



Vacunas

www.elsevier.es/vac



Revisión

Vacunación frente a la enfermedad neumocócica con vacunas conjugadas: ¿qué es lo que verdaderamente importa?



J.C. De Moraes^a, X.M. Pérez Porcuna^b, J. Nieto-Guevara^{c,*}, A. Eisman^d, B. Torres^d, J.L. Gonzalez Redondo^d y X. Saez-Llorens^e

^a Faculdade de Ciências Médicas, Santa Casa de São Paulo, São Paulo, Brasil

^b EAP Sta Eugènia, Pediatria d'Osona, Institut Català de la Salut, Barcelona, España

^c GSK, Departamento médico, City of Knowledge, Ciudad de Panamá, Panamá

^d GSK, Departamento médico, Tres Cantos, Madrid, España

^e Servicio de Infectología, Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel, Ciudad de Panamá, Panamá

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 13 de agosto de 2019

Aceptado el 3 de febrero de 2020

Palabras clave:

Streptococcus pneumoniae

Infección neumocócica

Neumonía

Otitis media

Vacunas antineumocócicas

Impacto poblacional

R E S U M E N

Ciertas enfermedades prevenibles con vacunas, como la enfermedad neumocócica invasiva (ENI), la neumonía y la otitis media (OM) son causadas por *Streptococcus pneumoniae*. Las vacunas neumocócicas conjugadas (VNC) han contribuido de manera considerable a reducir la carga de la enfermedad neumocócica. La evidencia bibliográfica publicada indica que la VNC con la proteína D de *Haemophilus influenzae* y la VNC de 13 valencias tienen un impacto comparable sobre la carga de la enfermedad neumocócica. Esta opinión ha sido emitida por entidades independientes y reconocidas de salud pública como la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS). El efecto neto se ve limitado por el reemplazo continuo de serotipos no incluidos en las formulaciones. Los estudios centrados en serotipos concretos deberían reconocer que el objetivo principal de la vacunación con las VNC es reducir la carga global de la enfermedad, independientemente de los serotipos contenidos en la formulación.

© 2020 GlaxoSmithKline Biologicals S.A. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Vaccination with conjugate vaccines against pneumococcal disease: What really matters

A B S T R A C T

Certain vaccine-preventable diseases such as invasive pneumococcal disease (IPD), pneumonia, and otitis media (OM) are caused by *Streptococcus pneumoniae*. Pneumococcal conjugate vaccines (PCVs) have significantly contributed to reduce the burden of pneumococcal

Keywords:

Streptococcus pneumoniae

Pneumococcal infection

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: javier.a.nieto@gsk.com (J. Nieto-Guevara).

<https://doi.org/10.1016/j.vacun.2020.02.001>

1576-9887/© 2020 GlaxoSmithKline Biologicals S.A. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Pneumonia
Otitis media
Pneumococcal vaccines
Population impact

disease. The evidence from published literature indicates that the pneumococcal *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine and the 13-valent PCV have similar impact against pneumococcal disease burden. This opinion has been adopted by independent recognized public health entities such as the World Health Organization and the Pan American Health Organization. The net effect is limited by the continuous replacement of serotypes not contained in the formulations. The studies focusing on specific serotypes should recognize that the main goal of the vaccination with PCVs is to reduce the overall burden of disease regardless the serotypes already contained into formulation.

© 2020 GlaxoSmithKline Biologicals S.A. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introducción

La bacteria *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) causa una serie de enfermedades invasivas como meningitis, bacteriemia, sepsis, neumonía bacteriémica y enfermedades mucosales no invasivas, como neumonía sin bacteriemia, otitis media (OM) y sinusitis¹⁻³. Este patógeno coloniza principalmente la nasofaringe de lactantes y niños pequeños, y se transmite por medio de gotas respiratorias^{1,3}. En la actualidad se han descrito más de 90 serotipos, de los cuales de 6 a 11 se consideran responsables de más del 70% de la enfermedad neumocócica invasiva (ENI)¹.

La ENI es una carga para la salud pública, con tasas de incidencia y mortalidad mayores en los niños de <2 años y los adultos >65 años^{1,4,5}. En 2010, la incidencia global de la ENI en Europa fue de 5,2/100.000, con 18,5 casos por 100.000 niños <1 año⁴. La incidencia de la ENI en los países en desarrollo es aún más alta, con una incidencia anual estimada de ENI entre los niños de África de 62,6/100.000⁶.

S. pneumoniae es la principal bacteria responsable de la neumonía adquirida en la comunidad (NAC), que a menudo da lugar a ingresos hospitalarios e intervenciones quirúrgicas. Además, es responsable del 78% de las neumonías lobares en niños¹. En 2015, se estimó que en todo el mundo habían ocurrido aproximadamente 8,9 millones de episodios de neumonía en niños ≤5 años de edad, de los cuales 3,5 millones se consideraron graves⁷. De las 257.000 muertes estimadas en todo el mundo, las proporciones más altas ocurrieron en Asia y África⁷.

Más del 80% de los niños <3 años sufren al menos un episodio de OM aguda (OMA) y el 40% experimenta más de 6 episodios antes de cumplir 7 años⁸. A pesar de ser menos grave que las otras enfermedades neumocócicas, la OMA altera las actividades diarias de los niños y sus familias, y es responsable de cuantiosos gastos en salud y consumo de antibióticos⁹.

En la actualidad, existen 2 tipos de vacunas antineumocócicas: las de polisacáridos y las conjugadas. Las primeras, disponibles desde principios de la década de 1980, contienen 23 serotipos (polisacáridos) neumocócicos (VNP23). Sin embargo, proporcionan una inmunogenicidad escasa en los niños <2 años y no producen respuesta anamnésica a ninguna edad¹.

La unión de polisacáridos de *S. pneumoniae* con una proteína portadora inmunógena dio lugar a las vacunas conjugadas actuales¹, que aumentan la respuesta inmunitaria, en especial

en los niños <2 años, e inducen memoria inmunológica¹. Entre todas las vacunas neumocócicas conjugadas (VNC), la de 7 valencias (VNC7), que incluía 7 polisacáridos neumocócicos (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F) conjugados con una variante no tóxica del toxoide diftérico material de reacción cruzada 197 (CRM₁₉₇), fue la primera que se introdujo en los programas de inmunización¹⁰. La VNC7 fue reemplazada de forma gradual por las nuevas vacunas conjugadas de 10 y 13 valencias¹.

La VNC con la proteína D de *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) (vacuna neumocócica conjugada con la proteína D de *Haemophilus influenzae* [PHiD-CV]; Synflorix; GSK, Bélgica), contiene 10 polisacáridos neumocócicos (1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F y 23F), 8 de los cuales están conjugados por separado con la proteína D derivada de *H. influenzae* no tipificable^{1,10}. Los otros 2 se conjugan con los toxoides tetánico (18C) y diftérico (19F). En la actualidad, PHiD-CV está indicada para la inmunización frente a la ENI, la neumonía y la OMA causada por *S. pneumoniae* en lactantes y niños <5 años¹.

La VNC de 13 valencias (VNC13) contiene 13 polisacáridos neumocócicos (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F) conjugados de manera individual con CRM₁₉₇ (VNC13; Prevenar 13; Pfizer, EE. UU.)^{1,10}. Sus indicaciones son la inmunización frente a la ENI, la neumonía y la OMA causadas por *S. pneumoniae* en lactantes, niños, adolescentes y adultos¹.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda la inclusión de PHiD-CV y VNC13 en los calendarios anuales de vacunación infantil¹. Desde 2009, muchos países las han introducido en sus programas de vacunación infantil. De ahí la necesidad de disponer de datos comparados sobre el impacto de ambas vacunaciones en poblaciones distintas o en las mismas poblaciones en periodos diferentes, en la toma de decisiones sobre los programas de vacunación.

Los parámetros de evaluación del comportamiento de una vacuna deben considerar el contexto de implementación de la estrategia de vacunación. Por tanto, definimos, eficacia como los resultados de salud evaluados en condiciones ideales de aplicación medidos mediante ensayos clínicos controlados¹¹, efectividad como los resultados de salud obtenidos en condiciones reales de aplicación de la vacuna, medidos mediante estudios epidemiológicos, analíticos observacionales, de casos y controles, cohortes prospectivas o cohortes indirectas e impacto de los resultados de salud en una población vacunada en una determinada área geográfica medidos mediante estudios descriptivos de tendencia de antes y después¹¹ (los estudios observacionales no analíticos de cohortes suficientemente amplias y de horizonte temporal suficientemente largo

se considerarán a efectos de este artículo como estudios de impacto).

Hay un número limitado de datos comparativos sobre el impacto de PHiD-CV o VNC13. Por tanto, es difícil evaluar las complejidades de la efectividad vacunal e impacto basándose solo en los casos y serotipos aislados¹⁰. Los objetivos de este estudio fueron poner en contexto los datos de impacto de las actuales VNC disponibles, así como revisar la posición de los organismos internacionales con respecto a las conclusiones y las recomendaciones del uso de las VNC para reducir la carga de la enfermedad neumocócica.

Material y métodos

Para preparar este manuscrito, una revisión narrativa no sistemática de la literatura fue llevada a cabo a través de la base de datos de Medline vía PubMed para identificar los artículos que evaluaban el impacto de PHiD-CV y VNC13 en niños ≤ 18 años publicados del 1 de enero del 2013 al 28 de febrero del 2019 (día de la última búsqueda), combinando los siguientes términos: pneumococcal conjugate vaccine, PCV13, 13-valent pneumococcal conjugate vaccine, PCV10, 10-valent pneumococcal conjugate vaccine, PHiD-CV, 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine, invasive pneumococcal disease, invasive disease, pneumonia, community-acquired pneumonia, otitis media, acute otitis media. Los artículos resultantes de esta búsqueda están incluidos en las [tablas 1-4](#). Los artículos elegibles incluyeron publicaciones de análisis de vigilancia basada en laboratorio antes y después del uso de las vacunas, análisis de series temporales y estudios observacionales de cohorte prospectivas o retrospectivas de base poblacional. Para la comparación de algunos resultados finales para los que no se dispone de estudios de impacto, se utilizaron estudios de casos y controles y de cohortes que evalúan efectividad, no impacto, como «proxy» del impacto. Se excluyeron publicaciones reportando estudios piloto, protocolos, estudios preclínicos y análisis de costo-efectividad, portación nasofaríngea, estudios en modelos animales y aquellos cuyo objetivo era la vacunación en la población adulta. Cartas al editor, editoriales, comentarios, opiniones y artículos evaluando solo coberturas vacunales también fueron excluidos. Otros documentos técnicos o científicos fueron obtenidos a través del buscador de Google.

Resultados

Enfermedad neumocócica invasiva

Impacto de PHiD-CV en poblaciones distintas

En Brasil, según un análisis de serie temporal, 3 años después de su incorporación en 2010, la PHiD-CV tuvo un impacto sobre los casos de ENI en niños < 4 años, particularmente sobre los serotipos contenidos en la vacuna, mientras que habían aumentado los serotipos no contenidos en la vacuna¹². Del mismo modo, en un estudio posterior de vigilancia por laboratorio se comunicó que, 5 años después de la introducción de PHiD-CV, los serotipos contenidos en la vacuna

habían disminuido de forma considerable, cambiando así el perfil de los serotipos restantes que causan la ENI¹³. Otro hallazgo importante consistió en que, 3 años después de la introducción de PHiD-CV, se encontró un impacto sustancial sobre los serotipos contenidos en la vacuna en la población no vacunada (18-64 y ≥ 65 años), lo que denota inmunidad de grupo¹³. Los serotipos 19A, 6C y 3, que se habían incrementado de manera sustancial en todos los grupos de edad, fueron las principales causas de las ENI restantes en Brasil¹³.

En un estudio de Canadá se observó un impacto en la incidencia global de ENI (sobre todo por los serotipos 7F y 19A) en niños < 5 años expuestos a PHiD-CV¹⁴.

En los Países Bajos, donde se implementó VNC7 en 2006 y se sustituyó por PHiD-CV en 2011, hubo un impacto del 80% de reducción sobre la incidencia global de la ENI en niños < 5 años¹⁵.

En un estudio de cohortes de Finlandia en niños de $\leq 6,5$ años se demostró que, 6 años después de la incorporación de PHiD-CV en 2010, hubo un impacto del 79% de reducción sobre la incidencia de la ENI global, con un 94% de reducción en la incidencia de los serotipos incluidos en la vacuna¹⁶. Hubo un impacto del 40% de reducción sobre la incidencia de la ENI (de 6,3 a 3,8 por 100.000 personas/año), debido sobre todo a la disminución relativa del 95% en la incidencia del serotipo 6A; el impacto sobre la reducción de la incidencia del serotipo 19A no alcanzó significación estadística¹⁶.

En 2018, en un breve informe belga se indicaba que, tras el cambio de VNC13 a PHiD-CV, la incidencia de ENI relacionada con el serotipo 19A se había multiplicado por 10 entre los niños de ≤ 2 años¹⁷. Sin embargo, este análisis se basó en datos de tipificación de un solo año y no en varios años de vigilancia. Además, los autores no tuvieron en cuenta el aumento similar de la ENI observado antes del cambio ni tampoco consideraron la disminución en la incidencia de la ENI en niños < 1 año asociada con PHiD-CV¹⁸.

Impacto de VNC13 en poblaciones distintas

En un estudio realizado en Francia se comprobó que, 2 años después de la incorporación de VNC13, que reemplazó a VNC7 en 2010, hubo un impacto en la incidencia de la ENI global y de la ENI por los serotipos de VNC13 distintos de VNC7¹⁹. Sin embargo, el período prevacunal era corto y no permitió una evaluación adecuada de las tendencias prevacunales¹⁹.

