

Artículos Especiales



Vacunas neumocócicas conjugadas: antes y después de la entrada en calendario vacunal

Autor: Javier Álvarez Aldeán.
Hospital Costa del Sol. Marbella

Correo electrónico: javieraa@hcs.es

Resumen: El reciente anuncio por parte del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud de la inclusión de la vacuna neumocócica conjugada (VNC) en todos los calendarios autonómicos españoles ha supuesto una enorme satisfacción para los colectivos sociales y sanitarios que lo venían demandando desde hace años. La implantación a lo largo de 2015 - 2016 genera, no obstante, algunos retos e incertidumbres. A continuación se tratan los aspectos relativos a la evidencia disponible tras la implantación de las vacunas con más serotipos y su impacto en las distintas formas de enfermedad neumocócica.

Palabras clave: Streptococcus pneumoniae. Vacuna neumocócica conjugada. Serotipo. Enfermedad neumocócica invasiva. Otitis media aguda. Neumonía adquirida de la comunidad. Protección indirecta.

Recibido: 12-11-2015 Aceptado: 13-11-2015

Vox Paediatrica 2015; XXII(2):39-43

Introducción: *Streptococcus pneumoniae* es causa de numerosas enfermedades en niños y adultos que incluyen la enfermedad neumocócica invasiva (ENI) como meningitis, septicemia, artritis, bacteriemia oculta, etc. e infecciones mucosales como neumonías adquiridas de la comunidad (NAC) sin bacteriemia, otitis media aguda (OMA) y sinusitis.

La tipificación capsular da lugar a 93 serotipos (ST) de *S. pneumoniae*, de los cuales un pequeño número de ellos produce la mayoría de la enfermedad neumocócica invasiva (1,4,5,7F,14,18C,9V,19A), otros se caracterizan por colonizar faringe en portadores (23F,6A,6B,15,19F), algunos han mostrado una alta capacidad para resistencia antibiótica (6A,6B,9V,14,19A,19F,23F) y unos pocos se pueden presentar ocasionalmente de forma epidémica (1,2,3 y 5).

La colonización nasofaríngea es la primera etapa de la infección neumocócica, de modo que la enfermedad no ocurre sin dicha colonización previa por la cepa homóloga. Entender este fenómeno es primordial para conocer la enfermedad en sí y el mecanismo de acción de las vacunas. Así se entiende pues la protección directa que confiere la generación de anticuerpos frente a

la ENI y formas mucosales, y también la protección indirecta a través de la acción vacunal en nasofaringe, lo que confiere protección en mayor o menor grado sobre población infantil no vacunada y del adulto¹. Por tanto, el impacto de las VNCs va a ser el sumatorio de los impactos sobre ENI, formas mucosales y protección indirecta a través de la acción en la portación nasofaríngea, menos el sumatorio de la evolución de los serotipos no vacunales.

Evolución de la enfermedad neumocócica con las vacunas neumocócicas conjugadas:

La llegada en 2009 y 2010 de nuevas vacunas con más serotipos abrieron un nuevo escenario de protección. Las lecciones aprendidas tras los casi diez años desde la introducción de la VNC de 7 serotipos (VNC7) proporcionaron, en aquellos países donde se incluyó en calendario sistemático, la disminución y casi desaparición de la enfermedad invasora producida por los serotipos vacunales^{2,3} y un importante grado de protección indirecta¹. Al tiempo, aparecieron algunas sombras al observarse, primero, un fenómeno de reemplazo de serotipos no incluidos en la vacuna en la colonización nasofaríngea y, después, un cierto grado de enfermedad por reemplazo, en especial por el serotipo

19A^{4,5,6}. Este hecho es especialmente relevante en la experiencia observada en la Comunidad Autónoma de Madrid, donde tras algunos años de introducción de la vacuna en el mercado privado con coberturas medias, se introdujo en calendario en 2007, al tiempo que se establecía un sistema de vigilancia epidemiológica. Los datos iniciales mostraron un aumento discreto de la ENI a pesar de la introducción de la vacuna, debido sobre todo a la contribución de los serotipos no vacunales, especialmente el 1 y el 19A⁷. El estudio Barcino⁸ sobre ENI en dos hospitales de Barcelona mostraba también la emergencia de serotipos no vacunales, sobre todo 19A, 1 y 3 tanto en niños menores de 2 años como en los de 2 a 5 años.

