

# Vacunas conjugadas frente a neumococo

J. Ruiz Contreras

Jefe del Servicio de Pediatría. H.U. 12 de Octubre. Madrid. Catedrático de Pediatría de la U.C.M.  
Miembro del Comité Asesor de Vacunas de la AEP y del Comité Asesor de la Comunidad de Madrid



## Resumen

Las vacunas neumocócicas conjugadas (VNC) han supuesto un hito en la prevención de las infecciones neumocócicas. Gran parte de su éxito se debe a que inducen inmunidad de grupo o de rebaño, debido, a su vez, a su capacidad para reducir la colonización nasofaríngea por los serotipos vacunales (SV). Estas vacunas han reducido, tanto la enfermedad neumocócica invasora (ENI) como las formas no invasoras (neumonía, otitis media, sinusitis). En general, el impacto frente a la ENI ha sido similar al esperado, según los estudios de eficacia, mientras que en la otitis media y la neumonía, la reducción ha sido superior a lo previsto. La disminución de las neumonías se ha demostrado en los países desarrollados y, lo que es más importante, en los países en vías de desarrollo, donde la letalidad es más elevada. La reducción de colonización por los SV, ha dado lugar a la disminución de las resistencias bacterianas asociadas a los mismos.

Tras el uso de las VNC, se ha producido un incremento de las infecciones por serotipos emergentes no vacunales (SNV), que podría comprometer el resultado final de las VNC. La próxima aparición de las VNC de tercera generación de valencia ampliada, podría ayudar a controlar el aumento de estos serotipos.

**Palabras clave:** Infecciones neumocócicas; Enfermedad neumocócica invasiva; Vacunas neumocócicas conjugadas; Inmunidad de grupo; Colonización nasofaríngea.

**Key words:** *Pneumococcal infections; Invasive pneumococcal infections; Pneumococcal conjugate vaccines; Herd immunity; Nasopharyngeal colonization.*

## Abstract

*Pneumococcal conjugate vaccines (PCVs) represent a milestone in the prevention of pneumococcal disease. They induce immunological memory and mucosal immunity, thereby reducing nasopharyngeal colonization by pneumococci serotypes contained in the vaccine. This is a crucial fact, since non-vaccinated people are also protected as a consequence of a decreased transmission of this bacterium (herd immunity). PCVs significantly reduce the burden of invasive pneumococcal disease (IPD) in the general population. PCVs effectivity against non-invasive pneumococcal such as pneumonia and acute otitis media has been higher than expected. Finally, removal of some pneumococcal serotypes from nasopharynx has caused a decline in pneumococcal antibiotic resistance.*

*The emergence of non-vaccine serotypes after the widespread use of PCV could compromise the reduction of pneumococcal infections. The upcoming release of third generation extended-valence conjugate vaccines could help to control these new emerging non-vaccine serotypes.*

## Introducción

***Streptococcus pneumoniae* o neumococo es un coco grampositivo, que forma cadenas cortas, del que se conocen, actualmente, 95 serotipos que difieren según la estructura de su cápsula de polisacáridos.**

Esta bacteria produce dos grupos de enfermedades: la enfermedad invasora (meningitis, bacteriemia, sepsis, neumonía bacteriémica,

empiema, artritis y otras), que se define como el aislamiento de neumococo desde sitios del organismo que normalmente son estériles; y enfermedad no invasora (otitis, neumonía no bacteriémica y sinusitis). Las infecciones invasoras son casi siempre graves, pero mucho menos frecuentes que las infecciones no invasoras que, sin embargo, suponen un elevado consumo de antibióticos –con el consiguiente impacto en la selección de resistencias bacterianas–, un número

significativo de visitas médicas y un costo económico alto.

Se ha estimado que, en 2015, de los 5,83 millones de muertes en niños menores de 5 años en todo el mundo, 294.000 fueron debidas a infecciones neumocócicas<sup>(1)</sup>. La mayoría de estas muertes ocurre en los países subdesarrollados, donde las tasas de enfermedad neumocócica invasora (ENI) pueden llegar a ser hasta 20 veces más altas que en Europa. La mortalidad asociada a las

infecciones neumocócicas es diferente en los países pobres y ricos; mientras en los primeros la mayoría de las muertes se debe a neumonías, en los países desarrollados, se debe casi exclusivamente a meningitis.

Hasta el advenimiento de las VNC, la tasa de infecciones neumocócicas era mayor en los menores de los 2 años de edad que en cualquier otra época de la vida, pero en la actualidad, en los países desarrollados, la mayor incidencia se ha desplazado a los mayores de 65 años, grupo de edad que, además, soporta la mortalidad más alta<sup>(2)</sup>.