En un estudio observacional retrospectivo noruego basado en la población se observó un impacto en la incidencia global de la ENI, en especial en niños < 2 años (60%, de 20 a 8,1 por 100.000), 2 años después de la incorporación de VNC13²⁰.

Investigadores de los EE. UU. utilizaron un modelo de series temporales para comparar la incidencia real frente a la esperada si la VNC13 no hubiera reemplazado nunca a la VNC7²¹. Señalaron que la VNC13 habría tenido un impacto del 64% de reducción sobre la incidencia global de la ENI en los niños < 5 años. Una limitación de este estudio es que, según el modelo, la incidencia de ENI debida a los serotipos de VNC13/distintos de VNC7 seguiría aumentando después de la incorporación de VNC13²¹.

En un estudio realizado en Australia se compararon períodos equivalentes de 3,5 años después de la incorporación de VNC7 y de VNC13²². Los autores describieron un impacto del 11% de reducción sobre la incidencia global de ENI en todas

las edades después de incorporar VNC13, comparado con el período anterior a VNC13. Al comparar períodos equivalentes de VNC7, el impacto resultó del 42%. Tras la incorporación de VNC13, se demostró que solo el impacto en la incidencia de ENI debida al serotipo 19A tenía una magnitud similar a la observada después de la implementación de VNC7²².

En 2 estudios, uno de Inglaterra y Gales²³ y otro de Suecia²⁴, se evaluó el impacto de VNC13 durante los primeros 4 años después de su incorporación (2010). En el estudio de Inglaterra y Gales se comunicó un impacto del 32% de reducción sobre la incidencia global de ENI en todos los grupos etarios, en comparación con el período anterior a VNC13. Hubo un impacto del 69% de reducción sobre la incidencia de ENI debida a los serotipos de VNC13/distintos de VNC7 y la mayor reducción ocurrió en niños <5 años de edad (91% en niños de 2-4 años y 89%

en niños <2 años)²³. Con respecto a los serotipos adicionales específicos de VNC13, hubo un impacto significativo de reducción sobre la incidencia de los serotipos 1, 6A, 7F y 19A en todos los grupos etarios (en niños de <5 años, los descensos alcanzaron el 91%, 100%, 91% y 91%, respectivamente) pero el serotipo 3 mostró fluctuaciones anuales y solo se redujo de forma significativa en los grupos etarios de 5-64 años (59%) y >65 años (44%)²³. En el estudio de Suecia se observó un impacto estadísticamente significativo sobre la incidencia global de ENI en niños <2 años, en comparación con el período anterior a VNC7 y un impacto no estadísticamente significativo en comparación con el período posterior a VNC7²⁴. En consonancia con el estudio de Inglaterra y Gales, hubo un impacto sobre la incidencia de ENI por todos los serotipos de VNC13, excepto la del serotipo 3, que se elevó. Entre los serotipos que disminuyeron,

Tabla 1 – Impacto de PHiD-CV y VNC13 en la incidencia de ENI en niños < 5 años

Primer autor, año de publicación del artículo, país (región) ^{ref.}	Diseño del estudio	Tipo de vacuna (pauta de dosificación, si procede), año de incorporación al PNV	Períodos de estudio	Fuente de los datos	Resultados de la incidencia de ENI en niños <5 años																										
PHiD-CV																															
Brandileone MC, 2018, Brasil ¹³	Análisis de vigilancia nacional basado en el laboratorio	PHiD-CV (3+1), 2010	Antes de PHiD-CV, 2005-2009 Poco después de PHiD-CV, 2010-2013 Bastante después de PHiD-CV, 2014-2015	Laboratorio nacional de referencia	Serotipos en niños de 2 meses-4 años: PHiD-CV: • Casos de meningitis: ↓ 83,4% • Casos distintos de meningitis: ↓ 87,4% Distintos de PHiD-CV: • Casos de meningitis: ↑ 287,9% • Casos distintos de meningitis: ↑ 387,5%																										
Andrade AL, 2016, Brasil ¹²	Análisis de series de tiempo	PHiD-CV, 2010	Antes de la vacunación 2008-2009 frente a después de la vacunación 2011-2013	Sistema de vigilancia pasivo basado en el laboratorio del país (SINAN) y laboratorio nacional de referencia	Casos de ENI: 2-23 m: • Impacto del 57,6-62,0% frente al período prevacunal (P<0,001) • Impacto del 44,2% sobre las tasas predichas (IC del 95%: 15,8-72,5) 2-4 años: • Impacto del 38% frente al período prevacunal (P<0,001) • Impacto del 14,7% sobre las tasas predichas (IC del 95%: 8,7-115,1%) Serotipos: PHiD-CV: ↓ 41,3% VNC13/distintos de PHiD-CV: ↑ 62,8%																										
De Wals P, 2014, Canadá (Quebec) ¹⁴	Análisis secuencial de vigilancia	VNC7 (3+1), 2002 VNC7 (2+1), 2004 PHiD-CV, 2009 VNC13, 2011	Antes de VNC7, 2001-2004 Implementación de VNC7, 2005-2006 Continuación de VNC7, 2007-2009 Implementación de PHiD-CV, 2010-2011	Registro provincial de enfermedades de declaración obligatoria y datos de vigilancia del laboratorio	Ti por 100.000 PA en niños <5 años: <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Registro de enfermedades de declaración obligatoria</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Antes de VNC7, 2001-2004</td> <td>67,0</td> </tr> <tr> <td>Implementación de VNC7, 2005-2006</td> <td>26,4</td> </tr> <tr> <td>Continuación de VNC7, 2007-2009</td> <td>31,9</td> </tr> <tr> <td>Implementación de PHiD-CV, 2010-2013</td> <td>23,8</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Laboratorios de salud pública</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>2005</td><td>30,6</td></tr> <tr><td>2006</td><td>20,2</td></tr> <tr><td>2007</td><td>28,2</td></tr> <tr><td>2008</td><td>30,2</td></tr> <tr><td>2009</td><td>33,0</td></tr> <tr><td>2010</td><td>23,4</td></tr> <tr><td>2011</td><td>19,6</td></tr> </tbody> </table> VNC7: ↑ Serotipos 19A y 7F PHiD-CV: ↓ Serotipos 7F en niños de 6-23 m VNC13: ↓ Serotipos 19A en niños de 12 a 23 m	Registro de enfermedades de declaración obligatoria		Antes de VNC7, 2001-2004	67,0	Implementación de VNC7, 2005-2006	26,4	Continuación de VNC7, 2007-2009	31,9	Implementación de PHiD-CV, 2010-2013	23,8	Laboratorios de salud pública		2005	30,6	2006	20,2	2007	28,2	2008	30,2	2009	33,0	2010	23,4	2011	19,6
Registro de enfermedades de declaración obligatoria																															
Antes de VNC7, 2001-2004	67,0																														
Implementación de VNC7, 2005-2006	26,4																														
Continuación de VNC7, 2007-2009	31,9																														
Implementación de PHiD-CV, 2010-2013	23,8																														
Laboratorios de salud pública																															
2005	30,6																														
2006	20,2																														
2007	28,2																														
2008	30,2																														
2009	33,0																														
2010	23,4																														
2011	19,6																														
Knol MJ, 2015, Países Bajos ¹⁵	Análisis de los datos de vigilancia	VNC7 (3+1), 2006 PHiD-CV, 2011	Antes de VNC7, 2004-2006 Antes de PHiD-CV, 2009-2011 Poco después de PHiD-CV, 2011-2013 3 años después de PHiD-CV, 2013-2014	Sistema de vigilancia del laboratorio centinela que cubre ~25% de la población del país	Incidencia de ENI en niños <5 años: ↓ 80% VNC7: • ↓ Serotipos de VNC7 (90% para 2014) • ↑ Serotipos distintos de VNC7 (38% para 2011) PHiD-CV: • Eliminación de los serotipos 1, 5, 7F en niños <2 años • ↑ Serotipos distintos de PHiD-CV																										

Tabla 1 (continuación)

Rinta-Kokko H, 2018, Finlandia ¹⁸	Estudio de vigilancia por cohortes, basado en la población	PHID-CV (2+1), 2010	2010-2016	Registro nacional de enfermedades infecciosas: base de datos de vigilancia de laboratorio basada en la población	<p><i>Impacto global (niños elegibles para la vacuna de 3-78 m):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • ↓ Incidencia de ENI del 79% (IC del 95%: 74-83%) • ↓ Incidencia de serotipos de PHID-CV del 94% (IC del 95%: 91-96%) <p><i>Impacto indirecto (niños no vacunados 19-131 m):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • ↓ Incidencia de ENI del 33% (IC del 95%: 8-52%) • ↓ Incidencia de serotipos de PHID-CV del 58% (IC del 95%: 37-73%)
VNC13					
Lepoutre A, 2015, Francia ¹⁹	Análisis de los datos de vigilancia	VNC7, 2003 VNC13, 2010	Antes de VNC7, 2001-2002 Después de VNC7, 2008-2009 Después de VNC13, 2012	Casos de la red de laboratorios Epibac, 2001-2012	<p>VNC7:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ↓ 19% Incidencia de ENI en niños <2 años • ↓ 90% de serotipos de VNC7 en niños <5 años • ↑ 150% de serotipos de VNC13/distintos de VNC7 en niños <2 años y ↑ >200% en niños 2-4 años <p>VNC13:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ↓ 30% Incidencia de ENI en niños <2 años • ↓ 38% Incidencia de ENI en niños 2-4 años • ↓ 74% de serotipos de VNC13/distintos de VNC7 en niños <5 años y ↓ 84% en niños <2 años
Steens A, 2013, Noruega ²⁰	Estudio observacional de cohortes, retrospectivo de base poblacional	VNC7 (2+1), 2006 VNC13 (2+1), 2011	Antes de VNC, 2005 frente a VNC7, año 2007 VNC7, año 2010 frente a VNC13, año 2012	Sistema de vigilancia de enfermedades transmisibles del país, 2004-2012	<p><i>RTI 2007:2005</i></p> <p>Niños <2 años:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0,42 ENI global • 0,23 ENI por tipos de VNC7 • 1,40 ENI por tipos distintos de VNC7 <p>Niños de 2-4 años:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0,53 ENI global • 0,55 ENI por tipos de VNC7 • 0,50 ENI por tipos distintos de VNC7 <p><i>RTI 2012:2010</i></p> <p>Niños <2 años:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0,40 ENI global • 0,00 ENI por tipos de VNC7 • 0,00 ENI por tipos de VNC13/distintos de VNC7 • 1,12 ENI por tipos distintos de VNC13 <p>Niños de 2-4 años:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0,79 ENI global • ∞ VNC7 • 0,48 ENI por tipos de VNC13/distintos de VNC7 • 1,28 ENI por tipos distintos de VNC13
Waight PA, 2015, R.U. (Inglaterra y Gales) ²¹	Estudio observacional de cohortes	VNC7 (2+1), 2006 VNC13 (2+1), 2010	Antes de VNC7, 2000-2006 Antes de VNC13, 2008-2010 VNC13 año epidemiológico 2013/14	Base central de datos del Centre for Infectious Disease Surveillance and Control del Public Health England	<p>RTI 2013/14 relativa a 2008-2010</p> <p>Niños <2 años:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0,54 ENI global • 0,24 ENI por tipos de VNC7 • 0,11 ENI por tipos de VNC13/distintos de VNC7 • 1,28 tipo no vacunal <p>Niños de 2-4 años:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0,52 ENI global • 0,20 ENI por tipos de VNC7 • 0,09 ENI por tipos de VNC13/distintos de VNC7 • 1,71 tipo no vacunal
Ladhani SN, 2018, R.U. (Inglaterra y Gales) ²²	Estudio nacional observacional de cohortes, prospectivo	VNC7 (2+1), 2006 VNC13 (2+1), 2010	Antes de VNC7, 2000-2006 Antes de VNC13, 2008-2010 VNC13 año epidemiológico 2016/17	Datos de vigilancia nacional	<p>Niños <2 años:</p> <p>RTI 2016/17 relativa a 2008-2010</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0,64 ENI global • 0,05 ENI por tipos de VNC7 • 0,12 ENI por tipos de VNC13/distintos de VNC7 • 1,59 tipo no vacunal <p>RTI 2016/17 frente a 2000-2006</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0,28 ENI global • 0,00 ENI por tipos de VNC7 • 0,22 ENI por tipos de VNC13/distintos de VNC7 • 2,01 tipos no vacunales

Tabla 1 (continuación)

