

Situación actual de la infección por neumococo y papel de las nuevas vacunas

J. Ruiz Contreras. Ex catedrático de Pediatría (jubilado) de la UCM. Ex jefe del Servicio de Pediatría del Hospital Universitario 12 de Octubre. Vocal del Comité Asesor de Vacunas e Inmunizaciones de la AEP. Miembro del Comité Asesor de Vacunas de la Comunidad de Madrid

Fecha de recepción: 14-08-2024

Fecha de publicación: 31-10-2024

Adolescere 2024; XII (3): 95-103

Resumen

La desaparición o reducción de los serotipos vacunales de la VNC13 (SV) tras la vacunación con esta vacuna se ha acompañado de un aumento de serotipos no vacunales (SNV) de manera que, en la actualidad, en nuestro país, 2 de cada 3 casos de Enfermedad Neumocócica Invasora (ENI) se deben a SNV. Sin embargo, algunos de los serotipos de la VN13, como el 3, 19A y 19F, se mantienen. En la actualidad, el serotipo 3 es el primer causante de ENI tanto en niños como en adultos mayores de 65 años. En los niños menores de 5 años, los serotipos más frecuentes son: 3, 24F, 22F, 8, 15B, 19A, 10A, 15A, 38, y 33F. El serotipo 24F es de especial importancia por su capacidad para causar meningitis y por asociar resistencia a antibióticos. Las nuevas vacunas VNC15 y la VNC20, sobre las que no existen estudios de efectividad, ayudarán a mejorar el control de las infecciones neumocócicas producidas por los SNV, aunque ninguna de ellas contiene el serotipo 24F. La VNC20 proporciona una cobertura de serotipos más alta, pero la VNC15 es significativamente más inmunógena que la VNC13 y la VNC20 frente al serotipo 3, aunque no se sabe el significado clínico de este hecho. Pronto, se dispondrá de VNC de valencia ampliada, específicas para niños o adultos, o elaboradas con nuevas plataformas, que permiten, entre otros beneficios, una mejor preservación de epítomos antigénicos y respuestas inmunes más potentes.

Palabras clave: *Infección neumocócica; Enfermedad neumocócica invasiva; Vacunas neumocócicas.*

Abstract

The disappearance or reduction of serotypes contained in the PCV13 vaccine (vaccine types or VT), after vaccination with this conjugate vaccine, has been accompanied by an increase in non-vaccine serotypes (NVT), which means that currently, in our country, 2 out of 3 cases of invasive pneumococcal disease (IPD) are due to NVT. However, certain VT, such as 3, 19A and 19F, are still present. Currently, serotype 3 is the leading cause of IPD in both children and adults older than 65 years. In children under 5 years of age, the most common serotypes are: 3, 24F, 22F, 8, 15B, 19A, 10A, 15A, 38, and 33F. Serotype 24F is of particular importance due to its ability to cause meningitis and to be associated with antibiotic resistance. The new vaccines PCV15 and PCV20, for which there are no effectiveness studies, will help to improve the control of pneumococcal infections caused by NVT, although neither of them contains serotype 24F. PCV20 provides a higher coverage of serotypes, but PCV15 is significantly more immunogenic than both PCV13 and PCV20 against serotype 3, although the clinical significance of this fact is unknown. Soon, extended-valence PCV will be available, specific for children or adults, or developed with new platforms, which allow, among other benefits, better preservation of antigenic epitopes and more potent immune responses.

Key words: *Pneumococcal infection; Invasive pneumococcal disease; Pneumococcal vaccines.*

Introducción

Se ha estimado que la inmunidad de grupo ha evitado el doble de número de casos que la acción directa de la vacuna en las personas vacunadas

La inmunidad de grupo producida por las VNC depende de su capacidad para reducir la colonización nasofaríngea. Las personas mayores de 65 años y los pacientes inmunodeprimidos son los que más se benefician de esta propiedad de las VNC. Se ha estimado que se necesitan alrededor de 10 años para que se consolide el efecto de la inmunidad de grupo

Las VNC han reducido la ENI y la enfermedad neumocócica no invasora causadas por los serotipos vacunales. El beneficio en la ENI ha sido el esperado según los resultados de los ensayos clínicos, pero en la OMA y la neumonía ha sido mayor al esperado