### Epidemiología de las infecciones neumocócicas

**La colonización nasofaríngea juega un papel determinante en la epidemiología de las infecciones neumocócicas, toda vez que es el único reservorio de la bacteria y el primer paso para el desarrollo de enfermedad.**

Se inicia en los primeros meses de vida y se facilita por las infecciones víricas de vías altas<sup>(3)</sup>. Entre los 3 y los 4 años de edad, entre el 30 y el 90% de los niños, están colonizados de forma asintomática por el neumococo<sup>(2-4)</sup>. Entre los factores que incrementan la colonización, se cuentan: hacinamiento, existencia de varios hermanos en la familia, renta baja, tabaquismo activo o pasivo, asistencia a guardería y ausencia de lactancia materna<sup>(2,3)</sup>.

El estado de portador nasofaríngeo representa, además, la conexión entre la enfermedad neumocócica del niño y del adulto a través de la transmisión intrafamiliar. Los adultos que conviven con niños están colonizados por neumococo con más frecuencia que aquellos que no tienen niños en su domicilio, y las denominadas “cepas pediátricas” incrementan su presencia en la nasofaringe de los adultos, a medida que aumenta su edad.

Además de todo lo anterior, la colonización nasofaríngea juega un papel primordial en la selección de resistencias bacterianas, al facilitar la exposición de las cepas colonizadoras a los antibióticos<sup>(3)</sup>.

Antes de la llegada de las vacunas neumocócicas, el 80% de las resistencias se debía a los llamados serotipos pediátricos 6B, 6A, 9V, 14, 19A, 19F y 23F<sup>(2)</sup>, colonizadores comunes de las vías respiratorias altas. Los serotipos que casi

nunca colonizan la nasofaringe, como el 1 y el 5, a pesar de poseer una capacidad invasiva elevada, son susceptibles a penicilina, lo que demuestra el papel de la colonización nasofaríngea en la selección de resistencias a antibióticos.

La colonización nasofaríngea debe entenderse como un complejo ecosistema en el que unas especies bacterianas desaparecen y son sustituidas por otras. Además, se producen intercambios de material genético entre las distintas bacterias colonizadoras, lo que puede dar lugar a cambios en la virulencia de las mismas. Puede afirmarse que todo cambio en los serotipos neumocócicos que colonizan la nasofaringe tiene una repercusión en las infecciones neumocócicas de la comunidad.

De todo lo anterior, se deduce que el impacto de una vacuna en la epidemiología y la incidencia de las infecciones neumocócicas dependerá, en gran medida, de su efecto sobre la colonización nasofaríngea. Una vacuna neumocócica que no actúe frente a la colonización nasofaríngea solo proporcionará protección a la persona vacunada, mientras que una vacuna que reduzca la colonización nasofaríngea en las personas vacunadas, disminuirá la transmisión de la bacteria a otras personas.

### Vacunas neumocócicas conjugadas

La resistencia a la infección por bacterias que contienen una cápsula de polisacáridos (neumococo, *Haemo-*

*philus influenzae* tipo b, meningococo y otras) depende del nivel de anticuerpos antipolisacáridos específicos en suero, que favorecen la opsonofagocitosis de la bacteria. Precisamente, la mayor incidencia de las infecciones neumocócicas en los lactantes menores de 2 años está en relación a la inmadurez del sistema inmune para responder a los antígenos polisacáridos.

Todas las vacunas neumocócicas utilizan como antígeno inmunizante los polisacáridos capsulares. Hasta el año 2000, las únicas vacunas neumocócicas disponibles estaban compuestas de los polisacáridos puros de los 23 serotipos neumocócicos que causaban el 80% de las infecciones invasoras.

Sin embargo, los polisacáridos puros son antígenos T-independientes; esto es, en su reconocimiento no intervienen las células T (el antígeno es directamente reconocido por la célula B), lo que supone que no generan memoria inmunológica ni respuestas secundarias de anticuerpos. Además, existe una incapacidad del sistema inmune para responder a los polisacáridos por debajo de los dos años de edad. Por todo ello, las vacunas de polisacáridos puros no son aptas para ser incluidas en los calendarios sistemáticos infantiles.