Galanis I, 2016, Suecia (Condado de Estocolmo) ²⁴	Estudio de base poblacional	VNC7 (2+1), 2007 VNC13, 2010	3 años antes y 7 años después de la incorporación de VNC: 2 años de VNC7 y 4 años de VNC13. Antes de VNC7, 2005-2007 VNC7, años 2009-2010 Después VNC13, 2011-2014	Neumococos aislados de pacientes con ENI entre 2005 y 2014 en los laboratorios de microbiología clínica del condado de Estocolmo Frotis nasofaríngeo de niños de 1-5 años	Niños <2 años: VNC7 produjo <ul style="list-style-type: none"> • ↓ 60% ENI global • ↓ 92% ENI por tipos de VNC7 VNC13 produjo <ul style="list-style-type: none"> • ↓ 64% ENI global • ↓ 100% ENI por tipos de VNC7 • ↑ 7 veces ENI por tipos distintos de VNC13 																																																																											
Jayasinghe S, 2017, Australia ²²	Análisis nacional de los datos de vigilancia	VNC7 (3+0), 2005 VNC13 (3+0), 2011	Antes de VNC7 y antes de VNC13: 3 años antes de la incorporación de cada vacuna Después de VNC7 y después de VNC13: últimos 12 meses de los 3,5 años después de la incorporación de cada vacuna	Sistema de vigilancia pasivo basado en el laboratorio nacional	Niños <2 años: <ul style="list-style-type: none"> • ↓ 82% incidencia global de ENI en 2014 • ↓ 98% ENI por tipos vacunales Niños de 2-4 años: <ul style="list-style-type: none"> • ↓ 69% incidencia global de ENI en 2014 • ↓ 96% ENI por tipos vacunales 																																																																											
Moore MR, 2015, EE. UU. (condados y estados seleccionados) ²¹	Análisis poblacional basado en los datos de vigilancia en un modelo de series de tiempo	VNC7 (3+1), 2000 VNC13, 2010	1998-1999 2004-2010 2012-2013	Datos basados en el laboratorio y la población 2004-2013, del Emerging Infection Program / Active Bacterial Core surveillance de los CDC	Niños <5 años: Impacto de VNC13: <ul style="list-style-type: none"> • ↓ 64% ENI global • ↓ 93% ENI por tipos de VNC13/distintos de VNC7 • No hubo un aumento significativo de los serotipos distintos de VNC13 																																																																											
PHiD-CV/VNC13																																																																																
Naucler P, 2017, Suecia ²⁶	Estudio de cohortes de base poblacional	VNC7 (2+1), 2007 PHiD-CV (2+1), 2009 (octubre) VNC13 (2+1), 2009 (octubre)	2005-2016	Public Health Agency de Suecia	Niños <5 años Incidencia global de ENI: <ul style="list-style-type: none"> • En 2006: 19,3 por 100.000 • En 2016: 5,5 por 100.000 																																																																											
Deceuninck G, 2015, Canadá (Quebec) ²⁷	Estudio de casos y controles	VNC7 (2+1), 2004 PHiD-CV (2+1), 2009 VNC13 (2+1), 2011	2005-2013	Casos de ENI confirmados por el laboratorio y notificados a las autoridades regionales de salud pública	EV (≥1 dosis) frente a ENI: Cualquier serotipo: <ul style="list-style-type: none"> • VNC7: 50% (IC del 95%: 29-64%) • PHiD-CV: 72% (IC del 95%: 46-85%) • VNC13: 66% (IC del 95%: 29-83%) 																																																																											
Experiencia del sur de Europa con ambas vacunas																																																																																
Aguiar SI, 2014, Portugal ²⁹	Estudio de vigilancia prospectivo	VNC7, 2001 PHiD-CV, 2009 VNC13, 2010	Años epidemiológicos 2008-2012 (de la semana 26 de un año a la semana 25 del año siguiente)	Laboratorios de microbiología y departamentos de pediatría de 61 hospitales en todo el país	Tasa de incidencia por 100.000 por serotipos de ENI: Niños <1 año <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>2008-9</th> <th>2009-10</th> <th>2010-11</th> <th>2011-12</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Todos</td> <td>52,1</td> <td>38,5</td> <td>22,9</td> <td>25,1</td> </tr> <tr> <td>VNC7</td> <td>12,8</td> <td>7,7</td> <td>8,0</td> <td>7,4</td> </tr> <tr> <td>PHiD-CV</td> <td>21,2</td> <td>11,0</td> <td>9,2</td> <td>8,9</td> </tr> <tr> <td>VNC13</td> <td>43,6</td> <td>22,0</td> <td>12,6</td> <td>14,8</td> </tr> </tbody> </table> Niños de 1-<2 años <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>2008-9</th> <th>2009-10</th> <th>2010-11</th> <th>2011-12</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Todos</td> <td>31,6</td> <td>26,2</td> <td>21,7</td> <td>16,1</td> </tr> <tr> <td>VNC7</td> <td>12,2</td> <td>8,0</td> <td>6,8</td> <td>7,0</td> </tr> <tr> <td>PHiD-CV</td> <td>14,6</td> <td>11,4</td> <td>6,8</td> <td>7,0</td> </tr> <tr> <td>VNC13</td> <td>28,0</td> <td>20,5</td> <td>13,7</td> <td>9,0</td> </tr> </tbody> </table> Niños de 2-4 años <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>2008-9</th> <th>2009-10</th> <th>2010-11</th> <th>2011-12</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Todos</td> <td>11,3</td> <td>10,6</td> <td>5,3</td> <td>7,5</td> </tr> <tr> <td>VNC7</td> <td>1,4</td> <td>2,0</td> <td>0,4</td> <td>2,4</td> </tr> <tr> <td>PHiD-CV</td> <td>9,5</td> <td>8,1</td> <td>3,7</td> <td>3,1</td> </tr> <tr> <td>VNC13</td> <td>11,3</td> <td>9,6</td> <td>4,1</td> <td>5,1</td> </tr> </tbody> </table>		2008-9	2009-10	2010-11	2011-12	Todos	52,1	38,5	22,9	25,1	VNC7	12,8	7,7	8,0	7,4	PHiD-CV	21,2	11,0	9,2	8,9	VNC13	43,6	22,0	12,6	14,8		2008-9	2009-10	2010-11	2011-12	Todos	31,6	26,2	21,7	16,1	VNC7	12,2	8,0	6,8	7,0	PHiD-CV	14,6	11,4	6,8	7,0	VNC13	28,0	20,5	13,7	9,0		2008-9	2009-10	2010-11	2011-12	Todos	11,3	10,6	5,3	7,5	VNC7	1,4	2,0	0,4	2,4	PHiD-CV	9,5	8,1	3,7	3,1	VNC13	11,3	9,6	4,1	5,1
	2008-9	2009-10	2010-11	2011-12																																																																												
Todos	52,1	38,5	22,9	25,1																																																																												
VNC7	12,8	7,7	8,0	7,4																																																																												
PHiD-CV	21,2	11,0	9,2	8,9																																																																												
VNC13	43,6	22,0	12,6	14,8																																																																												
	2008-9	2009-10	2010-11	2011-12																																																																												
Todos	31,6	26,2	21,7	16,1																																																																												
VNC7	12,2	8,0	6,8	7,0																																																																												
PHiD-CV	14,6	11,4	6,8	7,0																																																																												
VNC13	28,0	20,5	13,7	9,0																																																																												
	2008-9	2009-10	2010-11	2011-12																																																																												
Todos	11,3	10,6	5,3	7,5																																																																												
VNC7	1,4	2,0	0,4	2,4																																																																												
PHiD-CV	9,5	8,1	3,7	3,1																																																																												
VNC13	11,3	9,6	4,1	5,1																																																																												

Tabla 1 (continuación)

D'Ancona F, 2015, Italia (7 regiones italianas) ³⁰	Estudio observacional, prospectivo	VNC7, 2006 en el país pero variado en las 21 regiones italianas entre 2006 y 2010 ³¹ VNC13, 2010	Todos los años de 2008 a 2014	Datos del sistema nacional de vigilancia pasiva de 2008-2014	<ul style="list-style-type: none"> ↓ 56% Incidencia de ENI en niños <5 años ENI por serotipos de VNC13: 77% en 2008 → 35% en 2014 <p>Incidencia de ENI por 100.000 habitantes:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>0-23 m</th> <th>1-4 años</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>2008</td><td>12,0</td><td>5,9</td></tr> <tr><td>2009</td><td>10,5</td><td>4,7</td></tr> <tr><td>2010</td><td>9,3</td><td>5,1</td></tr> <tr><td>2011</td><td>8,6</td><td>5,1</td></tr> <tr><td>2012</td><td>7,7</td><td>3,4</td></tr> <tr><td>2013</td><td>5,2</td><td>3,3</td></tr> <tr><td>2014</td><td>5,9</td><td>2,5</td></tr> </tbody> </table>		0-23 m	1-4 años	2008	12,0	5,9	2009	10,5	4,7	2010	9,3	5,1	2011	8,6	5,1	2012	7,7	3,4	2013	5,2	3,3	2014	5,9	2,5																																																																		
	0-23 m	1-4 años																																																																																													
2008	12,0	5,9																																																																																													
2009	10,5	4,7																																																																																													
2010	9,3	5,1																																																																																													
2011	8,6	5,1																																																																																													
2012	7,7	3,4																																																																																													
2013	5,2	3,3																																																																																													
2014	5,9	2,5																																																																																													
Martinelli D, 2014, Italia (Apulia) ³¹	Cálculo del impacto mediante vigilancia <i>ad hoc</i> de casos de ENI confirmada por laboratorio	VNC7, 2006 en el país, pero variado en las 21 regiones italianas entre 2006 y 2010 VNC13, 2010	2001-2011	Vigilancia <i>ad hoc</i> prospectiva confirmada por el laboratorio de casos de ENI entre niños hospitalizados ≤5 años, 2010-2013	Impacto del programa de vacunación: 84,3% (IC del 95%: 84,0-84,6%)																																																																																										
España																																																																																															
Latasa Zamalloa P, 2018, Madrid ³²	Estudio observacional	VNC7 (3+1), 2006 VNC13 [(2+1) 2011-2012 y (3+1) 2013-2015]	2011-2012 y 2013-2015 frente a 2008-2010	Red de vigilancia epidemiológica de la Comunidad Autónoma de Madrid, 2008-2015	<p>RTI por serotipos de ENI:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Todos</th> <th>VNC7</th> <th>VNC13/distintos de VNC7</th> <th>Distintos de VNC13</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2011-2012/2008-2010</td> <td>0,67</td> <td>0,43</td> <td>0,46</td> <td>1,01</td> </tr> <tr> <td>2013-2015/2008-2010</td> <td>0,67</td> <td>0,45</td> <td>0,25</td> <td>1,32</td> </tr> </tbody> </table>		Todos	VNC7	VNC13/distintos de VNC7	Distintos de VNC13	2011-2012/2008-2010	0,67	0,43	0,46	1,01	2013-2015/2008-2010	0,67	0,45	0,25	1,32																																																																											
	Todos	VNC7	VNC13/distintos de VNC7	Distintos de VNC13																																																																																											
2011-2012/2008-2010	0,67	0,43	0,46	1,01																																																																																											
2013-2015/2008-2010	0,67	0,45	0,25	1,32																																																																																											
Ciruela P, 2018, Cataluña ³³	Análisis de los datos de vigilancia	VNC13 (2+1), 2016	2010-2014 frente a 2007-2009	Sistema de reporte microbiológico de la Agencia de Salud Pública de Cataluña	<p>Niños <2 años:</p> <p>RTI 2010-2014 frente a 2006-2009</p> <ul style="list-style-type: none"> 0,66 (0,56-0,76) ENI global <p>Niños 2-4 años:</p> <ul style="list-style-type: none"> 0,56 (0,47-0,65) ENI global 																																																																																										
Guevara M, 2014, Navarra ³⁴	Análisis de los datos de vigilancia	VNC7, 2001 PHiD-CV, 2009 ^c VNC13, 2010	Uso limitado de VNC7, 2001-2003 Uso ampliado de VNC7, 2004-2009 VNC13, 2010-2013	Vigilancia activa de la base de datos basada en la población	<p>Niños <5 años:</p> <p>2004-2009 frente a 2001-2003:</p> <ul style="list-style-type: none"> ↓ 30% ENI global ↓ 86% ENI por tipos de VNC7 ↑ 11% ENI por tipos de VNC13/distintos de VNC7 ↑ 106% ENI por tipos distintos de VNC13 <p>2010-2013 frente a 2004-2009:</p> <ul style="list-style-type: none"> ↓ 69% ENI global ↓ 88% ENI por tipos de VNC7 ↓ 79% ENI por tipos de VNC13/distintos de VNC7 ↓ 36% ENI por tipos distintos de VNC13 																																																																																										
Picazo J, 2013, Mallorca ³⁵	Análisis prospectivo	VNC7, 2001 PHiD-CV, 2009 ^c VNC13, 2010	2008, 2009, 2010	Datos de vigilancia hospitalaria activa - 3 hospitales de la isla	<p>Tasa de incidencia por 100.000 habitantes por serotipos de ENI:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="5">Niños <12 m</th> </tr> <tr> <th></th> <th>2008</th> <th>2009</th> <th colspan="2">2010</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Todos</td><td>11,7</td><td>10,5</td><td colspan="2">47,3</td></tr> <tr><td>VNC7</td><td>0,0</td><td>0,0</td><td colspan="2">0,0</td></tr> <tr><td>PHiD-CV</td><td>0,0</td><td>0,0</td><td colspan="2">0,0</td></tr> <tr><td>VNC13</td><td>0,0</td><td>0,0</td><td colspan="2">23,7</td></tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="5">Niños de 1-<2 años</th> </tr> <tr> <th></th> <th>2008</th> <th>2009</th> <th colspan="2">2010</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Todos</td><td>82,7</td><td>94,2</td><td colspan="2">19,3</td></tr> <tr><td>VNC7</td><td>31,0</td><td>20,9</td><td colspan="2">0,0</td></tr> <tr><td>PHiD-CV</td><td>41,4</td><td>20,9</td><td colspan="2">0,0</td></tr> <tr><td>VNC13</td><td>62,0</td><td>41,9</td><td colspan="2">19,3</td></tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="5">Niños de 2-4 años</th> </tr> <tr> <th></th> <th>2008</th> <th>2009</th> <th colspan="2">2010</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Todos</td><td>44,5</td><td>42,8</td><td colspan="2">24,7</td></tr> <tr><td>VNC7</td><td>3,7</td><td>3,6</td><td colspan="2">3,5</td></tr> <tr><td>PHiD-CV</td><td>33,4</td><td>10,7</td><td colspan="2">3,5</td></tr> <tr><td>VNC13</td><td>40,8</td><td>25,0</td><td colspan="2">10,6</td></tr> </tbody> </table>	Niños <12 m						2008	2009	2010		Todos	11,7	10,5	47,3		VNC7	0,0	0,0	0,0		PHiD-CV	0,0	0,0	0,0		VNC13	0,0	0,0	23,7		Niños de 1-<2 años						2008	2009	2010		Todos	82,7	94,2	19,3		VNC7	31,0	20,9	0,0		PHiD-CV	41,4	20,9	0,0		VNC13	62,0	41,9	19,3		Niños de 2-4 años						2008	2009	2010		Todos	44,5	42,8	24,7		VNC7	3,7	3,6	3,5		PHiD-CV	33,4	10,7	3,5		VNC13	40,8	25,0	10,6	
Niños <12 m																																																																																															
	2008	2009	2010																																																																																												
Todos	11,7	10,5	47,3																																																																																												
VNC7	0,0	0,0	0,0																																																																																												
PHiD-CV	0,0	0,0	0,0																																																																																												
VNC13	0,0	0,0	23,7																																																																																												
Niños de 1-<2 años																																																																																															
	2008	2009	2010																																																																																												
Todos	82,7	94,2	19,3																																																																																												
VNC7	31,0	20,9	0,0																																																																																												
PHiD-CV	41,4	20,9	0,0																																																																																												
VNC13	62,0	41,9	19,3																																																																																												
Niños de 2-4 años																																																																																															
	2008	2009	2010																																																																																												
Todos	44,5	42,8	24,7																																																																																												
VNC7	3,7	3,6	3,5																																																																																												
PHiD-CV	33,4	10,7	3,5																																																																																												
VNC13	40,8	25,0	10,6																																																																																												