El advenimiento de las vacunas neumocócicas conjugadas (VNC), heptavalente (VNC7), decavalente (VNC10) y 13-valente (VNC13), ha supuesto un hito en el control de la enfermedad neumocócica invasora (ENI) y no invasora (neumonías, otitis media y sinusitis). El éxito de estas vacunas se ha debido no solo a su efectividad frente a la enfermedad neumocócica causada por los serotipos vacunales (SV) en las personas directamente vacunadas, sino también a su capacidad para proteger de forma indirecta a los sujetos no vacunados (inmunidad de grupo o de rebaño⁽¹⁾) que puede llegar a evitar el doble de casos de ENI que la protección directa. Los principales beneficiarios de la protección de grupo son los sujetos mayores de 65 años – el grupo con más alta letalidad en las infecciones neumocócicas – y los pacientes inmunodeprimidos, que por su enfermedad de base, no pueden responder, o lo hacen de forma subóptima a las VNC.

La protección de grupo se basa en la capacidad de las VNC, no compartida por las vacunas neumocócicas de polisacáridos puros, para reducir la colonización nasofaríngea por los SV. La desaparición, o la disminución de la densidad, en nasofaringe de los SV ocurre no solamente en las personas vacunadas, sino que se extiende también a los individuos no vacunados, lo que constituye la base de la protección indirecta. Es ilustrativo el hecho de que la inmunidad de grupo comience a aparecer cuando han sido vacunados al menos el 65 % de los niños, y que para que consolide totalmente se necesitan alrededor de 10 años⁽¹⁾.

La colonización nasofaríngea es también crucial en la selección de cepas resistentes a antibióticos. Con frecuencia, y a menudo de forma injustificada, los niños reciben antibióticos en infecciones de vías respiratorias altas o cuadros febriles que casi siempre son de etiología viral. El antibiótico elimina las cepas sensibles de nasofaringe, a la vez que facilita la expansión de las cepas resistentes. Inicialmente, un porcentaje significativo de las resistencias de neumococo a antibióticos estaba asociada a los denominados “serotipos pediátricos” contenidos en la VNC7. No es de extrañar, por tanto, que esta vacuna, al eliminar estos serotipos, tuviera un gran impacto en las resistencias de neumococo. Lo mismo sucedió con el serotipo 19A, un serotipo que había emergido y se había expandido rápidamente tras el uso de la VNC7 hasta causar, entre otras formas de ENI, el 25 % y el 30 % de las meningitis neumocócicas. Un porcentaje muy elevado de las cepas meníngeas del 19A exhibía resistencias de alto nivel a cefotaxima, que complicaban cada vez más el tratamiento de esta grave infección. La introducción de la VNC13 condujo a una práctica eliminación de estas cepas, permitiendo que las cefalosporinas sigan siendo el tratamiento empírico de elección la meningitis de los niños.

Impacto de las VNC en las infecciones neumocócicas

El impacto de las VNC frente a la ENI ha sido el que se había previsto desde los resultados de los ensayos clínicos que condujeron a su uso clínico. Dependiendo de las coberturas vacunales, y quizás de otros factores idiosincráticos geográficos, las VNC han reducido la incidencia de ENI por SV un 80-90 % en los sujetos vacunados, con una notable reducción también en las personas no vacunadas⁽²⁾, particularmente en las mayores de 65 años. Todavía más llamativo ha sido el hecho de que en las infecciones neumocócicas no invasoras (neumonía y otitis media aguda) el impacto haya sido significativamente mayor que el esperado^(3,4).

Un hallazgo sorprendente es que la vacunación del lactante con las VNC previene ulteriores episodios de otitis, no solo de etiología neumocócica, si no por *Haemophilus influenzae* no tipable, otitis de etiología mixta e incluso otitis con cultivo negativo⁽⁴⁾. Es un hecho bien conocido que cuando se padece una OMA en los primeros meses de vida se incrementa el riesgo de padecer episodios posteriores en la infancia. Este fenómeno se ha atribuido a una disfunción de la fisiología del oído medio tras la primera infección, disfunción que se va perpetuando a medida que se repiten los episodios de otitis. Por tanto, la evitación, por las VNC, de una primera OMA neumocócica en las edades tempranas de la vida impediría esta secuencia patológica⁽⁵⁾.