En las vacunas conjugadas (Tabla I), la conjugación química de los polisacáridos bacterianos a una proteína transportadora, los convierte en antígenos dependientes de las células T (la célula B reconoce y procesa al polisacárido y lo presenta al linfocito T), lo que con-

**Tabla I. Vacunas conjugadas disponibles en España**

Vacuna	Composición antigénica
Synflorix®	Polisacáridos capsulares conjugados a proteínas transportadoras: <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1 µg de los polisacáridos capsulares de los serotipos 1, 5, 6B, 7F, 9V, 14 y 23F; 3 µg de los polisacáridos capsulares de los serotipos 4, 18C y 19F</li> <li>- Todos los serotipos, excepto los serotipos 18C y 19F, están conjugados con la proteína D recombinante de <i>H. influenzae</i> no tipable</li> <li>- El serotipo 18C está combinado con toxoide tetánico y el serotipo 19F con el toxoide diftérico</li> </ul>
Prevenar 13®	Polisacáridos capsulares conjugados a la proteína CRM197 (mutante atóxico de toxina diftérica): <ul style="list-style-type: none"> <li>- 2,2 µg de los polisacáridos capsulares de los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23 F</li> <li>- 4,4 µg del polisacárido capsular del serotipo 6B</li> </ul>

diciona que sean más inmunógenos y capaces de generar memoria inmunológica. Además, inducen respuestas inmunitarias en las mucosas, con un aumento de IgA e IgG en la saliva, que inhiben la adhesión de las bacterias a las células epiteliales de la nasofaringe. Este aumento se correlaciona con las concentraciones de IgA e IgG en suero, lo que sugiere que, al menos, parte de estos anticuerpos llegan a la saliva por difusión desde la sangre.

**La capacidad de las vacunas de polisacáridos conjugados para reducir la colonización nasofaríngea, es esencial para inducir inmunidad de grupo y protección indirecta en los no vacunados.**

Los anticuerpos antipolisacáridos específicos mucosales inducidos por las VNC reducen la colonización nasofaríngea por tres mecanismos: impidiendo su adquisición, disminuyendo su densidad en la nasofaringe o eliminándolos de la mucosa respiratoria una vez adquiridos. Sin lugar a dudas, gran parte del éxito de las VNC se debe a su efecto en la colonización nasofaríngea, fenómeno que no solo afecta a los niños vacunados, sino también a los no vacunados. Se ha demostrado que la reducción de los serotipos vacunales (SV) en los niños no vacunados (inmunidad de grupo), comienza a producirse cuando se alcanzan coberturas vacunales del 65-70%<sup>(5)</sup> y se ha estimado que para que se produzca una disminución del 90% de la carga de ENI debida a los SV, se necesitan alrededor de 10 años desde la introducción de las VNC en los calendarios de vacunación infantil<sup>(6)</sup>.

El nicho ecológico creado en la nasofaringe tras la eliminación de los serotipos contenidos en la vacuna, es inmediatamente ocupado por otros serotipos no vacunales (SNV) emergentes. No se sabe si estos últimos colonizan “*de novo*” la nasofaringe o estaban presentes en densidades muy bajas previamente a la vacunación y son “desenmascarados” por las VNC al eliminar los SV.

La emergencia de los SNV en la nasofaringe tiene como resultado final que el porcentaje de niños colonizados por neumococo antes y después de la introducción de las VNC no varíe. Sin embargo, este no es un hallazgo

constante, ya que en algunos países sí se ha encontrado una reducción en el porcentaje global de niños colonizados por neumococo.

En la actualidad, existe en nuestro país una sola vacuna de polisacáridos puros (VNP23) y 2 vacunas conjugadas: la decavalente (VNC10) y la tridecavalente (VNC13), toda vez que la vacuna neumocócica conjugada heptavalente (VNC7) ha sido abandonada en beneficio de las anteriores.

### Inmunogenicidad

La OMS ha determinado que, de forma general, un dintel de 0,35 µg/ml de IgG específica frente a los polisacáridos capsulares en el suero, significa protección frente a la enfermedad neumocócica invasora (ENI)<sup>(1)</sup>, aunque algunos serotipos como el 3, 19A y 19F necesitan títulos mucho más elevados.

Los niveles séricos protectores frente a la neumonía y la otitis media son notablemente más altos, aunque no están tan bien definidos como en la ENI. Esto significa que un individuo bien vacunado puede estar protegido frente a la ENI y, sin embargo, ser susceptible a las formas no invasoras de la enfermedad. Por último, los niveles de anticuerpos en suero necesarios para reducir la colonización nasofaríngea son todavía más altos, incluso decenas de veces superiores. De todo esto se deduce que niveles más elevados de anticuerpos antipolisacáridos en sangre predicen un mayor efecto frente a neumonía, otitis y colonización nasofaríngea.

Después de dos dosis de cualquiera de las VNC, la mayoría de los lactantes alcanza concentraciones de anticuerpos anti-polisacáridos  $\geq 0,35$  µg/ml para todos los serotipos, excepto para el 6B y el 23F, para los que no se logra alcanzar el dintel protector en un 20-45% de los niños. Esto justifica que algunos niños, en ausencia de vacunación universal y, por ende, de la protección de rebaño, puedan padecer infecciones por estos serotipos, incluso después de haber recibido dos dosis de la vacuna. Después de una tercera dosis o la dosis de refuerzo, los niveles de todos los serotipos, incluidos el 6B y 23F, superan varias veces los niveles protectores.