CDC: Centers for Disease Control and Prevention (Centros para el control y la prevención de enfermedades) de EE. UU.; EE. UU.: Estados Unidos; ENI: enfermedad neumocócica invasiva; EV: efectividad vacunal; IC: intervalo de confianza; m: meses (de edad); PA: personas-año; PHiD-CV: vacuna neumocócica conjugada con la proteína D de *Haemophilus influenzae*; PNV: programa nacional de vacunación; ref.: referencia; RTI: razón entre las tasas de incidencia; R.U.: Reino Unido; SINAN: Sistema nacional brasileño de vigilancia de enfermedades no contagiosas; TI: tasa de incidencia; VNC: vacuna neumocócica conjugada; VNC7: vacuna neumocócica conjugada de 7 valencias; VNC13: vacuna neumocócica conjugada de 13 valencias; ↑: aumento; ↓: disminución.

^a Condados seleccionados en California, Colorado, Georgia, Maryland, Nueva York, Oregón, Tennessee y estados de Connecticut, Minnesota, Nuevo México.

^b A.P. Bolzano, A.P. Trento, Emilia-Romagna, Friuli-Venezia Giulia, Lombardia, Piemonte, Veneto.

^c Se ha utilizado muy poco en España²⁸.

CDC: Centers for Disease Control and Prevention (Centros para el control y la prevención de enfermedades) de EE. UU.; EE. UU.: Estados Unidos; ENI: enfermedad neumocócica invasiva; EV: efectividad vacunal; IC: intervalo de confianza; m: meses (de edad); PA: personas-año; PHiD-CV: vacuna neumocócica conjugada con la proteína D de *Haemophilus influenzae*; PNV: programa nacional de vacunación; ref.: referencia; RTI: razón entre las tasas de incidencia; R.U.: Reino Unido; SINAN: Sistema nacional brasileño de vigilancia de enfermedades no contagiosas; TI: tasa de incidencia; VNC: vacuna neumocócica conjugada; VNC7: vacuna neumocócica conjugada de 7 valencias; VNC13: vacuna neumocócica conjugada de 13 valencias; ↑: aumento; ↓: disminución.

^a Condados seleccionados en California, Colorado, Georgia, Maryland, Nueva York, Oregón, Tennessee y estados de Connecticut, Minnesota, Nuevo México.

^b A.P. Bolzano, A.P. Trento, Emilia-Romagna, Friuli-Venezia Giulia, Lombardia, Piemonte, Veneto.

^c Se ha utilizado muy poco en España²⁸.

Tabla 2 – Impacto de PHiD-CV y VNC13 en la neumonía

Primer autor, año de publicación del artículo, país (región) ^{ref.}	Diseño del estudio	Tipo de vacuna (pauta de dosificación, si procede), año de incorporación al PNV	Períodos de estudio	Fuente de los datos	Resultados
PHiD-CV					
Andrade AL, 2017, Brasil ³⁷	Análisis de series de tiempo	PHiD-CV (3+1), 2010	2005-2009 2011-2015	Datos de vigilancia nacional	<p><i>Tasas de hospitalización por neumonía:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <12 meses: ↓ 13,9% (IC del 95%: 4,9-22,9%) 12-23 meses: ↓ 22,2% (IC del 95%: 13,8-30,7%) 2-4 años: ↓ 17,6% (IC del 95%: 9,3-26,0%) <p><i>Cambio porcentual relativo en las tasas de hospitalización:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <12 meses: ↓ 26,5% (IC del 95%: 17,5-35,5%) 12-23 meses: ↓ 17,4% (IC del 95%: 8,9-25,8%) 2-4 años: ↓ 21,5% (IC del 95%: 13,2-29,8%)
Palmu AA, 2017, Finlandia ³⁹	Estudio observacional basado en la población	PHiD-CV (2+1), 2010	Niños elegibles para la vacuna nacidos entre 2010-2013 Efectos totales: cohorte de referencia de niños nacidos entre 2003-2006 y 2005-2008 emparejados por edades y temporada Efectos indirectos: niños nacidos entre 2008-2010 no vacunados	Registro nacional de altas hospitalarias	<p>Tasa absoluta de cualquier episodio de neumonía: ↓ 1,3 por 1000 PA</p> <p>Tasa relativa de neumonía primaria tratada en el hospital: ↓ 23% (IC del 95%: 18-28%)</p>
VNC13					
Thorrington D, 2018, Inglaterra ⁴⁰	Análisis de los datos estadísticos hospitalarios	VNC7 (2+1), 2006 VNC13 (2+1), 2010	Antes de VNC, 2004-2006 Después VNC, 2013-2015	Datos estadísticos de los episodios hospitalarios de 2004-2005 a 2014-2015 Informes de los laboratorios de diagnóstico	RTI post-/prevacunal Niños <2 años: <ul style="list-style-type: none"> 0,28 para ENI 0,20 para neumonía neumocócica 0,69 para neumonía (microorganismo no especificado) Niños de 2-4 años: <ul style="list-style-type: none"> 0,29 para ENI 0,42 para neumonía neumocócica 0,72 para neumonía (microorganismo no especificado)
Nair H, 2016, Escocia ⁴¹	Análisis de los datos de vigilancia con datos vinculados a nivel personal	VNC7 (2+1), 2006 VNC13 (2+1), 2010	2000-2012	Historias clínicas hospitalarias y datos de certificados de defunción de 2000-2012 para toda la población escocesa	<p>Periodo después de VNC13 frente a antes de VNC, hospitalizaciones por neumonía de cualquier causa:</p> <ul style="list-style-type: none"> Edad <2 años: ↓ 30% Edad 75-84 años: ↑ 63% Edad ≥85 años: ↑ 46% <p>Periodo después de VNC13 frente a antes de VNC, estancias hospitalarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> Edad <2 años: ↓ 33% Edad 75-84 años: ↓ 22% Edad ≥85 años: ↓ 18% <p>Muertes por neumonía: ↓ 11%</p>

ENI: enfermedad neumocócica invasiva; IC: intervalo de confianza; PA: personas-año; PHiD-CV: vacuna neumocócica conjugada con la proteína D de *Haemophilus influenzae*; PNV: programa nacional de vacunación; RTI: razón entre las tasas de incidencia; VNC: vacuna neumocócica conjugada; VNC7: vacuna neumocócica conjugada de 7 valencias; VNC13: vacuna neumocócica conjugada de 13 valencias; ↑: aumento ↓: disminución.

ENI: enfermedad neumocócica invasora; IC: intervalo de confianza; PA: personas-año; PHiD-CV: vacuna neumocócica conjugada con la proteína D de *Haemophilus influenzae*; PNV: programa nacional de vacunación; RTI: razón entre las tasas de incidencia; VNC: vacuna neumocócica conjugada; VNC7: vacuna neumocócica conjugada de 7 valencias; VNC13: vacuna neumocócica conjugada de 13 valencias; ↑: aumento ↓: disminución.

solo el 7F lo hizo de modo significativo en el período posterior a VNC13, en comparación con el período posterior a VNC7²⁴.

Siete años después de la incorporación de VNC13 en Inglaterra y Gales, la incidencia de ENI era solo un 7% más baja (razón entre las tasas de incidencia [RTI] 0,93; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,89-0,97) que en el período anterior a VNC13 (10,13 por 100.000)²⁵. Las grandes reducciones de ENI con VNC13 que se lograron 4 años después de la incorporación de la vacuna se vieron afectadas por el rápido aumento (RTI: 1,97; IC del 95%: 1,86-2,09) en la incidencia de ENI por serotipos no incluidos en VNC13 (7,97 por 100.000)²⁵. Los serotipos 8, 12F y 9N representaron el 40% del total de la ENI²⁵.

Comparación del impacto de PHiD-CV y VNC13 en una misma población

En un estudio poblacional de cohortes realizado en Suecia se comparó la incidencia de la ENI por serotipos específicos

antes y después de la incorporación de PHiD-CV y VNC13 en 2009²⁶. Ambas vacunas se asociaron con un impacto (83% de reducción) del serotipo 6A. No hubo impacto positivo sobre el serotipo 3 con ninguna de las vacunas. El serotipo 19A alcanzó una incidencia de 1,1 por 100.000 habitantes en los niños <5 años en los condados donde se usó PHiD-CV frente a ningún caso en los que emplearon VNC13. El impacto de las 2 vacunas sobre la incidencia global de ENI no resultó estadísticamente diferente (comparación de RTI: 1,00; IC del 95%: 0,89-1,12)²⁶.

En un estudio canadiense se evaluó la efectividad de las 3VNC en casos confirmados en el laboratorio de niños ≤ 5 años mediante la revisión de sus registros de vacunación²⁷. La efectividad sobre la ENI global fue del 72% con PHiD-CV, del 66% con VNC13 y del 50% con VNC7; la efectividad contra el serotipo 19A fue del 71, el 74 y el 42%, respectivamente²⁷.

Experiencia con ambas vacunas en el sur de Europa

La evidencia actual de los datos de vigilancia del sur de Europa sugiere un impacto sobre la incidencia de la ENI tras incorporar las vacunas conjugadas²⁸.

En Portugal, en un estudio de vigilancia activa hubo un impacto significativo de reducción sobre la incidencia global de ENI en niños <5 años al comparar el período anterior a PHiD-CV y posterior a VNC13 (2009 y 2010, respectivamente)²⁹.

En Italia, la evidencia revela que la incorporación de VNC13 tuvo un impacto significativo de reducción sobre la incidencia de ENI en los niños <5 años³⁰ y que el programa general de vacunación con VNC resultó altamente efectivo³¹.

En España, en un estudio realizado en Madrid se comunicó un impacto de reducción sobre la incidencia global de ENI tras la incorporación de VNC13³². Entre los serotipos vacunales, el más prevalente fue el serotipo 3. Sin embargo, estos resultados se encuentran limitados por la ausencia de datos de períodos anteriores a VNC7³².

En Cataluña, un estudio reciente demostró un impacto del 26,2% de reducción sobre la ENI global en el período de uso

de VNC13 con una cobertura de vacunación intermedia en niños de <2 años (64%). El mayor impacto de reducción fue observado en los niños de 2 a 4 años de edad (44,5%)³³.

En un análisis de vigilancia de Navarra con datos basados en la población activa se evaluó el impacto de VNC13 3 años después de su incorporación en sustitución de VNC7³⁴. El estudio mostró un impacto sobre la incidencia de ENI en los niños <5 años. Hubo un impacto del 81% de reducción sobre la incidencia de ENI causada por los serotipos de la vacuna.

En un estudio de vigilancia prospectiva de Mallorca se examinó la evolución de los casos de ENI en niños <15 años que requirieron hospitalización después de la llegada de las VNC al mercado privado³⁵. El estudio mostró un impacto en ≥ 50% debido a la reducción significativa en la incidencia de ENI por los serotipos vacunales incluidos en PHiD-CV y VNC13³⁵. Aunque en el estudio se incluyeron todos los ingresos hospitalarios pediátricos motivados por una ENI en el período 2008-2010, las conclusiones se ven limitadas por el pequeño número de pacientes incluidos (66 casos de ENI a todas las edades, solo 25 entre niños ≤ 2 años)³⁵.