Numerosos trabajos han demostrado que la efectividad de las VNC frente a hospitalizaciones por neumonía y neumonía comprobada radiológicamente es superior a la que se había encontrado en los ensayos clínicos de efectividad^(3,6). Este mayor impacto en la vida real se debe, en parte, a

que en los ensayos clínicos se valora solo la efectividad, sin tener en cuenta el efecto de la inmunidad de grupo. Pero es muy probable que también intervengan otros factores. Las coinfecciones (virus-virus o virus-bacterias) juegan un papel central en el desarrollo de las enfermedades respiratorias, ya que facilitan la aparición de la enfermedad, que un patógeno aislado no sería capaz de producir por sí mismo. Un estudio realizado en Sudáfrica en el año 2000, avala esta hipótesis, ya que demostró que la vacunación de los niños con una VNC nonavalente redujo la incidencia de neumonías de etiología viral⁽⁷⁾. Esta puede ser la explicación de que la vacunación universal con las VNC reduzca también la incidencia de bronquiolitis⁽³⁾.

La nasofaringe es un complejo ecosistema dinámico, en el que conviven diferentes especies bacterianas, entre ellas el neumococo, de forma que cualquier cambio en una de las bacterias colonizadoras tiene repercusión en el resto. En la actualidad, de acuerdo con la composición del polisacárido capsular, existen 105 serotipos neumocócicos, cada uno de ellos con diferente capacidad colonizadora e invasora. La colonización por neumococo comienza en los meses siguientes al nacimiento, alcanza su pico (desde el 50 hasta más del 70 %) en los niños de 2-3 años de edad, y posteriormente decrece y se estabiliza entre un 5-10 % a partir de los 10 años en los países desarrollados. Sin embargo, en algunos países en vías de desarrollo se mantienen tasas de colonización del 25-50 % a lo largo de toda la infancia. El tiempo de colonización por neumococo es diferente para los distintos serotipos, variando entre 7 y 50 días.

La introducción de las VNC ha supuesto un impacto extraordinario en el ecosistema nasofaríngeo, al eliminar o disminuir la densidad de colonización de los SV, cuya última consecuencia es la disminución de la carga de enfermedad neumocócica. Sin embargo, el vacío ecológico así creado es ocupado rápidamente por otros serotipos neumocócicos, lo que, a su vez, da lugar cambios en la epidemiología de la enfermedad, que dependerán de las propiedades de los nuevos serotipos emergentes.

Como consecuencia de los cambios nasofaríngeos, en todos los países donde se han utilizado las VNC, con la excepción de los EEUU, se ha producido un incremento de la enfermedad neumocócica causada por los serotipos no vacunales (SNV)^(2,8,9). Este efecto es más intenso en las personas mayores de 65 y menores de 2 años, llegando incluso a casi anular el efecto neto de la vacuna, sobre todo en las personas mayores⁽⁸⁾. No se sabe a qué se debe el fenómeno de reemplazamiento. El que no se haya producido en los EEUU puede hacer pensar que se debe a la pauta 3+1 (tres dosis de primovacuna y una dosis de recuerdo) utilizada en este país. Sin embargo, esta hipótesis no ha podido ser verificada. El reemplazamiento es un fenómeno complejo, en el que varios factores, muy diferentes de unos países a otros (serotipos circulantes, circunstancias sociales, factores de riesgo, etc.) pueden modificarlo.

Epidemiología de las infecciones neumocócicas en España

Como era de esperar, el fenómeno del reemplazamiento también se ha producido en nuestro país, y en el momento actual alrededor de 2 de cada 3 casos de ENI se deben a SNV⁽¹⁰⁾, aunque algunos SV vacunales, como el serotipo 3, continúen entre los más frecuentes. En los niños menores de 5 años, los serotipos más prevalentes son: 3, 24F, 22F, 8, 15B, 19A, 10A, 15A, 38, y 33F. Sin embargo, en los adultos los 3 serotipos más frecuentes son 8, 3 y 22F. En los niños, al igual que en los adultos mayores de 65 años, el número de casos de ENI por serotipo 3 ha sufrido un marcado incremento en 2023 con respecto a 2022, hasta ser el serotipo que mayor número de casos de ENI ha causado en el último año en ambos grupos de edad. Por el contrario, el serotipo 24F es un serotipo fundamentalmente pediátrico, que aparece casi siempre en niños menores de 4 años, y prácticamente nunca en adultos. Su presencia ha sido constante, en los últimos 4 años, entre los tres serotipos más frecuentes causantes de ENI en los niños menores de 5 años⁽¹⁰⁾.