Existen pocos estudios que comparen directamente la inmunogenicidad de la VNC10 y VNC13<sup>(1)</sup>, pero con

cualquiera de las dos vacunas, más del 95% de los individuos alcanzan niveles protectores  $\geq 0,35$  µg/ml de anticuerpos antipolisacáridos después de dos dosis, con la única excepción de los serotipos 23F y 6B. Sin embargo, la media geométrica de los anticuerpos después de la primoinmunización y de la dosis de refuerzo es superior en los niños vacunados con la VNC13 en 8 de los 10 serotipos compartidos por ambas VNC, pero inferior en los serotipos 6B y 19F. Como era de esperar, la casi totalidad de los niños vacunados con la VNC13 alcanza títulos protectores frente a los serotipos 3, 6A y 19A (serotipos presentes en esta vacuna), mientras que en los niños que reciben la VNC10, un porcentaje sustancial de los niños no lo logra<sup>(7)</sup>. No se sabe si estas diferencias podrían traducirse en una mayor protección de la VNC13 frente a la neumonía y otitis, y una mayor reducción de la colonización nasofaríngea, donde son necesarios títulos más altos.

Algunos estudios recientes han demostrado que las pautas 1+1 (una dosis de primovacuna más un refuerzo) y 2+1 (dos dosis de primovacuna más un refuerzo) con cualquiera de las VNC, producen títulos de anticuerpos similares después de la dosis de refuerzo. Además, con ambas pautas se alcanzan títulos  $\geq 0,35$  µg/ml en la mayoría de los sujetos. Sin embargo, y como era de esperar, para varios serotipos no se alcanza el dintel protector tras una sola dosis de vacuna<sup>(8,9)</sup>. Por todo ello, algunos autores proponen pautas 1+1 para la vacunación infantil, aunque, como se verá más adelante, existen algunos interrogantes por aclarar.

En general, la inmunogenicidad de las vacunas neumocócicas conjugadas es menor en los sujetos inmunodeprimidos y una proporción variable ellos no alcanza el dintel de los títulos protectores.

### Eficacia, efectividad e impacto poblacional

La OMS recomienda la introducción de las VNC de valencia ampliada en los calendarios vacunales de todo el mundo<sup>(1)</sup> porque, tras una década de uso, han demostrado su efectividad para reducir la carga global de ENI, merced a su efecto reductor sobre los SV<sup>(1,4)</sup>. Esto ha sido así, tanto en los paí-

ses desarrollados como en los países en vías de desarrollo, donde la letalidad de las infecciones neumocócicas es mucho más alta<sup>(10,11)</sup>. El descenso se produce en todas las formas de ENI, aunque es algo menor en la meningitis, debido a que en esta entidad la proporción de serotipos no vacunales es mayor.

Es difícil comparar el impacto de las dos vacunas en la carga global de ENI, otitis media y neumonía, ya que ambas se utilizan en países con epidemiologías muy diferentes. En cualquier caso, el impacto está fuertemente vinculado a los serotipos neumocócicos circulantes en un determinado ámbito o país.

Un metaanálisis llevado a cabo en varios países de Latinoamérica, ha encontrado que el impacto de la VNC10 y la VNC13 frente a las hospitalizaciones por neumonía confirmada radiológicamente, neumonía clínica, meningitis neumocócica y ENI, es similar<sup>(12)</sup>. Sin embargo, en los países incluidos en el estudio, la presencia del serotipo 19A fue muy escasa, lo que anula el impacto de la inclusión de este serotipo en la VNC13. En otro estudio, la efectividad frente ENI por los 10 serotipos compartidos por las VNC fue prácticamente igual (74%) en niños menores de 5 años (población diana de la vacunación). Sin embargo, en los países donde se utilizó la VNC10 el serotipo 19A aumentó un 732%<sup>(13)</sup>. Por tanto, de estos datos no puede deducirse que el impacto final con las dos vacunas sea similar, ya que, además, no se tiene en cuenta la inmunidad de grupo.

En todos los países donde la VNC13 se ha utilizado en los calendarios infantiles, se ha producido un marcado descenso en la carga de ENI<sup>(1,4)</sup>, merced a una reducción de los SV, particularmente el 7F y el 19A, que se produce en todas las edades, incluyendo niños menores de 3 meses y los mayores de 65 años. La efectividad frente al 19A ha sido superior al 70% en todos los países donde la VNC13 ha sido utilizada en los calendarios sistemáticos.