Tabla 3 – Impacto de PHiD-CV y VNC13 en la OMA

Primer autor, año de publicación del artículo, país (región) ^{ref}	Diseño del estudio	Tipo de vacuna (pauta de dosificación, si procede), año de incorporación al PNV	Períodos de estudio	Población del estudio	Fuente de los datos	Resultados
Sartori AL, 2017, Brasil (Goiânia) ⁴⁴	Análisis de series de tiempo	PHiD-CV (3+1), 2010	2008-2015	Niños de 2-23 meses	Sistema informático estatal de consultas ambulatorias	Tasas de visitas de OM por todas las causas después de la vacunación con PHiD-CV: ↓ 50,7% (IC del 95%: 42,2-59,2%)
Rosenblut A, 2018, Chile ⁴⁵	Casos y controles	PHiD-CV (3+1), 2011 PHiD-CV (2+1), 2012	Antes de VNC, 2007-2010 Después de VNC, 2012-2015	Niños <24 meses	Registro del servicio de urgencias del Hospital Sótero del Río	Diagnóstico clínico de la OMA tras la incorporación de PHiD-CV: ↓ 32% (P=0,026)
Suarez V, 2016, Perú ⁴⁶	Análisis de series de tiempo	VNC7 (2+1), 2009 PHiD-CV (2+1), 2011	2006-2012	Niños <1 año	Sistema informático nacional de consultas ambulatorias	EV 26,2% (IC del 95%: 16,9-34,4%) para las visitas por OMA
Johansson Konstenniemi U, 2018, Suecia (Condado de Västerbotten) ⁴⁷	Evaluación retrospectiva	VNC7 (2+1), 2009 VNC13 (2+1), 2010 PHiD-CV (2+1), 2011	Antes de VNC, 2005-2008 Después de VNC, 2014	Todos los grupos etarios	Registro de pacientes del ayuntamiento del Condado de Västerbotten	Cambio relativo (%) en las tasas de incidencia de OMA por todas las causas antes y después de VNC: <ul style="list-style-type: none"> • ≤4 años: ↓ 41,5% (IC del 95%: -38,5 - 44,5%) • 5-17 años: ↓ 20,9% (IC del 95%: -15,1 - 26,5%) • 18-39 años: ↓ 4,8% (IC del 95%: 5,1 - 13,9%) • 40-64 años: ↓ 17,6% (IC del 95%: -7,8 - 26,8%) • >65 años: ↓ 36,7% (IC del 95%: -25,5 - 46,8%)
Sigurdsson S, 2018, Islandia ⁴⁸	Estudio observacional de cohortes, a nivel individual de toda la población	PHiD-CV (2+1), 2011	2005-2015	Niños <3 años Las cohortes natales de 2005-2010 se agrupan como cohortes no elegibles para la vacunación y las cohortes natales de 2011-2015 se agrupan como cohortes elegibles para la vacunación	Base de datos de atención primaria de la Dirección de sanidad del país	<ul style="list-style-type: none"> • En general, la TI de la OMA fue de 41,7 por 100 PA: 43,6 en la cohorte no elegible para la vacunación y 38,0 en la cohorte elegible • La incidencia acumulativa de OMA difirió de forma significativa entre la cohorte no elegible y la cohorte elegible para la vacunación: test X² de homogeneidad: 56,1, P<0,001 • ↓ 40% de TI bruta de OMA en niños <4 meses de edad • El impacto de la vacuna en la OMA por todas las causas fue del 22% (IC del 95%: 12-31%)

Grupo etario	Cohorte no elegible para la vacunación	Cohorte elegible para la vacunación
TI por 100 PA		
<1 año	48,3	34,2
1-<2 años	57,2	51,9
2-<3 años	29,1	25,5
Incidencia porcentual de episodios de OMA		
0	40,3%	43,6%
1-4	55,5%	52,9%
>5	4,2%	3,6%

Tabla 3 (continuación)

Ben-Shimol S, 2014, Israel (poblaciones judías del sur y beduinas) ⁴⁹	Vigilancia activa prospectiva, basada en población	VNC7 (2+1), 2009 VNC13 (2+1), 2010	Antes de VNC, 2004-2008 VNC7, período 2010-2011 VNC13, período 2012-2013	Niños <2 años	Entrevistas cara a cara con los padres, historias clínicas	RTI de OM por todas las causas, período VNC13 frente a antes de VNC: 0,40 (IC del 95%: 0,36-0,45)																																			
Marom T, 2014, EE. UU. ⁵⁰	Análisis de los datos de las aseguradoras de salud	VNC7, 2000 VNC13, 2010	2001-2011	Niños ≤6 años	Base de datos de las aseguradoras de salud de un gran plan de salud gestionado a nivel nacional	Tasa de visitas por OM: • 2001-2003: ↑ 0,04/niño-año (anual) • 2004-2009: ↓ 0,02/niño-año (anual) • 2010-2011: ↓ 0,14/niño-año (anual) Tasas de visitas por OM en niños <2 años: • 2005-2009: 1,38/niño-año • 2010: 1,22/niño-año • 2011: 0,82/niño-año																																			
Kawai K, 2018, EE. UU. ⁵¹	Análisis retrospectivo	VNC7, 2000 VNC13, 2010	Antes de VNC7, 1997-1999 Transición 2000-2001 Después de VNC7, 2002-2009 Transición 2010-2011 Después de VNC13, 2012-2014	Niños ≤18 años	Bases de datos del National Center for Health Statistics (NAMCS y NHAMCS)	Después de VNC13 frente a antes de VNC7 Niños <2 años: • ↓ 51% visitas a la consulta por OM • ↓ 47% visitas al servicio de urgencias del hospital por OM Niños de 2-4 años: • ↓ 37% visitas a la consulta por OM • ↓ 34% visitas al servicio de urgencias del hospital por OM Niños de 5-18 años: • ↓ 35% visitas a la consulta • ↓ 32% visitas al servicio de urgencias del hospital por OM																																			
Singleton R, 2018, EE. UU. ⁵²	Análisis retrospectivo	VNC13, 2010	2010-2011 frente a 2003-2005	Niños <5 años	Indian Health Service National Patient Information Reporting System	Impacto de VNC13 en las tasas de visitas ambulatorias asociadas a la OM: <table border="1"><thead><tr><th></th><th>IA/NA</th><th>Población general</th></tr></thead><tbody><tr><td><1 año</td><td>↓ 31,6%</td><td>↓ 6,2%</td></tr><tr><td>1-4 años</td><td>↓ 28,0%</td><td>↑ 0,9%</td></tr></tbody></table>		IA/NA	Población general	<1 año	↓ 31,6%	↓ 6,2%	1-4 años	↓ 28,0%	↑ 0,9%																										
	IA/NA	Población general																																							
<1 año	↓ 31,6%	↓ 6,2%																																							
1-4 años	↓ 28,0%	↑ 0,9%																																							
Leach AJ, 2016, Australia (26 comunidades de población indígena en la región tropical Top End) ⁵³	Estudio prospectivo de vigilancia transversal basada en la comunidad	Administración de la vacuna a los 2, 4, 6 y 18 meses: VNC7 + VNP23, 2001 PHiD-CV (3+1), 2009 VNC13 (3+0), 2011	2010-2013	Niños <3 años que habían recibido al menos 2 dosis de PHiD-CV (grupo PHiD-CV) o VNC13 (grupo VNC13)	Examen y evaluación clínica de los datos de los niños	La salud general era mala pero no diferente entre los grupos de PHiD-CV y VNC13; el 14% sufría sarna; el 20%, impétigo; el 59%, rinorrea; el 39%, tos; el 60% de las madres eran fumadoras, el tamaño medio de la unidad familiar era de 8 La prevalencia de OM y cualquier otro diagnóstico relacionado no difirió entre los grupos: <table border="1"><thead><tr><th></th><th>PHiD-CV</th><th>VNC13</th><th>P</th></tr></thead><tbody><tr><td>OMD</td><td>52%</td><td>50%</td><td rowspan="13">NS</td></tr><tr><td>OMD bilateral</td><td>45%</td><td>47%</td></tr><tr><td>OMD unilateral</td><td>8%</td><td>3%</td></tr><tr><td>OMAsP</td><td>24%</td><td>31%</td></tr><tr><td>OMAcP</td><td>5%</td><td>3%</td></tr><tr><td>Perforación seca</td><td>2%</td><td>3%</td></tr><tr><td>OMSC</td><td>7%</td><td>6%</td></tr><tr><td>Cualquiera de OMAcP, perforación seca, OMSC</td><td>14%</td><td>12%</td></tr><tr><td>Cualquier OM supurativa</td><td>36%</td><td>40%</td></tr><tr><td>Cualquier dolor de oído</td><td>7%</td><td>9%</td></tr></tbody></table>		PHiD-CV	VNC13	P	OMD	52%	50%	NS	OMD bilateral	45%	47%	OMD unilateral	8%	3%	OMAsP	24%	31%	OMAcP	5%	3%	Perforación seca	2%	3%	OMSC	7%	6%	Cualquiera de OMAcP, perforación seca, OMSC	14%	12%	Cualquier OM supurativa	36%	40%	Cualquier dolor de oído	7%	9%
	PHiD-CV	VNC13	P																																						
OMD	52%	50%	NS																																						
OMD bilateral	45%	47%																																							
OMD unilateral	8%	3%																																							
OMAsP	24%	31%																																							
OMAcP	5%	3%																																							
Perforación seca	2%	3%																																							
OMSC	7%	6%																																							
Cualquiera de OMAcP, perforación seca, OMSC	14%	12%																																							
Cualquier OM supurativa	36%	40%																																							
Cualquier dolor de oído	7%	9%																																							
Gisselsson-Solen M, 2017, Suecia ⁵⁴	Estudio observacional retrospectivo nacional	VNC7 (2+1), 2009 PHiD-CV (2+1), 2010 VNC13 (2+1), 2010		2005-2014	Niños de 0-4 meses	Base de datos nacional con todos los códigos de diagnóstico y procedimientos quirúrgicos (obligatorios) de la CIE, en este caso todos los episodios de OMA, complicaciones relacionadas y procedimientos quirúrgicos	• 2013-2014 frente a 2007-2008: ↓ Diagnóstico relacionado con la OMA durante el período de estudio de 10 años: ↓ 39% OMA en pacientes ambulatorios, ↓ 42% hospitalizaciones, ↓ 18% inserciones de tubos de ventilación, ↓ 15% miringotomías • La PHiD-CV se asoció con una mayor disminución de la OMA en pacientes ambulatorios y de inserciones de tubos de ventilación; no hubo diferencias entre PHiD-CV y VNC13 en las miringotomías o los ingresos hospitalarios																																		

CIE: Clasificación internacional de enfermedades; EV: efectividad vacunal; IA/NA: indio americano/nativo de Alaska; IC: intervalo de confianza; m: meses (de edad); NAMCS: National Ambulatory Medical Care Survey; NHAMCS: National Hospital Ambulatory Medical Care Survey; NS: no significativa; OM: otitis media; OMA: otitis media aguda; OMAcP: OMA con perforación; OMAsP: OMA sin perforación; OMD: OM con derrame; OMSC: otitis media supurativa crónica; PA: personas-año; PHiD-CV: vacuna neumocócica conjugada con la proteína D de *Haemophilus influenzae*; PNV: programa nacional de vacunación; RTI: razón entre las tasas de incidencia; TI: tasa de incidencia; VNC: vacuna neumocócica conjugada; VNC7: vacuna neumocócica conjugada de 7 valencias; VNC13: vacuna neumocócica conjugada de 13 valencias; VNP23: vacuna neumocócica de polisacáridos de 23 valencias; ↑: aumento ↓: disminución.

CIE: Clasificación internacional de enfermedades; EV: efectividad vacunal; IA/NA: indio americano/nativo de Alaska; IC: intervalo de confianza; m: meses (de edad); NAMCS: National Ambulatory Medical Care Survey; NHAMCS: National Hospital Ambulatory Medical Care Survey; NS: no significativa; OM: otitis media; OMA: otitis media aguda; OMAcP: OMA con perforación; OMAsP: OMA sin perforación; OMD: OM con derrame; OMSC: otitis media supurativa crónica; PA: personas-año; PHiD-CV: vacuna neumocócica conjugada con la proteína D de *Haemophilus influenzae*; PNV: programa nacional de vacunación; RTI: razón entre las tasas de incidencia; TI: tasa de incidencia; VNC: vacuna neumocócica conjugada; VNC7: vacuna neumocócica conjugada de 7 valencias; VNC13: vacuna neumocócica conjugada de 13 valencias; VNP23: vacuna neumocócica de polisacáridos de 23 valencias; ↑: aumento ↓: disminución.

Tabla 4 – Protección cruzada de PHiD-CV frente a los serotipos 19A y 6A en niños vacunados

Primer autor, año de publicación del artículo, país (región) ^{ref.}	Diseño del estudio	Tipo de vacuna (pauta de dosificación, si procede), año de incorporación al PNV	Períodos de estudio	Fuente de los datos	Resultados
Domingues, 2014, Brasil (10 estados brasileños ^a) ⁵⁵	Casos y controles	PHiD-CV (3 + 1), 2010	2010-2012	Laboratorio nacional de referencia del Instituto Adolfo Lutz, São Paulo	Efectividad de PHiD-CV ^b ENI por 6A: 14,7% (IC del 95%: -11,6-82,3%) ENI por 19A: 82,2% (IC del 95%: 10,7-96,4%)
Knol, 2015, Países Bajos ¹⁵	Ecológico	VNC7 (3 + 1), 2006 PHiD-CV (3 + 1), 2011	2004-2014	Sistema de vigilancia de laboratorio nacional	La tasa de incidencia de ENI en la cohorte PHiD-CV resultó inferior a la de la cohorte VNC7 para el serotipo 19A relacionado con PHiD-CV (RTI: 0,38; IC del 95%: 0,19-0,77)
Deceuninck, 2015, Canadá (Quebec) ²⁷	Casos y controles	VNC7 (2 + 1), 2004 PHiD-CV (2 + 1), 2009 VNC13 (2 + 1), 2011	2005-2013	Casos de ENI confirmados por el laboratorio y notificados a las autoridades regionales de salud pública	Efectividad de la vacuna para el serotipo 19A de ENI, estimada mediante un modelo de regresión logística multivariado: VNC7: 42% (IC del 95%: -9-69%) PHiD-CV: 71% (24-89%) VNC13: 74% (11-92%)
Jokinen, 2015, Finlandia ⁵⁶	Estudio observacional basado en población	VNC7 (2 + 1), 2001 PHiD-CV (2 + 1), 2010	2004-2013	Registro nacional de enfermedades infecciosas	Reducción absoluta de la tasa de incidencia de los serotipos de ENI relacionados con PHiD-CV: Cohorte PHiD-CV: 6A: 2,2 (IC del 95%: 1-3) 19A: 3,4 (IC del 95%: 1-6)
Rinta-Kokko, 2018, Finlandia ¹⁶	Estudio observacional basado en la población Seguimiento a largo plazo de ⁵⁶	VNC7 (2 + 1), 2001 PHiD-CV (2 + 1), 2010	2010-2016	Registro nacional de enfermedades infecciosas	Cohorte mayor no vacunada: 6A: -0,7 (IC del 95%: -3-1) 19A: -0,1 (IC del 95%: -1-1) Incidencia/100.000 PA para serotipos relacionados con PHiD-CV: 6A: ↓ 95% (IC del 95%: 75-100%) 19A: ↓ 26% (IC del 95%: -13-51%)

ENI: enfermedad neumocócica invasiva; IC: intervalo de confianza; m: meses (de edad); PA: personas-año; PHiD-CV: vacuna neumocócica conjugada con la proteína D de *Haemophilus influenzae*; RTI: razón entre las tasas de incidencia; VNC: vacuna neumocócica conjugada; VNC7: vacuna neumocócica conjugada de 7 valencias; VNC13: vacuna neumocócica conjugada de 13 valencias.