Un hecho que llama la atención es que, tanto en niños como en adultos, algunos SV sigan manteniéndose, en incluso aumentado, pese a las buenas coberturas vacunales, fenómeno que no solo ocurre en España⁽¹⁰⁾, sino en otros países europeos⁽²⁾. Un estudio reciente llevado a cabo en el Reino Unido ha demostrado que la proporción de ENI causada por SV ha aumentado desde un 20 a un 30 % a expensas de los serotipos 3, 19A y 19F en los dos últimos años, coincidiendo con el cambio vacunal desde la pauta 2+1 a 1+1 llevada a cabo en ese país⁽¹¹⁾. Por otra parte, estos tres

En la actualidad, el serotipo 3 es el primer causante de ENI tanto en niños como en adultos mayores de 65 años

La desaparición de los SV ha dado lugar a un aumento de la ENI causada por los SNV que ha disminuido el efecto global de la vacuna, sobre todo en mayores de 65 años

Los serotipos más frecuentemente implicados en los fallos vacunales son el 3, seguido del 19A y el 19F

serotipos son los más frecuentes en los casos de ENI en niños vacunados (fallos vacunales)⁽¹²⁾. En Portugal, después de la pandemia, el serotipo 3 ha sido también el más frecuente en la ENI seguido de los serotipos 8, 10A y 24 F⁽⁹⁾.

La efectividad de la VNC13 frente a la ENI por el serotipo 3 (70 %) es más baja que frente a otros serotipos⁽¹³⁾. Además, la efectividad frente a los serotipos 3 y 19A se pierde de forma más rápida que la efectividad frente al resto de serotipos vacunales de la VNC13⁽²⁾, lo que probablemente es determinante para que estos dos serotipos sean los que con más frecuencia están implicados en los fallos vacunales⁽¹²⁾. Por último, los niveles séricos de anticuerpos antipolisacáridos necesarios para la protección frente a la ENI por los serotipos 3, 19A y 19F, son varias veces más altos que frente al resto de los serotipos de la VNC13⁽¹⁴⁾.

Sin embargo, hay otros factores que explican, además de la efectividad, la persistencia del serotipo 3 y otros SV como el 19A y el 19F como causa de ENI. Los niveles de anticuerpos antipolisacáridos en plasma necesarios para reducir la colonización nasofaríngea son varias veces superiores a los niveles que protegen frente a ENI. Por tanto, algunos individuos podrían no alcanzar esta magnitud de anticuerpos tras la vacunación. De hecho, se ha demostrado que la VNC13 prácticamente no tiene efecto en la colonización nasofaríngea por el serotipo 3⁽¹⁵⁾. Un estudio reciente llevado a cabo en Inglaterra ha demostrado que, después una década de vacunación con la VNC13, sólo un 3 % de los niños tiene algunos SV residuales. De estos, los serotipos 3 y 19A son los más frecuentes, si bien la densidad de colonización es más baja que la de los serotipos no vacunales⁽¹⁶⁾.

El estudio de la epidemiología de las infecciones neumocócicas queda incompleto si no se tiene en cuenta, además de la distribución de los serotipos, las propiedades de los mismos. El serotipo 3 propende a causar en los niños y los adultos neumonías necrotizantes y empiemas, que exigen largos periodos de hospitalización. El serotipo 24F, que afecta sobre todo a niños menores de 2 años, posee un alto potencial invasivo, tiende a causar meningitis y es, con frecuencia, resistente a antibióticos^(9,17,18). Su rápido aumento en Francia prácticamente anuló la reducción inicial de la meningitis neumocócica conseguida por la VNC13⁽¹⁸⁾.

También es necesario considerar los serotipos que asocian resistencias bacterianas, como sucede con los serotipos 11A, 24F, 23B^(9,17,18). El incremento de casos del serotipo 11A, que en España afecta casi de forma exclusiva a los adultos, es significativo no solo por su resistencia a antibióticos, sino también por su elevada letalidad⁽¹⁹⁾. En España, el 11A es también, junto con los serotipos 3, 19A y 19F, uno de los más frecuentes, y el que más crecimiento ha experimentado, en la OMA con otorrea espontánea⁽²⁰⁾.

El serotipo 10A es también preocupante, ya que parece estar expandiéndose entre lactantes y tiende a causar meningitis^(9,17).