Aunque la efectividad de la VNC13 frente al serotipo 3 ha sido puesta en duda, una revisión sistemática reciente ha demostrado una efectividad del 63,5% (37,3-89,7%) en los sujetos vacunados<sup>(14)</sup>. En España, la VNC13 ha reducido la incidencia por el serotipo 3<sup>(15)</sup>, a pesar del corto recorrido de

la vacunación neumocócica sistemática en nuestro país. En general, el impacto poblacional frente a este serotipo es mucho más bajo que frente al resto de los SV, e incluso hay países donde no se ha producido<sup>(15,16)</sup>. Esto podría deberse a la menor inmunogenicidad de este serotipo, que no permite alcanzar títulos de anticuerpos específicos lo suficientemente altos como para tener efecto en la colonización nasofaríngea y, por ende, en la inmunidad de grupo. También ha sido menor la efectividad frente al serotipo 19F, que persiste de forma significativa en algunos países donde se utilizan las VNC<sup>(16)</sup>. No se conoce la causa de esta menor efectividad de las VNC frente al 19F, pero los estudios de colonización nasofaríngea han revelado que para evitar la adquisición de este serotipo en la nasofaringe, se necesitan títulos de anticuerpos notablemente mayores que para otros serotipos de la vacuna.

Como quiera que la VNC10 no produce títulos de anticuerpos frente a los serotipos 6A, 3 y 19A lo suficientemente altos como para reducir su presencia en la nasofaringe, no induce inmunidad de rebaño frente a los mismos. En países como Finlandia y Brasil, y en otros países donde se utiliza la VNC10<sup>(13)</sup>, se ha producido un incremento de estos serotipos, sobre todo el 19A<sup>(4,17)</sup>. Esto significa que en los países donde el serotipo 19A es prevalente, como sucede en España, la VNC13 es la vacuna más apropiada. Podría pensarse que una vez que el serotipo 19A es eliminado en una región por el uso de la VNC13, esta vacuna podría ser sustituida por la VNC10. Esto es lo que se ha llevado a cabo en Bélgica donde, tras la sustitución, se ha constatado un aumento de la ENI, sobre todo en niños de 2 años, debido a un incremento del 19A (prácticamente desaparecido durante el período de uso de la VNC13) que ha llegado a ser el serotipo más frecuente en la ENI en este país<sup>(18)</sup>.

En España, la introducción de la VNC13 en el calendario sistemático infantil ha tenido un impacto relevante en la carga de ENI. En Madrid, la introducción de la VNC13 en 2010 (sustituyendo a la VNC7) disminuyó un 70% la carga de ENI en niños menores de 15 años. La disminución de ENI por los SV fue del 91%, y concretamente

para el serotipo 19A fue del 98%. Este último serotipo se caracterizaba por un elevado porcentaje de resistencias de alto nivel a cefotaxima en las cepas meningocócicas, y de multirresistencias (resistencias a tres o más familias de antibióticos), por lo que su reducción ha conducido a una práctica eliminación de estas resistencias. El efecto de la vacuna se extendió también a los niños no vacunados, incluso a los menores de 3 meses, que es un grupo particularmente vulnerable a las formas más graves de la enfermedad, como las meningitis. Concretamente, la meningitis neumocócica se redujo un 62%, reducción que se debió en gran parte a un descenso del 83% del serotipo 19A, que llegó a causar casi el 30% de las meningitis neumocócicas en niños antes del uso de la VNC13<sup>(19)</sup>.

En España, la incidencia de ENI por los SV en los niños menores de 2 años de edad, ha disminuido un 89%<sup>(15)</sup>, pese a que la introducción de la VNC13 en el Calendario único del Sistema Nacional de Salud se realizó en 2015 y que, en muchas CC.AA., la introducción real tuvo lugar muchos meses más tarde. En los niños 2-5 años, la reducción ha sido similar. En los adultos, también se han producido fuertes descensos de la ENI por los serotipos VNC13, incluso en los mayores de 65 años. Sin embargo, en este último grupo de edad, no se ha producido ninguna modificación de la carga global de ENI, debido a un incremento de los serotipos no vacunales<sup>(15)</sup>.

Este fenómeno de reemplazamiento o emergencia de nuevos SNV en la ENI, ha sido visto prácticamente en todos los países donde se han utilizado las VNC<sup>(13,16)</sup>, con la única excepción de los EE.UU., donde no se ha constatado un aumento significativo. En cualquier caso, el efecto neto sobre la reducción global de ENI es, hasta ahora, netamente favorable, independientemente de que el fenómeno de emergencia de nuevos serotipos esté o no presente<sup>(4)</sup>.