^a Amazonas, Bahia, Ceará, Distrito Federal, Goiás, Minas Gerais, Paraná, Pernambuco, Rio Grande do Sul, São Paulo.

^b Calculado como $(1 \text{ odds ratio ajustada}) \times 100\%$ para los tipos vacunales (1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) y relacionados con la vacuna (es decir, si no están incluidos en la vacuna, pero pertenecen al mismo serogrupo que el serotipo de la vacuna: 6A, 6C, D, 7C, 9N, 18A, 18B, 19A, 23A).

Neumonía

Impacto de PHiD-CV en poblaciones distintas

En una revisión del 2016 sobre el impacto en la incorporación de PHiD-CV al programa brasileño de vacunación infantil en 2010 se extrajeron 8 informes demostrando un impacto de reducción de PHiD-CV sobre NAC del 40%, un impacto de reducción entre el 12,7 y el 28,7% sobre las tasas de hospitalización por neumonía y un impacto de reducción del 16,9%

en niños de 2-23 meses en comparación con la mortalidad secundaria a otras causas respiratorias³⁶.

En 2017, en un análisis de series temporales de los datos nacionales de vigilancia por ingreso hospitalario en Brasil después de la incorporación de PHiD-CV se observaron disminuciones significativas en las tasas de hospitalización por neumonía en todos los grupos etarios hasta una edad de 49 años, que variaron entre el 13,9 y el 22,2%. El impacto de PHiD-CV en la reducción de la hospitalización

de los niños <5 años osciló entre el 17,4 y el 26,5%³⁷.

El impacto de PHiD-CV en la reducción de los casos de neumonía también se detectó en 2 estudios finlandeses, los primeros estudios del impacto nacional basados en la población para documentar los efectos directos e indirectos de la vacunación sistemática con PHiD-CV entre los niños aptos para la vacunación y los no vacunados^{38,39}. Después de la incorporación de PHiD-CV en 2010, estos estudios revelaron un impacto sustancial en la reducción del total de casos de neumonía y de la neumonía tratada en el hospital entre niños que reunían los requisitos para recibir la vacuna y entre niños mayores no vacunados³⁹.

Impacto de VNC13 en poblaciones distintas

En un estudio realizado en Inglaterra, en el que se utilizaron los datos de todos los ingresos hospitalarios, se comparó la incidencia de las variables de la enfermedad neumocócica específica en un período de 24 meses previo a la VNC7 (2004-2006) frente al período posterior a la VNC13 (2013-2015)⁴⁰. Se observaron reducciones relativas de la neumonía neumocócica en todos los grupos etarios, con independencia de la presencia de factores de riesgo. En el caso de la neumonía de causa no especificada, se registraron descensos entre los niños <15 años y el impacto máximo del 34% de reducción se dio en los <2 años⁴⁰.

En un estudio escocés se estimó un impacto del 30% de reducción sobre las tasas de hospitalización por neumonía por cualquier causa en niños <2 años tras la incorporación de VNC13 en 2010, en comparación con el período anterior a VNC7 (2006). Sin embargo, las tasas correspondientes aumentaron entre los adultos >75 años. Las muertes por neumonía y hospitalización por neumonía neumocócica disminuyeron en todos los grupos etarios⁴¹.

Comparación del impacto de PHiD-CV y VNC13 en la misma población

En una revisión sistemática de estudios de países de Latinoamérica y el Caribe se analizó el impacto de la vacunación en niños <5 años⁴². Sin embargo, en ninguno de los estudios incluidos se comparó el impacto de PHiD-CV y VNC13, y existía un alto grado de heterogeneidad que impedía realizar un metaanálisis⁴². La revisión mostró un impacto entre el 8,8 y el 37,8% de reducción para la neumonía confirmada por radiografía, y entre el 7,4 y el 20,6% de reducción para la neumonía clínica. Los resultados variaron con la edad, la definición de caso y el tipo de vacuna⁴². En conjunto, esta revisión sistemática no reveló una superioridad de una vacuna sobre la otra con respecto a las hospitalizaciones por ENI, la neumonía y la meningitis en niños <5 años⁴².

En una revisión sistemática y un metaanálisis de los estudios publicados entre 2000 y 2016 se observó que tanto PHiD-CV como VNC13 ejercieron un impacto significativo reduciendo las tasas de hospitalización por neumonía clínica en niños <24 meses en un 16% (RTI: 0,84; IC del 95%: 0,78-0,90) con PHiD-CV y en un 29% (RTI: 0,71, IC del 95%: 0,70-0,72) con VNC13⁴³.

Otitis media aguda

Impacto de PHiD-CV en poblaciones distintas

En un análisis de series temporales, efectuado en el municipio de Goiânia en Brasil, se estimó que el impacto de PHiD-CV sobre la OM por cualquier causa era del 43,0% de reducción (IC del 95%: 41,4-44,5%) entre los niños de 2 a 23 meses⁴⁴.

En un estudio de Chile, en el que se evaluó la frecuencia de la OMA en niños <24 meses atendidos en el servicio de urgencias de un hospital, se halló una efectividad del 32% ($p=0,026$) de la OMA tras la implementación de PHiD-CV en el programa nacional de vacunación chileno⁴⁵.

En Perú, las tasas de visitas ambulatorias por OMA entre los niños <1 año disminuyeron de manera significativa, lo que se corresponde con un impacto combinado (VNC7 y PHiD-CV) de reducción del 26,2% (IC del 95%: 16,9-34,4%)⁴⁶.

En Suecia (condado de Västerbotten), donde se reemplazó VNC7 por VNC13 en 2010 y por PHiD-CV en 2011, hubo un impacto significativo de reducción sobre la incidencia de la OMA por todas las causas en niños ≤ 4 años (41,5%, IC del 95%: -38,5-44,5%) tras la incorporación de las VNC⁴⁷.

En un estudio realizado en Islandia se comparó la incidencia de OMA por todas las causas en niños <3 años antes y después de la incorporación de PHiD-CV (2011) y se demostró que PHiD-CV tuvo un impacto significativo al reducir la OMA por todas las causas⁴⁸. PHiD-CV disminuyó de forma significativa la frecuencia de los 2 primeros episodios y la incidencia de la OMA en todos los grupos etarios. La mayor disminución de la incidencia se produjo en los niños <4 meses (40%, IC del 95%: 31-49%), un grupo etario demasiado joven para la vacunación, lo que sugiere la existencia de inmunidad de grupo⁴⁸.

Impacto de VNC13 en poblaciones distintas

En 2014, 2 estudios, uno de Israel⁴⁹ y otro de EE. UU.⁵⁰, revelaron un impacto sustancial de VNC13 en la OM. En el estudio israelí se notificó un impacto del 60% de reducción en la incidencia de OM por todas las causas tras la incorporación de VNC13 (2010), en comparación con el período anterior a VNC7 (2009)⁴⁹. En el estudio de los EE. UU. se comprobó un impacto sobre las consultas pediátricas por OM, en particular entre los niños <2 años, tras la incorporación de VNC13 (2010)⁵⁰.

En 2018, se publicaron 2 estudios estadounidenses más, uno sobre las visitas ambulatorias asociadas a la OM⁵¹ y otro sobre casos de OM en niños indígenas americanos/nativos de Alaska (IA/NA)⁵². En el estudio sobre las visitas ambulatorias anuales por OM hubo un impacto significativo de las visitas a la consulta médica (35-51% de reducción), así como de las visitas al servicio de urgencias (32-47% de reducción), en particular en los niños <2 años, durante el período posterior a la incorporación de VNC13 (2012-2014), en comparación con el período anterior a VNC7 (1997-1999)⁵¹. En el estudio de niños IA/NA se indicó que las visitas ambulatorias por OM habían disminuido después de la incorporación de VNC13. Entre los lactantes IA/NA, la tasa de visitas ambulatorias por OM después de la incorporación de VNC13 (2010-2011) fue de 130,5 por 100 lactantes/año, cifra 1,6 veces superior a las tasas de visitas entre la población lactante de los EE. UU.⁵².

Comparación del impacto de PHiD-CV y VNC13 en la misma población

Los datos de vigilancia de una población de niños indígenas australianos <3 años con una prevalencia alta de OM mostraron que la salud general y la salud auditiva eran estadísticamente similares, con independencia de la administración de PHiD-CV o VNC13⁵³. La prevalencia de OM suprativa fue estadísticamente similar entre las cohortes de PHiD-CV y VNC13 en cualquiera de los grupos etarios de <12 meses, 1-<2 años y 2-<3 años⁵³.

En un estudio observacional de Suecia, en el que se evaluaron los diagnósticos relacionados con la OMA en niños de 0-4 años durante un período de 10 años, que cubrían la etapa anterior y posterior a la introducción de las VNC, se observó que, en el año 2014, la razón de riesgo de los episodios ambulatorios de OMA y de la inserción de tubos de ventilación se había reducido en un 25% y en un 22%, respectivamente, en los condados donde se usó PHiD-CV en comparación con aquellos donde se empleó VNC13 ($p < 0,001$)⁵⁴.

Protección cruzada

Protección cruzada de PHiD-CV frente al serotipo 19A en niños vacunados

En un estudio sobre cepas neumocócicas aisladas de niños brasileños durante los 2 primeros años después de la comercialización se demostró protección cruzada con PHiD-CV y su efectividad frente al serotipo 19A⁵⁵.

En un estudio en los Países Bajos sobre los datos de vigilancia que cubrían los períodos anteriores a VNC7 (2004-2006) y posteriores a PHiD-CV (2011-2014) no se llegó a ninguna conclusión sobre la protección cruzada frente al serotipo 19A¹⁵. Aunque hubo un impacto con PHiD-CV sobre la incidencia de ENI relacionada con el serotipo 19A en comparación con la cohorte VNC7, este no fue distinto del registrado para la ENI causada por los serotipos no relacionados con la vacuna¹⁵.

En ese mismo año (2015) se publicó un estudio canadiense, en el que PHiD-CV sustituyó VNC7 en 2009 y VNC13 sustituyó a PHiD-CV en 2011; en él se informaba de la protección cruzada de PHiD-CV frente a la ENI por serotipo 19A, tras un análisis de los datos obtenidos durante un período de 8 años desde la etapa de VNC7 hasta la posterior a VNC13²⁷.

Además, un estudio finlandés sugirió que después de 3 años de la incorporación de PHiD-CV había protección cruzada frente a la ENI por serotipo 19A en niños aptos para la vacunación⁵⁶. Sin embargo, el seguimiento a largo plazo de este estudio (6 años tras la incorporación de PHiD-CV) no reveló ningún impacto significativo de PHiD-CV sobre la ENI causada por el serotipo 19A¹⁶. La edad de los niños se asoció con el período del calendario, ya que los casos de ENI relacionados con 19A se registraron principalmente en niños mayores y ocurrieron al final del período de seguimiento. Esto podría deberse a un aumento de la presión ejercida por la infección por 19A y/o a un posible efecto inicial de protección cruzada causado por el componente 19F de PHiD-CV, que disminuyó gradualmente con la edad, lo que explicaría que los niños vacunados fueran susceptibles frente a la ENI por 19A. Sin embargo, no se obtuvieron conclusiones dado el limitado número de casos y la tendencia secular de los casos de 19A¹⁶.

Protección cruzada de PHiD-CV frente al serotipo 6A

En algunos estudios se señala una posible protección cruzada de PHiD-CV frente a 6A. No obstante, la evidencia actual es heterogénea. Los primeros datos posteriores a la comercialización no revelaron ninguna protección cruzada de la PHiD-CV frente al serotipo 6A⁵⁵. Sin embargo, la muestra del estudio solo contenía 24 casos de ENI relacionados con 6A y, por lo tanto, estos resultados deben interpretarse con cautela⁵⁵.

Los datos finlandeses de los 3 años posteriores a la incorporación de PHiD-CV indicaron una protección cruzada, con impacto sobre la incidencia de ENI debida al serotipo 6A en la cohorte de niños elegibles para la vacunación⁵⁶. Los datos a largo plazo confirmaron la protección cruzada frente al serotipo 6A, con un impacto significativo (95% de reducción) sobre la incidencia de ENI relacionada con 6A¹⁶. De cualquier forma, no es posible concluir que ocurra una protección indirecta frente a 6A, ya que el número de casos en niños mayores no elegibles era demasiado pequeño para sostener tal afirmación¹⁶.