Nuevas vacunas neumocócicas de valencia ampliada

El predominio de los SNV en las infecciones neumocócicas, invasivas y no invasivas, en la actualidad, hace necesario el desarrollo de nuevas VNC, más allá de las utilizadas hasta ahora. En la actualidad existen dos nuevas VNC en nuestro país (VNC de valencia ampliada): la VNC15, que incluye los serotipos 22F y 33F, además de los de la VNC13; y la VNC20 (contiene los serotipos 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F y 33F, además de los incluidos en la VNC13) (Tabla I).

Actualmente, existen otras aproximaciones diferentes a las tradicionales para crear nuevas VNC. Una de ellas consiste en lo que se podría denominar “VNC a la carta”, es decir, vacunas que contienen serotipos preferentemente de niños o de adultos (Tabla I). La vacuna de adultos que contiene 21 serotipos (3, 6A, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, 15C, 16F, 17F, 19A, 20A, 22F, 23A, 23B, 24F, 31, 33F y 35B) conjugados con la proteína CRM197, ha sido aprobada recientemente por la FDA para la prevención de la ENI y neumonía en personas mayores de 18 años. Se estima que proporciona una cobertura del 84 % - muy superior a la de la VNC15 y VNC20 - frente a los serotipos causantes de ENI en mayores de 50 años. La misma compañía que ha elaborado esta vacuna está desarrollando una VNC 21- valente específica para los niños, pero en la actualidad no se conoce qué serotipos incluye.

Otras aproximaciones todavía más novedosas consisten en utilizar nuevas plataformas para la conjugación del *carrier* proteico y del polisacárido capsular, con objeto de generar respuestas inmunes más potentes y amplias que los métodos tradicionales de conjugación.

Una de ellas es la plataforma denominada *Multiple Antigens Presentation System* (MAPS)⁽²³⁾ desarrollada por la compañía Affinivax, posteriormente adquirida por GSK. En lugar de unir covalentemente el polisacárido capsular neumocócico con el *carrier* proteico, lo que hace es usar dos moléculas que tienden a unirse espontáneamente: la biotina y la rizavidina. La primera de estas moléculas se une a la molécula del polisacárido capsular, mientras que la rizavidina se une al *carrier* que está constituido con proteínas que provienen del propio neumococo. Se forma así un glicocomplejo de estructuras muy estables en las que se preserva el potencial inmunizante de los epítomos. Se genera una respuesta potente y amplia que incluye las células B, (con producción de anticuerpos frente al polisacárido y a las proteínas neumocócicas), las células T helper (TH1, TH2, TH17), las células T *killer* y las células T citotóxicas. Además, existe la posibilidad de que los anticuerpos contra las proteínas que componen el *carrier* proteico sean capaces de prevenir la infección causada por otros serotipos cuyos polisacáridos capsulares no están contenidos en la vacuna.

Mediante la plataforma MAPS se ha desarrollado una VNC 24 valente (Tabla I), que contiene los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B,7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F (compartidos con la VNC13 excepto el serotipo 6A) más los serotipos 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 20B, 22F, 33F. En un ensayo fase 1/2 en adultos, esta vacuna fue igual o más inmunógena que la VNC13 frente a los serotipos compartidos. Concretamente los títulos de actividad opsonofagocítica (OPA) frente a los serotipos 3, 5 y 19F fueron significativamente más altos con la VNC24 que con la VNC13. Además la VNC24 genera respuestas de anticuerpos frente a las proteínas del *carrier*, y respuestas TH17, aunque no se conoce el significado de estos hechos⁽²⁴⁾. En los niños, la vacuna está menos estudiada, pero produce una respuesta similar a la VNC13 frente a los serotipos compartidos con la VNC13.

Otra vacuna neumocócica 25 valente (VNC25) está siendo desarrollada por la compañía Inventprise (una compañía que se dedica, en colaboración con algunos gobiernos y ONGs, a fabricar vacunas de bajo coste para países del tercer mundo) que para la conjugación del polisacárido y la proteína utiliza una plataforma basada en un puente (*linker*) de hidrazida-polietileno glicol-hidrazida con formación de una estructura termoestable que preserva los epítomos inmunizantes, y da lugar a respuestas de anticuerpos anti-polisacáridos y OPA más altas que los métodos de conjugación tradicionales. Actualmente, se ha terminado un ensayo fase II en adultos jóvenes, pero no se conocen los resultados.