Se ha estimado que un tercio de las neumonías en niños menores de 5 años, están causadas por neumococo<sup>(1)</sup>. La protección frente a la neumonía neumocócica es esencial, sobre todo en los países en vías de desarrollo, donde la letalidad es muy elevada. En general, el impacto de ambas VNC sobre neumonía ha sido mayor que el efecto esperado según los estudios de eficacia<sup>(4)</sup>, aunque

la magnitud del mismo depende de la definición de neumonía utilizada en los diferentes estudios. La reducción de las neumonías, desde las formas más leves a las más graves, también ha sido evidente en los países en vías de desarrollo<sup>(20)</sup>. En algunos estudios, el número de neumonías evitadas con la vacunación es superior al que correspondería al porcentaje causado por el neumococo. Incluso se ha sugerido que la vacunación podría también proteger frente a las neumonías virales y a la bronquiolitis. La explicación a este hecho paradójico puede estar en el hecho de que la coinfección con varios patógenos puede potenciar la infectividad de cada uno de ellos por separado, por lo que la prevención de alguno de ellos evita la infección por el resto<sup>(4)</sup>.

La diferente metodología de los estudios no permite la comparación entre la efectividad de ambas VNC en la prevención de la neumonía. En el único estudio en que se compararon directamente en diferentes regiones de Suecia, el impacto frente a la neumonía fue mayor con la VNC13, probablemente por la inclusión de los serotipos 19A y 3 en esta vacuna.

El impacto de las VNC frente a las otitis ha sido también superior al esperado, teniendo en cuenta que el neumococo causaba alrededor de un tercio de ellas antes del advenimiento de las VNC<sup>(4)</sup>. En general, el grado de prevención es mayor frente a las otitis más graves, en las que neumococo está implicado con mayor frecuencia. Pero las VNC también previenen otitis causadas por otras bacterias. En Israel, la vacunación con la VNC7, sustituida después por la VNC13, condujo a marcadas reducciones de otitis por *Haemophilus influenzae* no tipable, por otras bacterias, por flora mixta y las denominadas otitis complejas, en las que no se aíslan bacterias en los cultivos bacterianos o en las que las bacterias se encuentran cubiertas por microfilms al abrigo de los antibióticos. Es un hecho bien conocido que los lactantes que sufren una otitis media aguda (OMA) en los primeros meses de vida –y tanto más cuanto más precoz sea el primer episodio–, tienden a padecer ulteriores episodios, fenómeno que se atribuye a la disfunción local de los mecanismos de defensa causada por el episodio inicial.

Por tanto, la prevención o el retraso del primer episodio, evitaría los episodios posteriores. Este hecho debería ser tenido en cuenta a la hora de diseñar los calendarios vacunales.

### Reemplazamiento de serotipos

Los cambios en la colonización nasofaríngea tras la utilización de las VNC de valencia ampliada, con aparición de nuevos serotipos que sustituyen a los serotipos vacunales eliminados, se reflejan en la ENI y en la enfermedad neumocócica no invasora, aunque en esta última es más difícil evaluarlos.

El incremento de ENI causado por los SNV afecta fundamentalmente a los menores de 2 años y a los mayores de 65 años. Sin embargo, la magnitud del incremento y la distribución de los serotipos emergentes han sido diferentes de unos países a otros. Mientras que en Reino Unido, Francia, Alemania y la mayoría de los países europeos, el incremento ha sido un fenómeno constante y, a veces, prominente, en los EE.UU., no ha sido significativo. En los países donde se ha utilizado la VNC10, el incremento afecta también al serotipo 19A, y en menor grado el serotipo 3, que han experimentado un notable aumento.

En los países donde se utiliza la VNC13, la distribución de serotipos difiere, aunque con alguna semejanza. También hay variaciones que dependen de la edad. En el Reino Unido, los serotipos 8, 9N y 12F llegaron a causar el 40% de los casos de ENI en 2016. En Francia, el serotipo 24F es el principal serotipo en niños menores de 2 años de edad (a menudo, asociado con meningitis), mientras que en adultos son los serotipos 8, 12F y 22F. En Madrid, 6 años después de la implantación de la VNC13, no se ha constatado un aumento significativo de ENI por serotipos no vacunales en niños menores de 15 años, aunque en el subgrupo de menores de 2 años se aprecia una discreta tendencia ascendente. Los serotipos no vacunales causantes de ENI fueron el 8, 24F, 15B (cada uno de ellos representó poco más del 8% de los casos de ENI) seguidos por el 22F y el 10A.