A mediados de 2010 los países europeos comenzaron a cambiar a una vacuna de valencia superior (VNC10 y VNC13). Ese mismo año 26 países de la actual zona UE reportaron tras un sistema de vigilancia establecido en 2008 los serotipos más frecuentes en los casos de ENI (19A, 1, 7F, 3, 14, 22F, 8, 4, 12F y 19F). Con esos datos el potencial de cobertura de serotipos VNC7 en niños menores de 5 años en Europa, era del 19,2%. Para el mismo grupo de edad, la cobertura de serotipos de VNC10 y la VNC13 era 46,1% y 73,1%, respectivamente⁹.

Desde entonces, y de manera sucesiva, se han aportado datos de efectividad y/o impacto tras la implantación en los calendarios de distintas zonas geográficas. El análisis de los mismos puede, sin duda, ayudar a entender el modo en que VNC10 y VNC13 funcionan en la vida real y, por tanto, su utilidad en salud pública.

Experiencia en prevención de ENI:

En Estados Unidos se ha demostrado que la VNC13 reduce la ENI en todos los grupos de edad cuando se utiliza de forma rutinaria en los niños. Estos resultados proporcionan la seguridad de que, al igual que la VNC7, VNC13 también pueden prevenir la transmisión a las poblaciones no vacunadas. Los datos muestran una reducción del 93% sobre los casos esperados en casos de haber seguido con la VNC7. Se estimó en más de 30 000 casos de ENI y 3000 muertes evitadas en los primeros 3 años después de la introducción de VNC13. Asimismo entre los adultos, la incidencia de ENI en general también se redujo en un 12 al 32%¹⁰.

En Inglaterra y Gales la incidencia de ENI con VNC13 en comparación con la línea base pre-VNC7 se redujo en un 56%. La reducción del serotipo 19A, que había aumentado dramáticamente en los años pre-VNC13, fue del 91% en niños menores de 5 años. Se constató una protección indirecta similar a la de VNC7 a partir de los serotipos adicionales de VNC13. Se mostró asimismo un ligero aumento de serotipos no vacunales (SNV) en niños mayores de 2 años¹¹.

En Francia se observó el impacto de VNC13 en niños menores de 5 años con una reducción de ENI por todas las causas del 35% y de ENI por los 6 serotipos

adicionales incluidos en VNC13 de un 74%. En los niños menores de 2 años esta reducción fue del 84% (IC 95% 76 a 89)¹².

Es posible que la experiencia de Madrid (Estudio Heracles) sea única en el mundo, de forma que no haya ningún país o región en la que se introduce la VNC7 en 2007 (esquema 3+1), se cambia en 2010 a VNC13 (esquema 2+1) para retirarse en 2012 con cohortes en el mismo año de financiación pública y privada, posteriormente en 2013 (esquema 3+1) pasa a tener coberturas más bajas por estar en financiación privada y, finalmente, en 2015 (esquema 2+1) vuelve a financiación pública. Los datos de reducción de ENI pre-VNC13 vs post-VNC13 fue del 84% para todas las edades (91% en menores de 2 años y 77% en mayores de 5 años). Tras salir del sistema de financiación pública las coberturas cayeron del 95% hasta el 67% en 2013-2014. El impacto estimado de la efectividad "perdida" por la bajada de cobertura vacunal tras ser retirada la vacuna de financiación pública fue de +7%. El estudio Heracles ha mostrado asimismo a través de los sucesivos cortes anuales de efectividad datos de protección indirecta a los niños o adultos no vacunados^{13,14}.

En Finlandia ha sido recientemente publicado el impacto de la vacunación con VNC10. Este es el primer estudio poblacional que investiga el impacto de la introducción VNC10 sin uso previo de VNC7. La tasa de reducción de ENI en menores de 2 años por serotipos vacunales fue del 92% (IC 95% 86 a 95). La reducción de ENI por serotipo 19A (no incluido en VNC10) fue del 62% (IC 95% 20 a 85). Se observó asimismo un aumento no significativo SNV. El estudio sugiere que VNC10 proporciona cierta protección indirecta frente a ENI (48% de reducción con IC 95% 18 a 69) en niños de 2 a 5 años no vacunados por serotipos incluidos en la vacuna¹⁵.