Dado el gran número de serotipos neumocócicos parece imposible incluir todos sus polisacáridos capsulares en una futura vacuna conjugada. Considerando este hecho la mirada se ha dirigido a varias proteínas neumocócicas que están altamente conservadas entre los diferentes serotipos⁽²⁵⁾. Algunas de estas proteínas inducen anticuerpos capaces de prevenir, en el animal de experimentación, la infección por distintos serotipos neumocócicos. Administradas por vía nasal, son capaces de producir respuestas inmunitarias locales, con reducción de la colonización nasofaríngea, propiedad considerada esencial para la generación de inmunidad del grupo. Dada que todas estas proteínas son factores de virulencia del neumococo, algunas han sido detoxificadas por métodos químicos, mientras que otras son proteínas recombinantes a las que se les retira su fracción tóxica. En cualquier caso, parece que el futuro más próximo de la vacunación neumocócica seguirá estando basado en las vacunas conjugadas.

Existen nuevas plataformas para la conjugación del *carrier* proteico y el polisacárido capsular, que unen estos componentes de las VNC mediante otras moléculas auxiliares, que permiten una mejor conservación de los epítomos antigénicos

El CAV de la AEP recomienda que la VNC13 sea sustituida por una de las nuevas vacunas de valencia ampliada en la vacunación sistemática antineumocócica infantil: VNC15 con pauta 2+1 o VNC20 con pauta 3+1. En niños que estén siendo vacunados con la VNC13 se puede cambiar a VNC15 o VNC20 en cualquier momento de la inmunización. Todos los pacientes inmunodeprimidos o de riesgo deberían inmunizarse con estas vacunas, aunque estén completamente inmunizados con la VNC13 y la vacuna neumocócica de 23 polisacáridos simples (VNP 23), siguiendo las pautas recomendadas por el CAV.

Bibliografía

1. Shiri T, Datta S, Madan J, Tsertsvadze A, Royle P, Keeling MJ, et al. Indirect effects of childhood pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2017;5(1):e51–9.
2. Savulescu C, Krizova P, Valentiner-branth P, Ladhani S, Rinta-kokko H, Levy C, et al. Effectiveness of 10 and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines against invasive pneumococcal disease in European children: SplDnet observational multicentre study. *Vaccine* 2023;40(29):3963–74.
3. Mackenzie GA, Hill PC, Jeffries DJ, Ndiaye M, Sahito SM, Hossain I, et al. Impact of the introduction of pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease and pneumonia in The Gambia: 10 years of population-based surveillance. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2021;21(9):1293–302.
4. Ben-Shimol S, Givon-Lavi N, Leibovitz E, Raiz S, Greenberg D, Dagan R. Impact of Widespread Introduction of Pneumococcal Conjugate Vaccines on Pneumococcal and Nonpneumococcal Otitis Media. *Clin Infect Dis*. 2016;63(5):611–8.
5. 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(4):480–92.
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(7):918–24.
7. Madhi SA, Klugman KP. A role for *Streptococcus pneumoniae* in virus-associated pneumonia. *Nat Med*. 2004;10(8):811–3.
8. Hanquet G, Krizova P, Dalby T, Ladhani SN, Nuorti JP, Danis K, et al. Serotype Replacement after Introduction of 10-Valent and 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccines in 10 Countries, Europe. *Emerg Infect Dis*. 2022;28(1):127–38.