En un estudio del Laboratorio Nacional de Referencia de Neumococo, que cubre todo el territorio español, el 24F ha sido el más frecuente, seguido del serotipo 8, en los menores de 2 años

de edad. En los mayores de 65 años, los serotipos más frecuentes son el 8 (ha cuadruplicado los casos en los últimos 10 años), el 12F, el 22F, el 15A y el 9N<sup>(15)</sup>.

Como se ha dicho más arriba, el aumento de serotipos emergentes ocurre, sobre todo, en las edades extremas de la vida, pero es en los mayores de 65 años, donde el fenómeno ocurre con más intensidad. No se sabe con certeza cuál puede ser la explicación de este hecho, pero es posible que la inmunosenescencia de los mayores y la inmadurez fisiológica del sistema inmune en los menores de 2 años jueguen algún papel. Los serotipos emergentes no vacunales tienen una menor capacidad invasiva que los serotipos vacunales, y es posible que su infección sea más fácil en situaciones de déficit inmune. En algunos países, el incremento de los serotipos emergentes es de tal magnitud en las personas mayores de 65 años, que ha anulado la reducción de la carga global de ENI secundaria al descenso de los SV.

### Nuevas vacunas neumocócicas conjugadas

**Considerando el aumento de los serotipos no vacunales, y dado que no parece cercana una vacuna antineumocócica no basada en los polisacáridos capsulares, que pueda ser efectiva frente a todos los serotipos neumocócicos, el control de las infecciones pasa por las VNC de valencia extendida de tercera generación<sup>(16)</sup>.**

Todas estas vacunas incluyen los serotipos de la VNC13 más otros serotipos adicionales. Las más cercanas en el horizonte son: la vacuna 15-valente que incluye los serotipos 22F y 33F; y la vacuna 20-valente que incluye los serotipos adicionales 8, 10A, 11A, 12F, 15B/C, 22F y 33F. En un futuro un poco algo más lejano, están las vacunas 24-valentes que incluyen, además de los serotipos de las vacunas 20-valentes, los serotipos 2, 9N, 17F y 20F. El impacto de estas vacunas dependerá, una vez más, de la distribución de los serotipos circulantes en el área donde se utilicen. Considerando este hecho, el impacto de la vacuna 15-valente en España será discreto, ya que la cobertura con respecto a la VNC13 no aumentará de forma significativa, toda vez que los dos serotipos adicionales, el 22F y 33F, tie-

nen poca presencia en la ENI de niños y adultos en nuestro país<sup>(15)</sup>, aunque el 22F aparece como el segundo más frecuente (después del 8) en los mayores de 65 años. La cobertura de las vacunas 20-valentes aumentará notablemente con respecto a las vacunas 13-valente y 15-valente, ya que contiene el serotipo 8 (el más frecuente en adultos y cada vez más presente en los niños), además de otros serotipos, también prevalentes en nuestro medio<sup>(15)</sup>. Desgraciadamente, ninguna de las vacunas anteriores incluye el serotipo 24F que, aunque tiene poca presencia en la edad adulta, es muy frecuente en niños menores de 2 años<sup>(15)</sup> y tiene un papel relevante en la meningitis de este grupo de edad.

**Pautas de vacunación<sup>(4)</sup>**

En la vacunación universal, pueden utilizarse en pautas 3+1 o 2+1, pero fuera del marco de la vacunación sistemática no se deberían utilizar pautas 2+1. Los pacientes inmunodeprimidos necesitan pautas especiales que incluyen las vacunas conjugadas y la VNP23.

Las pautas 3+1 (tres dosis de primovacuna el primer año de vida y una dosis de recuerdo el segundo año) y 2+1 (dos dosis de primovacuna el primer año de vida y una dosis de recuerdo el segundo año) son de efectividad similar, cuando se utilizan en las vacunaciones sistemáticas<sup>(1)</sup>. No se recomiendan esquemas vacunales en los que se suprime la dosis de refuerzo, ya que los anticuerpos frente a los polisacáridos neumocócicos se detectan en la saliva, sobre todo tras la dosis de refuerzo y esto parece relacionarse con la disminución de la colonización nasofaríngea, y, por ende, con la inmunidad de grupo.

Sin embargo, las pautas 2+1 no deberían utilizarse fuera del marco de la vacunación universal, ya que, tras las dos primeras dosis de vacuna, un porcentaje relevante de niños no alcanza títulos protectores de anticuerpos frente a algunos serotipos, por lo que, en ausencia de inmunidad de grupo, pueden sufrir infecciones neumocócicas por estos serotipos.