Recientemente se publicaban datos de Brasil donde VNC10 está en calendario vacunal. Los datos son disonantes y varían según los estudios y regiones. Así, Domingues publicaba datos de efectividad frente a ENI del 86,5% para los serotipos incluidos en la vacuna (IC 95% 73 a 93) y 83,7% para serotipos "relacionados" (6A-19A) no incluidos en la vacuna (IC 95% 58 a 93)¹⁶. Para medir el impacto en ENI de VNC10 desde su introducción, Caierão publicaba recientemente los aislamientos obtenidos comparando los serotipos de la época pre y post vacunal. Los serotipos incluidos en la vacuna pasaban del 51,5 al 48,0% al tiempo que el serotipo 19A aumentaba del 2,5% al 4,8 % de los aislamientos¹⁷. El Sistema de Redes de Vigilancia de los Agentes Responsables de Neumonías y Meningitis Bacterianas (SIREVA) de forma concordante con la anterior también muestra un aumento de los aislamientos del serotipo 19A¹⁸.

En Quebec (Canadá) han sido utilizadas de forma consecutiva las tres vacunas (VNC7, VNC10 y desde 2011 VNC13). Este mismo año se han publicado da-

tos relativos a efectividad de dichas vacunas. Las tres vacunas mostraron alto nivel de protección contra la ENI causada por serotipos incluidos en su formulación. Tras la introducción de VNC7 en calendario, el serotipo 19A mostró un aumento sostenido. VNC10 mostró protección cruzada contra 19A¹⁹ cuyo descenso se hizo más acentuado tras la introducción de VNC13²⁰.

Prevención de la Neumonía Adquirida de la Comunidad (NAC) y Otitis Media Aguda (OMA):

Streptococcus Pneumoniae es ampliamente reconocido como el principal patógeno bacteriano que causa la neumonía adquirida en la comunidad en niños. Tras la introducción de la VNC7 en Estados Unidos se apreció un descenso del 43% en las NAC por todas las causas. Con la llegada de la VNC13 prosiguió el descenso un 27%. Estos datos indican que con la ampliación de la cobertura de los 6 serotipos adicionales también se amplió la efectividad vacunal²¹. Datos publicados mostraron también reducciones de hospitalización por NAC en menores de 2 años del 40% y disminución del 50% en empiema. Reducciones sustanciales también se obtuvieron en otros rangos de edad. Singularmente destacable fue la disminución de ingresos por NAC de entre el 25% y 34% en adultos de 18 años a mayores de 65 años²².

Los datos del Estudio Heracles en Madrid también mostraron reducciones del 87% en neumonía bacteriémica y del 62% en empiema al comparar los periodos pre y post VNC13¹³.

En países o regiones con VNC10, Brasil ha mostrado descensos de tasas de hospitalización por NAC del 12,65% en niños menores de 4 años comparando los periodos pre y post VNC10²³.

En cuanto a la OMA en Reino Unido, la introducción de la VNC7 se asoció con un 22% de reducción significativas de OMA en niños menores de 10 años y un 19% adicional de reducción después de la introducción VNC13. Estos descensos son equivalentes a 592.000 y 15.700 menos consultas y hospitalizaciones relacionadas con OMA, respectivamente, en Inglaterra y Gales cada año²⁴.

En Israel, donde el diagnóstico de OMA con frecuencia se obtiene tras cultivo por punción, se mostró una reducción hasta la casi eliminación de la enfermedad tras la introducción de VNC7 y VNC13. En comparación con el período anterior a las vacunas neumocócicas, la OMA causada por serotipos incluidos en VNC7 más los 6 serotipos adicionales de VNC13 se redujo en un 96% y 85% respectivamente²⁵.

Los datos de VNC10 en OMA se refieren a eficacia obtenida en los ensayos clínicos (no se disponen hasta el momento datos de efectividad). La eficacia vacunal mostrada fue del 16,1% (IC 95% -1 a 30,4) para el total de OMA, el 67,1% (IC 95% 17 a 86) para los serotipos incluidos en la vacuna y del 25,7% (IC 95% -232 a 83) de protección cruzada con serotipos no incluidos en la

vacuna. El escaso número de episodios confirmados por cultivo confiere los amplios márgenes de intervalo de confianza²⁶.

