocócica específicas.

<sup>c</sup> Los niños prematuros <32 semanas de edad gestacional o <1700 g de peso al nacimiento tienen más probabilidad de presentar una enfermedad invasora por *Streptococcus pneumoniae* que los recién nacidos a término, por lo que se debe recomendar, especialmente en estos niños, la VNC13 con una pauta 3+1, sin VNP23 posterior, salvo que asocien otros factores de riesgo.



## 8. Efectos secundarios

El perfil de seguridad y de reacciones adversas es similar en ambas vacunas. Aproximadamente en un 35-50 % de los sujetos aparecen reacciones en el sitio de la inyección (dolor, eritema, induración y tumefacción), fiebre de bajo grado, irritabilidad, disminución del apetito y aumento o disminución del sueño, tras la primovacunación.

Otras reacciones mucho menos frecuentes, que aparecen en alrededor del 1-5 % de los niños son: fiebre >39 °C, vómitos, diarrea y rash. Por último, en menos de un 1 % de los niños pueden aparecer convulsiones febriles, urticaria y apnea (en prematuros).

En general, los efectos secundarios leves aumentan tras la dosis de refuerzo y con la edad.



## 9. Precauciones y contraindicaciones

Ambas vacunas están contraindicadas cuando existe una reacción alérgica grave en una administración previa de la vacuna. Las precauciones son las generales que hay que tener siempre que se administre una vacuna. En prematuros ≤28 semanas de gestación, especialmente si tienen historia de afectación respiratoria, debe considerarse el riesgo de apnea y la necesidad de monitorización respiratoria si están ingresados en el hospital, porque si están en su domicilio se les supone estables.



## 10. Interacciones con otros medicamentos

No se han descrito interacciones de la VNP23 con otros medicamentos o vacunas, salvo para la administración simultánea de los dos tipos de vacunas antineumocócicas, por lo que no deben administrarse el mismo día la VNC13 o la VNC10 junto con la VNP23, debiendo espaciarse entre sí, al menos, 8 semanas.

No se han descrito interacciones de la VNC10 y la VNC13 con otros medicamentos. Ambas vacunas pueden administrarse con cualquiera de las vacunas del calendario de vacunación, ya que no se altera significativamente su inmunogenicidad ni su perfil de seguridad.

Las VNC pueden administrarse a pacientes tratados con esteroides o tratamientos inmunopresores, aunque su inmunogenicidad puede ser menor que en los sujetos sanos.

No es necesario mantener ningún intervalo mínimo de administración con otras vacunas, gammaglobulinas u otros hemoderivados, salvo lo comentado en el primer párrafo de este apartado.



## 11. Bibliografía

1. Afonso ET, Minamisava R, Bierrenbach AL, Cortez Escalante JJ, Pereira Alencar A, Domingues CM, *et al.* Effect of 10-valent pneumococcal vaccine on pneumonia among children in Brazil. *Emerg Infect Dis.* 2013;19:589-97.
2. Alicino C, Paganino C, Orsi A, Astengo M, Trucchi C, Icardi G, *et al.* The impact of 10-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines on hospitalization for pneumonia in children: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine.* 2017;35:5776-85.
3. Andrade AL, Minamisava R, Policena G, Cristo EB, Domingues MS, De Cunto MC, *et al.* Evaluating the impact of PCV10 on invasive pneumococcal disease in Brazil. *Hum Vacc Immunother.* 2016;12:285-92.
4. Andrade AL, Afonso ET, Minamisava R, Bierrenbach AL, Cristo EB, Morais-Neto OL, *et al.* Direct and indirect impact of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine introduction on pneumonia hospitalizations and economic burden in all age-groups in Brazil: A time-series analysis. *PLoS One.* 2017;12:e0184204.
5. Andrade AL, Ternes YM, Vieira MA, Garcia Moreira W, Lamaro-Cardoso J, Kipnis A, *et al.* Direct Effect of 10-Valent Conjugate Pneumococcal Vaccination on Pneumococcal Carriage in Children Brazil. *PLoS One.* 2014;9:e98128.
6. Angoulvant F, Levy C, Grimprel E, Varon E, Lorrot M, Biscardi S, *et al.* Early impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on community acquired pneumonia in children. *Clin Infect Dis.* 2014;58:918-24.
7. Avila-Aguero ML, Ulloa-Gutierrez R, Falleiros-Arlant LH, Porras O. Pneumococcal conjugate vaccines in Latin America: are PCV10 and PCV13 similar in terms of protection against serotype 19A?. *Expert Rev Vaccines.* 2017;16:1-4.
8. Balsells E, Guillot L, Nair H, Kyaw MH. Serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* causing invasive disease in children in the post-PCV era: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2017;12:e0177113.
9. Ben-Shimol S, Givon-Lavi N, Leibovitz E, Raiz R, Greenberg D, Dagan R. Near- elimination of otitis media caused by 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV) serotypes in Southern Israel shortly after sequential introduction of 7-valent/13-valent vaccine. *Clin Infect Dis.* 2014;59:1724-32.
10. Ben-Shimol S, Greenberg D, Givon-Lavi N, Schlesinger Y, Somekh E, Aviner S, *et al.* Early impact of sequential introduction of 7-valent and 13 valent pneumococcal conjugate vaccine on IPD in Israeli children < 5 years: an active prospective nationwide surveillance. *Vaccine.* 2014;32:3452-9.