9. Silva-Costa C, Gomes-Silva J, Pinho M, Friães A, Subtil-limpo F. Rebound of pediatric invasive pneumococcal disease in Portugal after the COVID-19 pandemic was not associated with significant serotype changes. *J Infect*. 2024;89:106242.
10. Pérez-García C, Sempere J, de Miguel S, Hita S, Úbeda A, Vidal EJ, et al. Surveillance of invasive pneumococcal disease in Spain exploring the impact of the COVID-19 pandemic (2019–2023). *J Infect* 2024;89(2):106204.
11. Bertran M, D'Aeth JC, Abdullahi F, Eletu S, Andrews NJ, Ramsay ME, et al. Invasive pneumococcal disease 3 years after introduction of a reduced 1 + 1 infant 13-valent pneumococcal conjugate vaccine immunisation schedule in England: a prospective national observational surveillance study. *Lancet Infect Dis*. 2024;24(5):546–56.
12. Mungall BA, Hoet B, Nieto Guevara J, Soumahoro L. A systematic review of invasive pneumococcal disease vaccine failures and breakthrough with higher-valency pneumococcal conjugate vaccines in children. *Expert Rev Vaccines*. 2022;21(2):201–14.
13. Sings HL, De Wals P, Gessner BD, Isturiz R, Laferriere C, McLaughlin JM, et al. Effectiveness of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine against Invasive Disease Caused by Serotype 3 in Children: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *Clin Infect Dis*. 2019;68(12):2135–43.
14. Andrews NJ, Waight PA, Burbidge P, Pearce E, Roalfe L, Zancolli M, et al. Serotype-specific effectiveness and correlates of protection for the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: A postlicensure indirect cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(9):839–46.
15. 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(7):952–62.
16. Tiley KS, Ratcliffe H, Voysey M, Jefferies K, Sinclair G, Carr M, et al. Nasopharyngeal Carriage of *Pneumococcus* in Children in England up to 10 Years After 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Introduction: Persistence of Serotypes 3 and 19A and Emergence of 7C. *J Infect Dis*. 2023;227(5):610–21.
17. Sempere J, Llamasí M, López Ruiz B, del Río I, Pérez-García C, Lago D, et al. Effect of pneumococcal conjugate vaccines and SARS-CoV-2 on antimicrobial resistance and the emergence of *Streptococcus pneumoniae* serotypes with reduced susceptibility in Spain, 2004–20: a national surveillance study. *Lancet Microbe*. 2022;3(10):e744–52.
18. Ouldali N, Levy C, Varon E, Bonacorsi S, Béchet S, Cohen R, et al. Incidence of paediatric pneumococcal meningitis and emergence of new serotypes: a time-series analysis of a 16-year French national survey. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(9):983–91.
19. De Miguel S, Latasa P, Yuste J, García L, Ordoñas M, Ramos B, et al. Age-dependent serotype-associated case-fatality rate in invasive pneumococcal disease in the autonomous community of Madrid between 2007 and 2020. *Microorganisms*. 2021;9(11):7–17.
20. Morales M, Ludwig G, Ercibengoa M, Esteva C, Sánchez-Encinales V, Alonso M, et al. Changes in the serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* causing otitis media after PCV13 introduction in Spain. *PLoS One*. 2018;13(12):1–12.