Inmunidad de grupo:

Desde la introducción de VNC7 se observó y documentó la menor incidencia de ENI en pacientes no vacunados (niños y adultos) que se beneficiaban de la menor circulación de los serotipos vacunales por la acción de la vacuna en nasofaringe². Moore llega a estimar desde la introducción VNC13 un total de 30.000 casos de ENI y 3.000 muertes evitadas, de los que 2/3 partes lo son en mayores de 5 años²⁷. Este fenómeno ha sido observado asimismo en Inglaterra y Gales tras 8 años de introducción de la VNC7 y con VNC13 a partir de 2010¹¹.

Hay datos de protección indirecta en España. En Navarra se ha observado que la incidencia de ENI por cualquier serotipo disminuyó significativamente en personas de 5 a 64 años y en mayores de 65 años entre 2010 y 2013, mientras que la ENI por serotipos incluidos en VNC13 descendió significativamente (52%) en el total de la población²⁸. En la Comunidad de Madrid entre 2008 y 2013 se redujo significativamente la incidencia de ENI en mayores de 59 años hasta un 26%²⁹. En Galicia, tras el uso sistemático de VNC13, ha mostrado asimismo el descenso en número de casos en todas las edades en el bienio 2011-2012³⁰.

Discusión:

Es evidente el enorme beneficio que ha significado la introducción de las vacunas con más serotipos (VNC10 y VNC13) en los calendarios vacunales en forma de disminución de la ENI para los serotipos incluidos en las mismas. Existen datos concluyentes asimismo de la efectividad en la prevención de enfermedad neumocócica no invasora, siendo estos datos más consistentes con la utilización de VNC13, especialmente en lo que se refiere a OMA.

Desde el punto de vista de salud pública es asimismo muy relevante la consideración de los beneficios adicionales que confiere la protección indirecta, máxime si tenemos en cuenta que la mortalidad por enfermedad neumocócica tiene lugar sobre todo en edades avanzadas en población no vacunada. Parece que esta protección está claramente relacionada con el impacto en la portación nasofaríngea, lo que daría lugar a una menor circulación de los serotipos vacunales. Este fenómeno ha sido claramente demostrado en el caso de VNC13³¹ y también con VNC10 para los serotipos incluidos, aunque no se demostró para los SNV 6A y 19A, lo que sugeriría por tanto ausencia de protección indirecta para los mismos³².

Es bien conocido el fenómeno de reemplazo de serotipos en todas las edades tras la utilización sistemática de VNC7^{4,5,6} en niños y también se dispone de ciertas evidencias de reemplazo en los niños pequeños y en los de mayor edad tras el uso sistemático de VNC13

en la infancia¹¹. Debe seguirse pues un estricto control de la evolución de los serotipos en el tiempo, teniendo en cuenta la magnitud del impacto diferencial entre los episodios evitados con VNC13 y con VNC10, y el impacto de las cepas de serotipos no incluidos que pudieran emerger. Estos datos deben ser tenidos en cuenta a la hora de establecer el calendario vacunal.

Conviene tener en cuenta en todo momento la correcta vacunación de los grupos de riesgo para ENI. No se dispone de datos de inmunogenicidad ni de seguridad de VNC10 en estos niños con mayor riesgo de padecimiento de infecciones neumocócicas³³ por lo que actualmente la vacuna que debe utilizarse en estas situaciones es VNC13³⁴. Existen amplias recomendaciones para ello referente a número de dosis según la edad, estado de inmunodepresión o inmunocompetencia, utilización de la vacuna polisacárida de 23 serotipos además de VNC13, etc^{35,36}. Los niños prematuros de menos de 32 semanas tienen hasta 9 veces más probabilidad de padecer ENI³⁷. Es importante tener en cuenta que en aquellos lugares con pautas de VNC 2+1 como suele suceder en calendarios oficiales, este colectivo de niños prematuros deben recibir una dosis adicional para completar esquema 3+1³⁶.

Para acabar en el momento actual, próximo a finalizar el año 2015, un total de 12 comunidades autónomas (CCAA) españolas han incluido en su calendario la vacuna neumocócica conjugada, en todos los casos hasta ahora VNC13. Otras 4 CCAA han anunciado el inicio del programa a primeros de 2016. Sería deseable que el resto iniciase la inclusión sin esperar a finalizar 2016 por el impacto en términos de salud pública que ello implica, utilizando los criterios de evidencia exigidos para estas decisiones y las recomendaciones de las Sociedades Científicas.