11. Berglund A, Ekelund M, Fletcher MA, Nyman L. All-cause pneumonia hospitalizations in children < 2 years old in Sweden, 1998 to 2012: impact of pneumococcal conjugate vaccine introduction. *PLOS One*. 2014;9:e112211.
12. Bogaert D, De Groot R, Hermans PWM. *Streptococcus pneumoniae* colonization: the key to pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis*. 2004;4:144-54.
13. Castañeda E, Agudelo CI, De Antonio R, Rosselli D, Calderón C, Ortega-Barria E, *et al*. *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A in Latin America and the Caribbean: a systematic review and meta-analysis, 1990-2010. *BMC Infect Dis*. 2012;12:124.
14. Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, eds. 13th ed. Supplement. Washington D.C. Public Health Foundation, 2017. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/supplement.html>
15. Centers for Disease Control and Prevention. Intervals Between PCV13 and PPSV23 Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*. 2015;64:944-7.
16. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of pneumococcal disease among infants and children -use of 13 valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine-. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*. 2010;59(RR11):1-18.
17. Cohen R, Varon E, Doit C, Schlemmer C, Romain O, Thollot F, *et al*. A 13 year survey of pneumococcal nasopharyngeal carriage in children with acute otitis media following PCV7 and PCV13 implementation. *Vaccine*. 2015;33:5118-26.
18. Dagan R, Patterson S, Juergens C, Greenberg D, Givon-Lavi N, Porat N, *et al*. Comparative immunogenicity and efficacy of 13-valent and 7-valent pneumococcal conjugate vaccines in reducing nasopharyngeal colonization: a randomized double-blind trial. *Clin Infect Dis*. 2013;57:952-62
19. Dagan R, Pelton S, Bakaletz L, Cohen R. Prevention of early episodes of otitis media by pneumococcal vaccines might reduce progression to complex disease. *Lancet Infect Dis*. 2016;16:480-92.
20. Davies SM, Deloria-Knoll M, Kassa HT, O'Brien KL. Impact of pneumococcal conjugate vaccines on nasopharyngeal carriage and invasive disease among unvaccinated people: Review of evidence on indirect effects. *Vaccine*. 2014;32:133-45.
21. de Oliveira LH, Camacho LA, Coutinho ES, Martinez-Silveira MS, Carvalho AF, Ruiz-Matus C, *et al*. Impact and Effectiveness of 10 and 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccines on Hospitalization and Mortality in Children Aged Less than 5 Years in Latin American Countries: A Systematic Review. *PLoS One*. 2016;11:e0166736.
22. Deceuninck G, De Serres G, Bouliane N, Lefevre B. Effectiveness of three pneumococcal conjugate vaccines to prevent invasive pneumococcal disease in Quebec, Canada. *Vaccine*. 2015;33:2684-9.
23. Domingues CM, Verani JR, Montenegro EI, De Cunto Brandileone MC, Flannery B, *et al*.



Effectiveness of ten-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease in Brazil: a matched case-control study. *Lancet Respir Med.* 2014;2:464-71.