21. Pichichero M, Malley R, Kaur R, Zagursky R, Anderson P. Acute otitis media pneumococcal disease burden and nasopharyngeal colonization in children due to serotypes included and not included in current and new pneumococcal conjugate vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2023;22(1):118–38.
22. Ryman J, Sachs JR, Yee KL, Bannietts N, Weaver J, Weiss T. Predicted serotype-specific effectiveness of pneumococcal conjugate vaccines V114 and PCV20 against invasive pneumococcal disease in children. *Expert Rev Vaccines* 2023;23(1):60–8.
23. Malley R, Lu YJ, Sebastian S, Zhang F, Willer DO. Multiple antigen presenting system (MAPS): state of the art and potential applications. *Expert Rev Vaccines*. 2024;23(1):196–204.
24. Chichili GR, Smulders R, Santos V, Cywin B, Kovanda L, Van Sant C, et al. Phase 1/2 study of a novel 24-valent pneumococcal vaccine in healthy adults aged 18 to 64 years and in older adults aged 65 to 85 years. *Vaccine*. 2022;40(31):4190–8.
25. Li S, Liang H, Zhao SH, Yang XY, Guo Z. Recent progress in pneumococcal protein vaccines. *Front Immunol*. 2023;14(September):1–10.

Bibliografía comentada

- Shiri T, Datta S, Madan J, Tsertsvadze A, Royle P, Keeling MJ, et al. Indirect effects of childhood pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Heal [Internet]*. 2017;5(1):e51–9. Disponible en: [https://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(16\)30306-0](https://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(16)30306-0).
Excelente revisión sistemática sobre los efectos de la inmunidad de grupo. Imprescindible para obtener información sobre esta propiedad de las VNC, que es esencial para la prevención de las infecciones neumocócicas.
- 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 [Internet]*. 2016;16(4):480–92. Disponible en: [https://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00549-6](https://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00549-6).
El presente artículo explica cómo la vacunación con VNC en el lactante previene el desarrollo ulterior de otitis causadas por otras bacterias y otitis complejas. Las figuras son excelentes y proporcionan información visual muy completa.
- Sempere J, Llamasí M, López Ruiz B, del Río I, Pérez-García C, Lago D, et al. Effect of pneumococcal conjugate vaccines and SARS-CoV-2 on antimicrobial resistance and the emergence of *Streptococcus pneumoniae* serotypes with reduced susceptibility in Spain, 2004–20: a national surveillance study. *Lancet Microbe*. 2022;3(10):e744–52.
En este artículo se analiza la susceptibilidad a antibióticos en nuestro país de los diferentes serotipos. Imprescindible para conocer nuestra realidad respecto a este tema.
- De Miguel S, Latasa P, Yuste J, García L, Ordobás M, Ramos B, et al. Age-dependent serotype-associated case-fatality rate in invasive pneumococcal disease in the autonomous community of Madrid between 2007 and 2020. *Microorganisms*. 2021;9(11):7–17.
Artículo imprescindible para conocer la epidemiología de la ENI en nuestro país (los datos proceden del Laboratorio de Referencia del Neumoco del Centro Nacional de Epidemiología) y valorar el impacto de las nuevas VNC de Valencia ampliada. Las tablas y figuras, completan el texto y proporcionan información visual muy completa.
- Malley R, Lu YJ, Sebastian S, Zhang F, Willer DO. Multiple antigen presenting system (MAPS): state of the art and potential applications. *Expert Rev Vaccines*. 2024;23(1):196–204.
Para las personas interesadas en el mundo de la vacunología, este interesante artículo proporciona una información sobre la nueva plataforma Multiple Antigen Presentation System (MAPS) que logra una conjugación polisacárido capsular/carrier proteico más eficiente, al preservar los epítomos antigénicos mejor que el método tradicional de conjugación covalente, y una respuesta vacunal más potente y amplia. Las figuras facilitan la comprensión visual de esta plataforma con la que se están elaborando diferentes vacunas.

Conflictos de interés:

Participación en actividades educativas y formativas de Pfizer, Sanofi y MSD.

PREGUNTAS TIPO TEST

1. **¿Qué porcentaje aproximado de los niños que representan el objetivo de la vacunación sistemática frente a neumococo se necesita para que comience a aparecer la inmunidad de grupo?**
 - a) 15 %
 - b) 35 %
 - c) 45 %
 - d) 55 %
 - e) 65 %

2. **¿Cuál de las siguientes afirmaciones NO es cierta con respecto a la vacunación sistemática con la VNC13?**
 - a) El efecto en la reducción de las neumonías ha sido mayor el que demostró en los ensayos clínicos.
 - b) El efecto en la reducción de la OMA ha sido menor que el predicho por los ensayos clínicos.
 - c) Protege frente a OMA por *H. influenzae*.
 - d) La consolidación de la inmunidad de grupo necesita alrededor 10 años.
 - e) El mayor beneficio de la inmunidad de grupo se produce en mayores de 65 años e inmunodeprimidos.

3. **¿Cuál de los siguientes serotipos neumocócicos se asocia con más frecuencia a fallos vacunales con la VNC13 ?**
 - a) 7F
 - b) 6B
 - c) 23F
 - d) 3
 - e) 1

4. **¿Cuál de las siguientes afirmaciones NO es cierta con respecto a las vacunas de valencia ampliada (VNC15 y VNC20)?**
 - a) La VNC15 es más inmunógena que la VNC13 y la VNC20 frente al serotipo 3.
 - b) La VNC20 está aprobada para la vacunación sistemática de los niños con pautas 2+1 y 3+1.
 - c) La VNC20 incluye el serotipo multirresistente 11A.
 - d) Tanto la VNC15 como la VNC20 no contienen el serotipo 24F.
 - e) La inclusión de mayor número de serotipos en una VNC disminuye, en general, su inmunogenicidad.

5. **¿Cuál de las siguientes afirmaciones NO es cierta con respecto a la plataforma *Multiple Antigen Presentation Systems* (MAPS)?**
 - a) No utiliza el polisacárido capsular.
 - b) Induce respuestas humorales más potentes que los métodos de conjugación tradicional.
 - c) Induce respuestas TH1.
 - d) Induce respuestas TH17.
 - e) Utiliza como carrier proteico proteínas del neumococo.

Respuestas en la página 114