Bibliografía

- Centers for Disease Control and Prevention. Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease. United States, 1998-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2005; 54:893-7
- Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis*. 2010; 201:32-41
- Disponible en: Gov.UK. Pneumococcal disease: guidance, data and análisis. <https://www.gov.uk/government/collections/pneumococcal-disease-guidance-data-and-analysis>
- Muñoz-Almagro C, Jordán I, Gené A, Latorre C, García-García JJ, Pallarés R. Emergence of invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes in the era of 7-valent conjugate vaccine. *Clin Infect Dis*. 2008; 46:174-82.
- Muñoz-Almagro C, Esteva C, Fernández de Sevilla M, Selva L, Gene A, Pallarés R. Emergence of invasive pneumococcal disease by multidrug-resistant serotype 19A among children in Barcelona. *J Infect*. 2009; 59:75-82.
- Singleton R, Hennesy TW, Bilko LR et al. Invasive Pneumococcal Disease Caused by Nonvaccine Serotypes Among Alaska Native Children With High Levels of 7-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Coverage. *JAMA*. 2007;297(16):1784-1792
- J.Picazo, J.Ruiz-Contreras, J.Casado Flores 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*. January 2011 18:1, 89-94
- Estudio Barcino: Coll F, Moraga-Llop FA, Fernández de Sevilla M, García-García JJ, Jordán I, Codina M, et al. Serotype distribution in pneumococcal pleural empyema in Barcelona, Spain (2007-2009). 28th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases. Niza, Francia, 4-8 mayo; 2010. p. 51
- Navarro-Torné A, Gomes-Dias J, Quinten C et al. European enhanced surveillance of invasive pneumococcal disease in 2010: Data from 26 European countries in the post-heptavalent conjugate vaccine era. *Vaccine*. Volume 32, Issue 29, 17 June 2014, Pages 3644-3650
- Moore M, Link-Gelles R, Schaffner W et al. Effect of use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children on invasive pneumococcal disease in children and adults in the USA: analysis of multisite, population-based surveillance. *Vaccine*. Volume 15, No. 3, p301-309, March 2015
- Waight PA, Andrews NJ, Ladhani S et al. 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. *Vaccine*. Volume 15, No. 5, p535-543, May 2015
- Lepoutre A, Varon E, Georges S et al. Impact of the pneumococcal conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in France, 2001-2012. *Vaccine*. Volume 33, Issue 2, 3 January 2015, Pages 359-366
- Picazo J, Ruiz-Contreras J, Casado J et al. Expansion of Serotype Coverage in the Universal Pediatric Vaccination Calendar: Short-Term Effects on Age- and Serotype-Dependent Incidence of Invasive Pneumococcal Clinical Presentations in Madrid, Spain. *Clin Vaccine Immunol* 2013 Oct; 20(10): 1524-30
- Picazo et al. Changes in incidence of serotype-specific invasive pneumococcal disease (IPD) after withdrawal of PCV13 from the pediatric vaccination calendar in Madrid. Presentado en el ISPPD 2014 Abstract 0089
- Jokinen J, Rinta-Kokko A, Siira L et al. Impact of Ten-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccination on Invasive Pneumococcal Disease in Finnish Children – A Population-Based Study. *Plos one* March 17, 2015
- Domingues C, Verani J, Montenegro E et al. Effectiveness of ten-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease in Brazil: a matched case-control study. *Lancet Resp Med*, Volume 2, No. 6, p464-471, June 2014
- Gaierão J, Hawkins P, Sant'anna FH, da Cunha GR, d'Azevedo PA, McGee L, et al. (2014) Serotypes and Genotypes of Invasive *Streptococcus pneumoniae* Before and After PCV10 Implementation in Southern Brazil. *PLoS ONE* October 2014 | Volume 9 | Issue 10 | e111129