Protección cruzada de VNC13 frente a 6C

Se ha propuesto la protección cruzada de VNC13 frente a 6C debido al serotipo 6A incluido en la vacuna, pero en general la evidencia existente resulta contradictoria. El análisis de muestras de suero de niños un mes después de su primovacuna con VNC7 o VNC13 puso de manifiesto una respuesta al serotipo 6C significativamente diferente entre las cohortes de VNC7 y VNC13, lo cual sugiere que la mayor parte de la respuesta cruzada funcional a 6C estaba mediada por el serotipo 6A de la vacuna VNC13, suposición respaldada asimismo por la mayor correlación hallada entre los serotipos 6A y 6C que entre los serotipos 6B y 6C (r de la correlación de Pearson: 0,78 y 0,21, respectivamente)⁵⁷.

En un estudio noruego se evaluaron los cambios en la incidencia de ENI tras la sustitución de VNC7 por VNC13 y se detectó una disminución en la incidencia de la ENI relacionada con el serotipo 6C, lo que hace pensar en una protección cruzada²⁰. Por el contrario, en otro estudio, en el que también se comparó la incidencia de ENI por serotipos entre los períodos de VNC7 y VNC13, no se observaron cambios significativos en la incidencia de ENI relacionada con el serotipo 6C²³.

Inmunidad de grupo y reemplazo de serotipos

Los estudios a largo plazo sobre el impacto de las VNC en la ENI, la neumonía y la OMA han mostrado inmunidad de grupo, pero también un aumento de los serotipos no relacionados con las VNC^{16,24,25,40,47,48,58,59}. En un análisis de todos los ingresos hospitalarios de Inglaterra antes y después de la incorporación de las VNC se observó un impacto significativo de reducción sobre los casos de neumonía neumocócica en sujetos de alto riesgo⁴⁰. Sin embargo, la neumonía por microorganismos no especificados se incrementó en sujetos de alto riesgo con una edad > 65 años (razón bruta entre los casos: 2,96), lo que revela una susceptibilidad frente a los serotipos que reemplazaron a los de VNC13⁴⁰.

Del mismo modo, en un análisis de los datos de vigilancia obtenidos a lo largo de 17 años, en Inglaterra y Gales se constató que la vacunación con VNC7 y VNC13 proporcionaba inmunidad de grupo frente a ENI. Sin embargo, la ENI debida

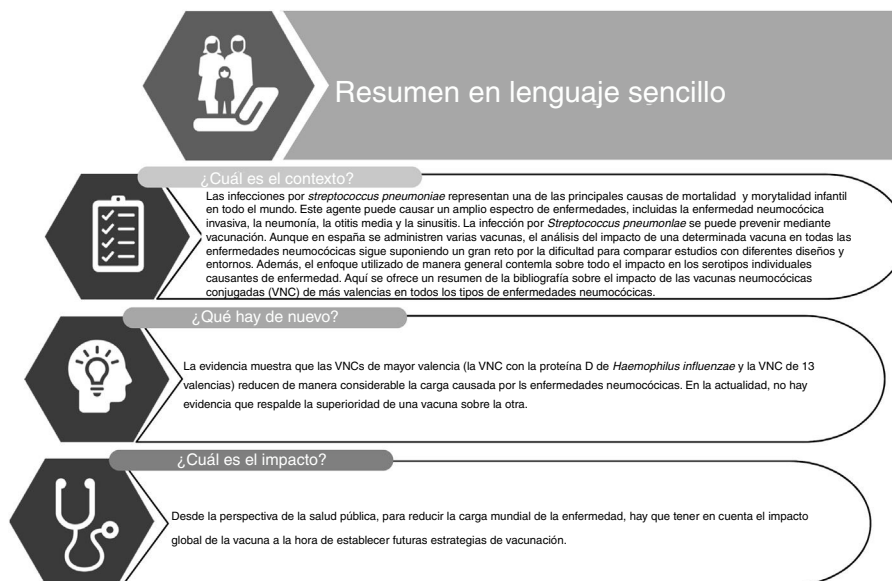


Figura 1 – Resumen en lenguaje sencillo.

a los serotipos no incluidos en la VNC13 se duplicó desde la incorporación de VNC7 (de 3,85 a 7,97 por 100.000)²⁵.

En un estudio sueco se observó el efecto protector indirecto para adultos y niños²⁴. Sin embargo, no se evidenció inmunidad de grupo para las personas mayores; el 68% de los casos de ENI en esta población fueron causados por serotipos no incluidos en la VNC13²⁴.

Antes de la incorporación de PHiD-CV en Finlandia, las hospitalizaciones por neumonía de cualquier causa aumentaron entre los adultos con una tasa anual del 2,4%⁶⁰. Después de la incorporación de PHiD-CV, la neumonía por todas las causas empezó a disminuir con una tasa anual del 4,7% y se registró un descenso significativo del 6,7% entre los sujetos ≥ 65 años, lo que sugiere inmunidad de grupo gracias al programa de vacunación infantil⁶⁰.

En el análisis de series temporales de Brasil, la vacunación con PHiD-CV se asoció, 5 años después de su introducción, a inmunidad de grupo entre las cohortes no elegibles de 10-49 años³⁷.

Discusión

La evidencia generada a la fecha tanto de PHiD-CV como de VNC13 demuestra el impacto global proveído por estas vacunas contra la ENI, la neumonía y la OM una vez incluidas dentro de los programas nacionales de inmunización en distintos escenarios geográficos⁶¹. Este impacto es producto de la reducción de la enfermedad producida por los serotipos incluidos en cada una de las formulaciones más aquellos serotipos relacionados. Puede observarse un incremento variable de la enfermedad por tipos no vacunales y variar dependiendo del contexto geográfico. No obstante, el efecto neto en la cohorte elegible vacunada ha sido demostrado⁶¹.

Actualmente, faltan datos comparativos sobre el impacto de PHiD-CV y VNC13 en el total de enfermedades neumocócicas. A pesar de todos los estudios mencionados con

anterioridad, parece difícil establecer las diferencias entre estas 2 vacunas por una serie de razones. Los sistemas de vigilancia no solo difieren entre los distintos países, sino también entre regiones de un mismo país^{12,14,20,21,34}. A pesar de que la OMS recomienda que el conjunto de datos de vigilancia debería incluir un período que comenzara al menos 2 años antes y terminara 5 años después de la incorporación de la VNC¹, muchos estudios solo proporcionan una información a muy corto plazo que no permite extraer conclusiones claras y sólidas sobre el impacto global de las vacunas⁶². Hay que tener en cuenta la variabilidad que pueden introducir otros factores de confusión como un aumento de las notificaciones de casos dada una mayor sospecha clínica de la enfermedad luego por la inclusión de las vacunas y los cambios en la definición de caso a lo largo del tiempo sobre la incidencia de la enfermedad^{16,20,22,34}. Otras razones que impiden comparar estos estudios son las diferencias en la epidemiología de la enfermedad y en los métodos diagnósticos (uso de reacción en cadena de la polimerasa en lugar de cultivo), que varían según la zona geográfica o el período de tiempo^{12,20,22,34}. Algunos aspectos que también limitan la posibilidad de establecer comparaciones son las diferencias en la cobertura vacunal, la heterogeneidad en el diseño de los estudios, las diferencias en la prevalencia de comorbilidad y otros factores de riesgo según los países^{22,24,28} y el hecho que la revisión no haya sido sistemática.

Por los motivos citados, las comparaciones más fiables se obtienen a través de revisiones sistemáticas^{42,43} y de estudios, como los secuenciales realizados en Quebec para comparar la efectividad de VNC7, PHiD-CV y VNC13 administradas una tras otra²⁷, o el estudio comparativo del impacto de PHiD-CV y VNC13 sobre la ENI en la población sueca²⁶. Gracias a su sistema estable de vigilancia en toda la nación y a la posibilidad de que los 21 condados nacionales elijan por separado la vacuna que desean utilizar, en Suecia²⁶ se ha podido realizar una evaluación en el mundo real sobre el impacto del uso simultáneo de PHiD-CV y VNC13, cuyos resultados respaldan

el estudio de Quebec²⁷, en el sentido de que no hay diferencias en el impacto de ambas VNC sobre la incidencia global de ENI y la hospitalización asociada.

En las revisiones de la evidencia existente realizadas por la OMS y la Organización Panamericana de la Salud (OPS) no se encontró evidencia de superioridad de una vacuna sobre otra en niños < 5 años y ambos organismos recomendaron la inclusión de las VNC en los programas de vacunación infantil en todo el mundo^{63,64}.

Conclusiones

Las VNC han demostrado un impacto sobre la ENI, la neumonía y la OM en diferentes escenarios geográficos. Dada la heterogeneidad en las estrategias de implementación de la vacunación, coberturas vacunales, formas de informe de casos, resulta difícil evaluar la magnitud del impacto sobre la carga de enfermedad neumocócica para cada vacuna. Datos comparativos han sugerido la no superioridad de una vacuna sobre la otra con respecto al impacto sobre la ENI global. Este concepto ha sido adoptado por organismos internacionales independientes como la OMS y la OPS. Es, por tanto, el impacto sobre la enfermedad neumocócica global lo que verdaderamente importa más allá de los serotipos contenidos en las formulaciones.

La [figura 1](#) resume el contexto, los resultados y el impacto de esta revisión bibliográfica para los profesionales de la salud.

Declaración

Marcas comerciales

Synflorix es una marca comercial del grupo de compañías GSK. Prevenar 13 es una marca comercial de Wyeth LLC.

Financiación

GlaxoSmithKline Biologicals SA patrocinó la revisión bibliográfica y el desarrollo y publicación del manuscrito.

Autoría

Todos los autores participaron en el diseño o en la implementación de la revisión bibliográfica o en el análisis y la interpretación de esta revisión, así como en la elaboración de este manuscrito. Todos los autores tuvieron acceso completo a los datos y aprobaron el manuscrito final. Todos los autores aceptaron responsabilizarse de todos los aspectos del trabajo de modo que cualquier cuestión relacionada con la exactitud o integridad de cualquier parte del artículo fuera investigada y resuelta de forma apropiada. El trabajo descrito se llevó a cabo de conformidad con las recomendaciones del ICMJE para la realización, presentación, edición y publicación de artículos académicos en revistas médicas. El autor a quien debe dirigirse la correspondencia asumió la responsabilidad de presentar el manuscrito final para su publicación.

Conflicto de intereses

XMPP ha participado como experto en el Comité Asesor del grupo de compañías GSK y ha pronunciado conferencias para este grupo. JNG, AE y JLGR son empleados del grupo de compañías GSK. JNG y AE tiene acciones del grupo de compañías GSK. BT era empleado del grupo de compañías GSK cuando se efectuó la revisión bibliográfica y se elaboró este manuscrito. JCDM y XSL no refieren ningún conflicto de interés.

Agradecimientos

En nombre de GSK, los autores desean agradecer a la plataforma Business & Decision Life Sciences la asistencia editorial y la coordinación del manuscrito. Grégory Leroux coordinó el desarrollo del manuscrito y el apoyo editorial. Los autores también agradecen a Athanasia Benekou (Business & Decision Life Sciences, en nombre de GSK) su ayuda para la redacción del manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Pneumococcal vaccines WHO position paper-2012. *Wkly Epidemiol Rec.* 2012;87:129-44.
2. Mitchell AM, Mitchell TJ. *Streptococcus pneumoniae*: Virulence factors and variation. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16:411-8, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2010.03183.x>.
3. Henriques-Normark B, Tuomanen EI. The pneumococcus: Epidemiology, microbiology, and pathogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2013;3:a010215, <http://dx.doi.org/10.1101/cshperspect.a010215>.
4. Navarro Torné A, Dias JG, Quinten C, Hruba F, Busana MC, Lopalco PL, et al. European enhanced surveillance of invasive pneumococcal disease in 2010: Data from 26 European countries in the post-heptavalent conjugate vaccine era. *Vaccine.* 2014;32:3644-50, <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.04.066>.
5. Cartwright K. Pneumococcal disease in western Europe: Burden of disease, antibiotic resistance and management. *Eur J Pediatr.* 2002;161:188-95.
6. Iroh Tam PY, Thielen BK, Obaro SK, Brearley AM, Kaizer AM, Chu H, et al. Childhood pneumococcal disease in Africa - A systematic review and meta-analysis of incidence, serotype distribution, and antimicrobial susceptibility. *Vaccine.* 2017;35:1817-27, <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.02.045>.
7. Wahl B, O'Brien KL, Greenbaum A, Majumder A, Liu L, Chu Y, et al. Burden of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b disease in children in the era of conjugate vaccines: Global, regional, and national estimates for 2000-15. *Lancet Glob Health.* 2018;6:e744-57, [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30247-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30247-X).
8. Vergison A, Dagan R, Arguedas A, Bonhoeffer J, Cohen R, Dhooge I, et al. Otitis media and its consequences: Beyond the earache. *Lancet Infect Dis.* 2010;10:195-203, [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(10\)70012-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(10)70012-8).
9. Palmu AA, Rinta-Kokko H, Nohynek H, Nuorti JP, Jokinen J. Impact of national ten-valent pneumococcal conjugate vaccine program on reducing antimicrobial use and tympanostomy tube placements in Finland. *Pediatr Infect Dis*