24. Fathima P, Blyth CC, Lehmann D, Lim FJ, Abdalla T, de Klerk N, *et al.* The impact of pneumococcal vaccination on bacterial and viral pneumonia in Western Australian children: record linkage cohort study of 469589 births (1996-2012). *Clin Infect Dis.* 2018;66:1075-85.
25. Goldblatt d, Southern J; Andrews NJ, Burbidge P, Partington J, Roalfe L, *et al.* Pneumococcal conjugate vaccine 13 delivered as one primary and booster dose (1+1) compared with two primary doses and a booster (2+1) in UK infants: a multicentre, parallel group randomized controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2018;18:171-9.
26. Gounder PP, Bruce MG, Bruden DJ, Singleton RJ, Rudolph K, Hurlburt DA, *et al.* Effect of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine on Nasopharyngeal Colonization by *Streptococcus pneumoniae*—Alaska, 2008–2012. *Clin Infect Dis.* 2014;209:1251-8.
27. Greenberg D, Givon-Lavi N, Ben Shimol S, Bar Ziv J. Impact of PCV7/PCV13 introduction on community-acquired alveolar pneumonia in children < 5 years. *Vaccine.* 2015;33:4623-9.
28. Griffin MR, Mitchel E, Moore MR, Whitney CG, Grijalva CG; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Declines in pneumonia hospitalizations of children aged < 2 years associated with the use of pneumococcal conjugated vaccines - Tennessee, 1998-2012. *MMWR.* 2014;63:995-8.
29. Grijalva CG, Nuorti JP, Arbogast PG, Martin SW, Edwards KM, Griffin MR. Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunization with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-series analysis. *Lancet.* 2007;369:1179-86.
30. Hammitt LL, Akech DO, Morpeth SC, Karani A, Kihuha N, Nyongesa S, *et al.* Population effect of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* and non-typeable *Haemophilus influenzae* in Kilifi, Kenya: findings from cross-sectional carriage studies. *Lancet Glob Health.* 2014;2:e397-405.
31. Hortal M, Estevan M, Meny M, Iraola I, Laurani H. Impact of pneumococcal conjugate vaccines on the incidence of pneumonia in hospitalized children after five years of its introduction in Uruguay. *PLoS One.* 2014;9:e 98567.
32. Izu A, Solomon F, Nzenze SA, Mudau A, Zell E, O'Brien KL, *et al.* Pneumococcal conjugate vaccines and hospitalization of children for pneumonia: a time-series analysis, South Africa, 2006-2014. *Bull World Health Organ.* 2017;95:618-28.
33. Jokinen J, Rinta-Kokko H, Siira L, Palmu AA, Virtanen MJ, Nohynek H, *et al.* Impact of ten-valent pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease in Finnish children - a population-based study. *PLoS One.* 2015;10:e0120290.
34. Kaplan SL, Center KJ, Barson WJ, Ling-Lin P, Romero JR, Bradley JS, *et al.* Multicenter surveillance of *Streptococcus pneumoniae* isolates from middle ear and mastoid cultures in the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine era. *Clin Infect Dis.* 2015;60:1339-45.
35. Knol MJ, Wagenvoort GHJ, Sanders EAM, Elberse K, Vlamickx BJ, Melker HE, Van Ende A. Invasive pneumococcal disease 3 years after introduction of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine.

Emerg Infect Dis. 2015;21:2040-4.

36. Kobayashi M, Bennett NM, Gierke R, Almendares O, Moore MR, Whitney CG, *et al.* Intervals Between PCV13 and PPSV23 Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015;64:944-7.
37. Lepoutre A, Varon E, Georges S, Dorléans F, Janopir C, Gutmann L, *et al.* Impact of the pneumococcal conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in France, 2001-2012. *Vaccine.* 2015;33:359-66.
38. Lindstrand A, Galanis I, Darenberg J, Morfeldt E, Naucler P, Blennow M, *et al.* Unaltered pneumococcal carriage prevalence due to expansion of non-vaccine types of low invasive potential 8 years after vaccine introduction in Stockholm, Sweden. *Vaccine.* 2016;34:4565-71.
39. Loughlin AN, Hsu K, Silverio AL, Marchan CD, Pelton SI. Direct and indirect effects of PCV13 on nasopharyngeal carriage of PCV13 unique pneumococcal serotypes in Massachusetts' children. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33:504-10.
40. Luca DL, Kwong JC, Chu A, Sander B, O'Reilly R, McGeer AJ, Bloom DE. Impact of Pneumococcal Vaccination on Pneumonia Hospitalizations and Related Costs in Ontario: A Population-Based Ecological Study. *Clin Infect Dis.* 2018;66:541-47.
41. Mackenzie GA, Hill PC, Sahito SM, Jeffries DJ, Hossain I, Bottomley C, *et al.* Impact of the introduction of pneumococcal conjugate vaccination on pneumonia in The Gambia: population-based surveillance and case-control studies. *Lancet Infect Dis.* 2017;17:965-73.
42. Moberley SA, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vacunas para prevenir la infección neumocócica en adultos (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> . (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: Jgghthohn Wiley & Sons, Ltd.).
43. Moore MR, Link-Gelles R, Schaffner W, Lynfield R, Holtzman C, Harrison LH, *et al.* Effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine for prevention of invasive pneumococcal disease in children in the USA: a matched case control study. *Lancet Respir Med.* 2016. pii: S2213-2600(16)00052-7.
44. Moreno-Pérez D, Álvarez García FJ, Álvarez Aldeán J, Cilleruelo Ortega MJ, Garcés Sánchez M, García Sánchez N, *et al*; en representación del Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Calendario de vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP): recomendaciones 2018. *An Pediatr (Barc).* 2018; 88:53.e1-9.
45. National Institute for Health and Welfare. Incidence of invasive pneumococcal disease in Finland. <https://www.thl.fi/en/web/thlfi-en/research-and-expertwork/projects-and-...> .
46. Naucler P, Galanis I, Morfeldt E, Darenberg J, Örtqvist Å, Henriques-Normark B. Comparison of the Impact of Pneumococcal Conjugate Vaccine 10 or Pneumococcal Conjugate Vaccine 13 on Invasive Pneumococcal Disease in Equivalent Populations. *Clin Infect Dis.* 2017;65:1780-9.
47. Nuorti JP, Whitney CG; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of pneumococcal disease among infants and children - use of 13 valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine - recommendations of the Advisory

Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2010;59:1-18.

48. Palmu AA, Jokinen J, Borys D, Nieminen H, Ruokokoski E, Siira L, *et al.* Effectiveness of the ten-valent pneumococcal *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV10) against invasive pneumococcal disease: a cluster randomised trial. *Lancet*. 2013;381:214-22.
49. Palmu AA, Rinta-Kokko H, Nohynek H, Nuorti JP, Kilpi TM, Jokinen J Impact of ten-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumonia in Finnish children in a nation-wide population-based study. *PLoS One*. 2017;12:e0172690.
50. Picazo J, Ruiz-Contreras J, Casado-Flores J, Giangaspro E, Del Castillo F, Hernández-Sampelayo T, *et al.* Relationship between serotypes, age, and clinical presentation of invasive pneumococcal disease in Madrid, Spain, after introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine into the vaccination calendar. *Clin Vaccine Immunol*. 2011;18:89-94.
51. Picazo J, Ruiz-Contreras J, Casado-Flores J, Negreira S, Baquero F, Hernández-Sampelayo T, *et al.* Effect of the different 13-valent pneumococcal conjugate vaccination uptakes on the invasive pneumococcal disease in children: Analysis of a hospital-based and population-based surveillance study in Madrid, Spain, 2007-2015. *PLoS One*. 2017;12:e0172222.
52. Picazo J, Ruiz-Contreras J, Casado-Flores J, Negreira S, García-de-Miguel MJ, Hernández-Sampelayo T, *et al.* Expanding serotype coverage in the universal pediatric vaccination calendar: short-term effects on age- and serotype- dependent incidence of invasive pneumococcal clinical presentations (Madrid, Spain). *Clin Vaccine Immunol*. 2013;20:1524-30.
53. Ricketson LJ, Wood ML, Vanderkooi OG, MacDonald JC, Martin IE, Demczuk WH, *et al.* Trends in asymptomatic nasopharyngeal colonization with *Streptococcus pneumoniae* after introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in Calgary, Canada. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33:724-30.
54. Ruiz-Contreras J, Del Amo M, Picazo J. Effects of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine on Invasive Pneumococcal Disease in Infants Aged 0 to 90 Days in Madrid, Spain. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2017 Oct 31. doi: 10.1093/jpids/pix075.
55. Ruiz-Contreras J, Picazo J, Casado-Flores J, Baquero-Artigao F, Hernández-Sampelayo T, Otheo E, *et al*; HERACLES STUDY GROUP. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis in children. *Vaccine*. 2017;35:4646-51.
56. Savulescu C, Krizova P, Lepoutre A, Mereckiene J, Vestrheim DF, Ciruela P, *et al.* Effect of high-valency pneumococcal conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in children in SplDnet countries: an observational multicentre study. *Lancet Respir Med*. 2017;5:648-56.
57. Scotta MC, Veras TN, Klein PC, Tronco V, Polack FP, Mattiello R, *et al.* Impact of 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) on childhood pneumonia hospitalizations in Brazil two years after introduction. *Vaccine*. 2014;32:4495-9.
58. Sgambatti S, Minamisava R, Bierrenbach AL, Toscano CM, Vieira MA, Policena G, *et al.* Early impact of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in childhood pneumonia hospitalizations using primary data from an active population-based surveillance. *Vaccine*. 2016;34:663-70