- 18.** SIREVA II (Sistema de Redes de Vigilancia de los Agentes Responsables de Neumonías y Meningitis Bacterianas). Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=5461%3Asireva-ii-sistema-redes-vigilancia-agentes-responsables-neumonias-meningitis-bacterianas-&catid=3609%3ALaboratory-services-sireva-ii&Itemid=3953&lang=en.
- 19.** Deceuninck G, De Serres G, Boulianne N et al. Effectiveness of three pneumococcal conjugate vaccines to prevent invasive pneumococcal disease in Quebec, Canada. *Vaccine*. Volume 33, Issue 23, 28 May 2015, Pages 2684-2689
- 20.** De Wals P, Lefebvre B, Markowski F et al. Impact of 2 + 1 pneumococcal conjugate vaccine program in the province of Quebec, Canada. *Vaccine*. Volume 32, Issue 13, 14 March 2014, Pages 1501-1506
- 21.** Griffin M, Mitchel E, Moore M et al. Declines in Pneumonia Hospitalizations of Children Aged <2 Years Associated with the Use of Pneumococcal Conjugate Vaccines — Tennessee, 1998-2012. *MMWR Weekly* / Vol. 63 / No. 44 November 7, 2014
- 22.** Simonsen L, Taylor R, Schuck C et al. Effect of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on admissions to hospital 2 years after its introduction in the USA: a time series analysis. *Lancet Resp Med*. Volume 2, No. 5, p387-394, May 2014
- 23.** Comerlato-Scotta M, Veras T, Colling-Klein P 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*. Vol 32, Issue 35, 31 July 2014 Pag 4495-4499
- 24.** Lau W, Murray M, El-Turki A et al. Impact of pneumococcal conjugate vaccines on childhood otitis media in the United Kingdom *Vaccine*. Volume 33, Issue 39, 22 September 2015, Pages 5072-5079
- 25.** Ben-Shimol S, Givon-Lavi N, Leibowitz E et al. Near elimination of otitis media caused by the PCV13 serotypes in Southern Israel shortly after sequential introduction of PCV7/PCV13. *Clin Infect Dis*. (2014) 59 (12): 1724-1732
- 26.** Tregnaghi M, Sáez-Llorens X, López P 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 Medicine*. June 2014 | Volume 11 | Issue 6 | e1001657
- 27.** M. Moore. Update on PCV13 Effectiveness and Herd Effects in the US. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), Feb 2014. Disponible en: <http://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/min-archive/min-2014-02.pdf>
- 28.** Guevara M, Ezpeleta C, Gil-Setas A, et al. Reduced incidence of invasive pneumococcal disease after introduction of the 13-valent conjugate vaccine in Navarre, Spain, 2001-2013. *Vaccine* 2014; 32(22): 2553-2562.
- 29.** Gutiérrez Rodríguez MA, Ordobás Gavín MA, García-Comas L, et al. Effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in adults aged 60 years and over in the Region of Madrid, Spain, 2008-2011. *Euro Surv* 2014; 19 (40). Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EE/V19N40/art20922.pdf>
- 30.** Xunta de Galicia. La vacunación infantil con vacuna conjugada trecevalente: Dos años de estudio piloto. *Boletín Epidemiológico de Galicia* 2013; vol. XXV, no 3:1-15. Disponible en: http://www.sergas.es/gal/documentacionTecnica/docs/SaudePublica/begs/BEG_XXV-3.pdf
- 31.** Dagan R, Juergens C, Trammel J et al. Efficacy of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) versus that of 7-valent PCV (PCV7) against nasopharyngeal colonization of antibiotic-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae*. *J Infect Dis* 2015; 211:1144-53.
- 32.** Hammitt L, Akech D, Morpeth 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. *The Lancet Global Health*. Volume 2, Issue 7, July 2014, Pages e397-e405
- 33.** Synflorix. Ficha técnica. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000973/WC500054346.pdf
- 34.** Prevenar13. Ficha técnica. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/001104/WC500057247.pdf
- 35.** Grupo de trabajo vacunación frente a neumococo en grupos de riesgo 2015 de la Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones. Utilización de la vacuna frente a neumococo en grupos de riesgo. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2015. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Neumococo_Gruposriesgo.pdf
- 36.** Moreno D, Álvarez FJ, Arístegui J et al. Calendario de vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones 2015. *An Pediatr (Barc)*. 2015; 82(1):44.e1-44.e12
- 37.** Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr Infect Dis J*. 2000; 19(3): 187-95.