- J. 2018;37:97-102, <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0000000000001810>.
10. Hausdorff WP, Hoet B, Adegbola RA. Predicting the impact of new pneumococcal conjugate vaccines: Serotype composition is not enough. *Expert Rev Vaccines*. 2015;14:413-28, <http://dx.doi.org/10.1586/14760584.2015.965160>.
 11. Expanded Programme on Immunization (EPI), Department of Immunization, Vaccines and Biologicals, World Health Organization (WHO). *Measuring impact of Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae type b conjugate vaccination*. Geneva: World Health Organization (WHO); 2012. p. 117. Ordering code: WHO/IVB/12.08 [consultado 25 Oct 2019]. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/75835/WHO_IVB_12.08_eng.pdf;jsessionid=307D1970BF5C7C14359F353D4724C6D0?sequence=1.
 12. Andrade AL, Minamisava R, Policena G, Cristo EB, Domingues CM, de Cunto Brandileone MC, et al. Evaluating the impact of PCV-10 on invasive pneumococcal disease in Brazil: A time-series analysis. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12:285-92, <http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2015.1117713>.
 13. Brandileone MC, Almeida SCG, Minamisava R, Andrade AL. Distribution of invasive *Streptococcus pneumoniae* serotypes before and 5 years after the introduction of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in Brazil. *Vaccine*. 2018;36:2559-66, <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.04.010>.
 14. De Wals P, Lefebvre B, Markowski F, Deceuninck G, Defay F, Douville-Fradet M, et al. Impact of 2 + 1 pneumococcal conjugate vaccine program in the province of Quebec, Canada. *Vaccine*. 2014;32:1501-6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.11.028>.
 15. Knol MJ, Wagenvoort GH, Sanders EA, Elberse K, Vlamincx BJ, de Melker HE, et al. Invasive Pneumococcal disease 3 years after introduction of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine, the Netherlands. *Emerg Infect Dis*. 2015;21:2040-4, <http://dx.doi.org/10.3201/eid2111.140780>.
 16. Rinta-Kokko H, Palmu AA, Auranen K, Nuorti JP, Toropainen M, Siira L, et al. Long-term impact of 10-valent pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease among children in Finland. *Vaccine*. 2018;36:1934-40, <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.03.001>.
 17. Desmet S, Verhaegen J, Van RM, Peetermans W, Lagrou K. Switch in a childhood pneumococcal vaccination programme from PCV13 to PCV10: A defensible approach? *Lancet Infect Dis*. 2018;18:830-1, [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30346-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30346-3).
 18. Izurieta P, Breuer T. Interpretation of the switch in a childhood pneumococcal vaccination programme from PCV13 to PCV10 in Belgium. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:831-2, [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30410-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30410-9).
 19. Lepoutre A, Varon E, Georges S, Dorléans F, Janoir C, Gutmann L, et al. Impact of the pneumococcal conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in France, 2001-2012. *Vaccine*. 2015;33:359-66, <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.11.011>.
 20. Steens A, Bergsaker MA, Aaberge IS, Rønning K, Vestrheim DF. Prompt effect of replacing the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine with the 13-valent vaccine on the epidemiology of invasive pneumococcal disease in Norway. *Vaccine*. 2013;31:6232-8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.10.032>.
 21. Moore MR, Link-Gelles R, Schaffner W, Lynfield R, Lexau C, Bennett NM, 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. *Lancet Infect Dis*. 2015;15:301-9, [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)71081-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(14)71081-3).
 22. Jayasinghe S, Menzies R, Chiu C, Toms C, Blyth CC, Krause V, et al. Long-term Impact of a "3 + 0" schedule for 7- and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in Australia, 2002-2014. *Clin Infect Dis*. 2017;64:175-83, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciw720>.
 23. Waight PA, Andrews NJ, Ladhani SN, Sheppard CL, Slack MP, 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;15:535-43, [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)70044-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(15)70044-7).
 24. Galanis I, Lindstrand A, Darenberg J, Browall S, Nannapaneni P, Sjöström K, et al. Effects of PCV7 and PCV13 on invasive pneumococcal disease and carriage in Stockholm, Sweden. *Eur Respir J*. 2016;47:1208-18, <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01451-2015>.
 25. Ladhani SN, Collins S, Djennad A, Sheppard CL, Borrow R, Fry NK, et al. Rapid increase in non-vaccine serotypes causing invasive pneumococcal disease in England and Wales, 2000-17: A prospective national observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:441-51, [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30052-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30052-5).
 26. 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, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cix685>.
 27. Deceuninck G, de Serres G, Boulianne N, Lefebvre B, de Wals P. Effectiveness of three pneumococcal conjugate vaccines to prevent invasive pneumococcal disease in Quebec, Canada. *Vaccine*. 2015;33:2684-9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.04.005>.
 28. Moreira M, Castro O, Palmieri M, Efklidou S, Castagna S, Hoet B. A reflection on invasive pneumococcal disease and pneumococcal conjugate vaccination coverage in children in Southern Europe (2009-2016). *Hum Vaccin Immunother*. 2017;13:1-12, <http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2016.1263409>.
 29. Aguiar SI, Brito MJ, Horacio AN, Lopes JP, Ramirez M, Melo-Cristino J. Decreasing incidence and changes in serotype distribution of invasive pneumococcal disease in persons aged under 18 years since introduction of 10-valent and 13-valent conjugate vaccines in Portugal July 2008 to June 2012. *Euro Surveill*. 2014;19:20750, <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.es2014.19.12.20750>.
 30. D'Ancona F, Caporali MG, del Manso M, Giambi C, Camilli R, d'Ambrosio F, et al. Invasive pneumococcal disease in children and adults in seven Italian regions after the introduction of the conjugate vaccine, 2008-2014. *Epidemiol Prev*. 2015;39:134-8.
 31. Martinelli D, Pedalino B, Cappelli MG, Caputi G, Sallustio A, Fortunato F, et al. Towards the 13-valent pneumococcal conjugate universal vaccination: Effectiveness in the transition era between PCV7 and PCV13 in Italy, 2010-2013. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10:33-9, doi <https://doi.org/10.4161/hv.26650>.
 32. Latasa Zamalloa P, Sanz Moreno JC, Ordoñas Gavín M, Barranco Ordoñez MD, Insúa Marisquerena E, Gil de Miguel Á, et al. Trends of invasive pneumococcal disease and its serotypes in the Autonomous Community of Madrid. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2018;36:612-20, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2017.10.026>.
 33. Ciruela P, Izquierdo C, Broner S, Muñoz-Almagro C, Hernández S, Ardanuy C, et al. The changing epidemiology of invasive pneumococcal disease after PCV13 vaccination in a

- country with intermediate vaccination coverage. *Vaccine*. 2018;36:7744-52, <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.05.026>.
34. Guevara M, Ezpeleta C, Gil-Setas A, Torroba L, Beristain X, Aguinaga A, et al. Reduced incidence of invasive pneumococcal disease after introduction of the 13-valent conjugate vaccine in Navarre Spain, 2001-2013. *Vaccine*. 2014;32:2553-62, <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.03.054>.
 35. Picazo J, Duenas J, Ramirez A, Perez AR, Padilla E, Herrero S, et al. Incidence of pediatric invasive pneumococcal disease in the Island of Majorca (2008-2010), an area with non-universal vaccination, and estimations of serotype & children population coverage by available conjugate vaccines. *BMC Infect Dis*. 2013;13:503, <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-13-503>.
 36. Moreira M, Cintra O, Harriague J, Hausdorff WP, Hoet B. Impact of the introduction of the pneumococcal conjugate vaccine in the Brazilian routine childhood national immunization program. *Vaccine*. 2016;34:2766-78, <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.04.006>.
 37. 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, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0184204>.
 38. Kilpi TM, Jokinen J, Puumalainen T, Nieminen H, Ruokokoski E, Rinta-Kokko H, et al. Effectiveness of pneumococcal *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine against pneumonia in children: A cluster-randomised trial. *Vaccine*. 2018;36:5891-901, <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.08.020>.
 39. 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, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0172690>.
 40. Thorington D, Andrews N, Stowe J, Miller E, van Hoek AJ. Elucidating the impact of the pneumococcal conjugate vaccine programme on pneumonia, sepsis and otitis media hospital admissions in England using a composite control. *BMC Med*. 2018;16:13, <http://dx.doi.org/10.1186/s12916-018-1004-z>.
 41. Nair H, Watts AT, Williams LJ, Omer SB, Simpson CR, Willocks LJ, et al. Pneumonia hospitalisations in Scotland following the introduction of pneumococcal conjugate vaccination in young children. *BMC Infect Dis*. 2016;16:390, <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-016-1693-x>.
 42. 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, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0166736>.
 43. 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, <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.09.005>.
 44. Sartori AL, Minamisava R, Bierrenbach AL, Toscano CM, Afonso ET, Morais-Neto OL, et al. Reduction in all-cause otitis media-related outpatient visits in children after PCV10 introduction in Brazil. *PLoS One*. 2017;12:e0179222, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0179222>.
 45. Rosenblut A, Rosenblut M, García K, Maul X, Santolaya ME. Frequency of acute otitis media in children under 24 months of age before and after the introduction of the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine into the national immunization program in Chile. *Pediatr Infect Dis J*. 2018;37:132-4, <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0000000000001722>.
 46. Suarez V, Michel F, Toscano CM, Bierrenbach AL, Gonzales M, Alencar AP, et al. Impact of pneumococcal conjugate vaccine in children morbidity and mortality in Peru: Time series analyses. *Vaccine*. 2016;34:4738-43, <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.07.027>.
 47. Johansson Kostenniemi U, Palm J, Silfverdal SA. Reductions in otitis and other respiratory tract infections following childhood pneumococcal vaccination. *Acta Paediatr*. 2018;107:1601-9, <http://dx.doi.org/10.1111/apa.14345>.
 48. Sigurdsson S, Eythorsson E, Hrafnkelsson B, Erlendsdóttir H, Kristinsson KG, Haraldsson Á. Reduction in all-cause acute otitis media in children < 3 years of age in primary care following vaccination with 10-valent pneumococcal *Haemophilus influenzae* protein-d conjugate vaccine: A whole-population study. *Clin Infect Dis*. 2018;67:1213-9, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciy233>.
 49. Ben-Shimol S, Givon-Lavi N, Leibovitz E, Raiz S, 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 PCV. *Clin Infect Dis*. 2014;59:1724-32, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciu683>.
 50. Marom T, Tan A, Wilkinson GS, Pierson KS, Freeman JL, Chonmaitree T. Trends in otitis media-related health care use in the United States, 2001-2011. *JAMA Pediatr*. 2014;168:68-75, <http://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2013.3924>.
 51. Kawai K, Adil EA, Barrett D, Manganella J, Kenna MA. Ambulatory visits for otitis media before and after the introduction of pneumococcal conjugate vaccination. *J Pediatr*. 2018;201:122-7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.05.047>.
 52. Singleton R, Seeman S, Grinnell M, Bulkow L, Kokesh J, Emmett S, et al. Trends in otitis media and myringotomy with tube placement among american indian and alaska native children and the US general population of children after introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2018;37:e6-12, <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0000000000001704>.
 53. Leach AJ, Wigger C, Beissbarth J, Woltring D, Andrews R, Chatfield MD, et al. General health, otitis media, nasopharyngeal carriage and middle ear microbiology in Northern Territory Aboriginal children vaccinated during consecutive periods of 10-valent or 13-valent pneumococcal conjugate vaccines. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2016;86:224-32, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijporl.2016.05.011>.
 54. Gisselsson-Solen M. Trends in otitis media incidence after conjugate pneumococcal vaccination: A national observational study. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36:1027-31, <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0000000000001654>.
 55. Domingues CM, Verani JR, Montenegro Renoier EI, de Cunto Brandileone MC, Flannery B, de Oliveira LH, 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, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70060-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70060-8).
 56. 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, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0120290>.

57. Cooper D, Yu X, Sidhu M, Nahm MH, Fernsten P, Jansen KU. The 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) elicits cross-functional opsonophagocytic killing responses in humans to *Streptococcus pneumoniae* serotypes 6C and 7A. *Vaccine*. 2011;29:7207-11, <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.06.056>.
58. Palmu AA, Rinta-Kokko H, Nuorti JP, Nohynek H, Jokinen J. A pneumococcal conjugate vaccination programme reduced clinically suspected invasive disease in unvaccinated children. *Acta Paediatr*. 2018;107:1610-5, <http://dx.doi.org/10.1111/apa.14335>.
59. Richter L, Schmid D, Kanitz EE, Zwazl I, Pöllabauer E, Jasinska J, et al. Invasive pneumococcal diseases in children and adults before and after introduction of the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine into the Austrian national immunization program. *PLoS One*. 2019;14:e0210081, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0210081>.
60. Okasha O, Rinta-Kokko H, Palmu AA, Ruokokoski E, Jokinen J, Nuorti JP. Population-level impact of infant 10-valent pneumococcal conjugate vaccination on adult pneumonia hospitalisations in Finland. *Thorax*. 2018;73:262-9, <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-210440>.
61. Izurieta P, Bahety P, Adegbola R, Clarke C, Hoet B. Public health impact of pneumococcal conjugate vaccine infant immunization programs: Assessment of invasive pneumococcal disease burden and serotype distribution. *Expert Rev Vaccines*. 2018;17:479-93, <http://dx.doi.org/10.1080/14760584.2018.1413354>.
62. Weinberger DM, Malley R, Lipsitch M. Serotype replacement in disease after pneumococcal vaccination. *Lancet*. 2011;378:1962-73, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)62225-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62225-8).
63. World Health Organization. Pneumococcal conjugate vaccines in infants and children under 5 years of age: WHO position paper —February 2019. *Wkly Epidemiol Rec*. 2019;94:85-104.
64. Pan American Health Organization (PAHO), World Health Organization (WHO). XXIV Meeting of the Technical Advisory Group (TAG) on Vaccine-preventable Diseases. Panama City. Panama. 2017 [consultado 14 Feb 2019]. Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=tag-final-reports-1626&alias=42498-24-tag-final-report-2017-498&Itemid=270&lang=pt.