59. Sigurdsson S, Kristinsson KG, Erlendsdóttir H, Hrafnkelsson B, Haraldsson A. Decreased Incidence of Respiratory Infections in Children After Vaccination with Ten-valent Pneumococcal Vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34:1385-90.
60. Simonsen L, Taylor RJ, Schuck-Paim C, Lustig R, Harber M, Klugman PK. Effect of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on admissions to hospital 2 years after introduction in the USA: a time series analysis. *Lancet Resp Med*. 2014;2:387-94.
61. The National Institute for Public Health and environment. The national immunisation programme in the Netherlands. Surveillance and developments in 2015-2016.  
<https://www.rivm.nl/dsresource?objectid=231b3681-df47-4b27-a128-78d224ad...>
62. Tregnaghi MW, Sáez-Llorens X, López P, Abate H, Smith E, Po A, *et al*. Efficacy of Pneumococcal Nontypable *Haemophilus influenzae* Protein D Conjugate Vaccine (PHiD-CV) in Young Latin American Children: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *PLoS Med*. 2014;11:e1001657.
63. Van de Bergh MR, Spijkerman J, Swinnen KM, François NA, Pascal TG, Borys D. Effects of the 10-Valent Pneumococcal nontypeable *Haemophilus influenzae* ProteinD-Conjugate vaccine on nasopharyngeal bacterial colonization in young children: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2013;56:e30-9.
64. Van Hoek AJ, Sheppard CL, Andrews NJ, Waight PA, Slack MP, Harrison TG, *et al*. Pneumococcal carriage in children and adults two years after introduction of the thirteen valent pneumococcal conjugate vaccine in England. *Vaccine*. 2014;32:4349-55.
65. Von Gottberg A, De Gouveia L, Tempia S, Quan V, Meiring S, Von Mollendorf, *et al*. Effects of vaccination on invasive pneumococcal disease in South Africa. *N Engl J Med*. 2014;371:1889-99.
66. Waight PA, Andrews NJ, Ladhani SM, Sheppard CL, Slack MPE, Miller E. Effect of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in England and Wales 4 years after its introduction: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2015;15:629.
67. Warren JL, Shioda K, Kürüm E, Schuck-Paim C, Lustig R, Taylor RJ, *et al*. Simonsen Impact of Pneumococcal Conjugate Vaccines on Pneumonia Hospitalizations in High- and Low-Income Subpopulations in Brazil. *Clin Infect Dis*. 2017;65:1813-18.
68. Yildirim I, Shea KM, Pelton SI. Pneumococcal disease in the era of pneumococcal conjugate vaccine. *Infect Dis Clin N Am*. 2015;29:679-9.



## 12. Enlaces de Interés

- Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and Prevention of Vaccine Preventable Diseases (The Pink Book), 13th edition: Chapter 16. Pneumococcal Disease.  
<https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/pneumo.html>
- Centers for Disease Control and Prevention. Pneumococcal Vaccination.  
<http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/pneumo/default.htm>

- Comité Asesor de Vacunas de la AEP. Enfermedades inmunoprevenibles: Neumococo.  
<http://vacunasaep.org/profesionales/enfermedades/neumococo>
- Comité Asesor de Vacunas de la AEP. Fichas técnicas de vacunas frente al neumococo.  
<http://vacunasaep.org/profesionales/fichas-tecnicas-vacunas/resultados?d...>
- Comité Asesor de Vacunas de la AEP. Preguntas frecuentes sobre la vacunación frente al neumococo.  
<http://vacunasaep.org/profesionales/pregunta-al-cav/neumococo>
- Comité Asesor de Vacunas de la AEP. Vacunación acelerada.  
[http://vacunasaep.org/sites/vacunasaep.org/files/calvacaep\\_2018\\_acelerad...](http://vacunasaep.org/sites/vacunasaep.org/files/calvacaep_2018_acelerad...)
- European Centre for Disease Prevention and Control. Pneumococcal Disease.  
<https://ecdc.europa.eu/en/pneumococcal-disease>
- Health Protection Agency (HPA). Pneumococcal disease: guidance, data and analysis.  
<https://www.gov.uk/government/collections/pneumococcal-disease-guidance-...>
- John Hopkins Bloomberg School of Public Health. Resources: From pneumoACTION to Now.  
<http://www.jhsph.edu/research/centers-and-institutes/ivac/resources/>
- The Australian Immunisation HandBook. 10th Ed. 2013. Pneumococcal disease.  
<http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Conte...>
- WHO. Health topics: Pneumococcal disease.  
[http://www.who.int/immunization/topics/pneumococcal\\_disease/en/](http://www.who.int/immunization/topics/pneumococcal_disease/en/)

-oOo-

---

**Dirección URL original:** <https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-31>