**Vacunación de niños sanos**

La vacunación universal es la forma más efectiva de prevención de las infecciones neumocócicas y es probable que también lo sea para proteger a los

Tabla II. Situaciones de riesgo de enfermedad neumocócica grave o frecuente en la infancia y adolescencia	
Grupo de riesgo	Enfermedad o situación
Niños inmunocompetentes	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Antecedente de enfermedad neumocócica invasora</li> <li>- Enfermedad pulmonar crónica: asma grave, broncodisplasia pulmonar, fibrosis quística, déficit de <math>\alpha</math>1-antitripsina y bronquiectasias</li> <li>- Enfermedad cardíaca crónica, especialmente cardiopatías congénitas cianósantes o que cursen con insuficiencia cardíaca o alteraciones hemodinámicas</li> <li>- Síndrome de Down</li> <li>- Diabetes mellitus</li> <li>- Hepatopatías crónicas</li> <li>- Fístulas del espacio subaracnoideo</li> <li>- Niños con implante coclear</li> <li>- Alteraciones neurológicas con riesgo de broncoaspiración</li> </ul>
Niños con asplenia (anatómica o funcional)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anemia de células falciformes y otras hemoglobinopatías</li> <li>- Asplenia congénita o adquirida, o disfunción esplénica</li> </ul>
Niños inmunodeprimidos	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Infección por VIH</li> <li>- Inmunodeficiencias primarias (se excluye el déficit aislado de IgA asintomático)</li> <li>- Insuficiencia renal crónica y síndrome nefrótico</li> <li>- Enfermedades que requieran tratamiento con fármacos inmunosupresores o radioterapia (incluidas leucemia, linfoma, trasplante de médula ósea o de órgano sólido)</li> </ul>

pacientes inmunodeprimidos, cuya respuesta a las vacunas está comprometida. En el año 2015, el Ministerio de Sanidad recomendó la inclusión de la vacunación neumocócica con la VNC13, con una pauta 2+1, en el Calendario único para toda la vida. Esta misma recomendación había sido emitida anualmente, desde hace varios años antes, por el Comité Asesor de Vacunas de la AEP.

**Vacunación de niños inmunodeprimidos o con enfermedades subyacentes<sup>(4)</sup>**

Algunos niños tienen un riesgo elevado de padecer más (y más graves) infecciones neumocócicas y necesitan pautas especiales de vacunación frente a neumococo. En los niños menores de 5 años **inmunodeprimidos o con asplenia**, que constituyen el grupo con mayor riesgo de infecciones graves, se recomiendan pautas vacunales 3+1 con la VNC13, cuando se inicia la vacunación sistemática a los 2 meses de edad. Por otra parte, estos pacientes deberían recibir dos dosis de VNC13 si no las han recibido, el primer año de vida. Una vez completada la vacunación con VNC13, se recomienda

ampliar la protección con dos dosis de la vacuna neumocócica de 23 polisacáridos (VNP23) en todos los niños mayores de 2 años de edad. Como se expone más abajo, la primera dosis de VNP23 debe estar separada, al menos, 8 semanas de la segunda dosis de VNC13. La segunda (y última) dosis de VNP23 se administra 3-5 años después de la primera dosis de esta misma vacuna.

En los niños inmunodeprimidos o con asplenia, de 5-18 años de edad, que no han sido vacunados con la VNC13, se recomienda una dosis de esta vacuna y, posteriormente, dos dosis de la VNP23, tal y como ha sido expuesto anteriormente.

En los niños con situaciones de riesgo, pero sin inmunodepresión (Tabla II), puede optarse por administrar el calendario de los niños sanos o, preferiblemente, el de los niños inmunodeprimidos<sup>(4)</sup>.

**Vacunación de prematuros**

Los niños prematuros menores de 32 semanas o de 1.700 g de peso al nacimiento, tienen más riesgo de sufrir una ENI que los recién nacidos a término.

No obstante, en el contexto de vacunación universal, se recomienda la pauta 2+1 del calendario vacunal, ya que la inmunidad de grupo puede proporcionarles protección adicional.

### Intervalos entra la vacuna de 23 polisacáridos y las VNC en los niños menores de 18 años

Cuando se lleva a cabo una pauta vacunal que incluya la VNP23 y una de las VNC, es necesario contemplar unos intervalos mínimos de administración para interferir lo menos posible la inmunogenicidad entre ambas. Independientemente de la edad, el *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) recomienda que, cuando se administra la VNC13 seguida de la VNP23 en personas inmunodeprimidas, con asplenia, fístulas del LCR e implantes cocleares, el intervalo mínimo entre ambas vacunas sea de 8 semanas.

Cuando se ha recibido la VNP23 como primera vacuna en los menores de 18 años, inmunodeprimidos, con asplenia, fístulas del LCR e implantes cocleares, el intervalo mínimo recomendado es de 8 semanas, mientras que el intervalo en las personas mayores de esta edad, independientemente de si están sanas, inmunodeprimidas o padecen enfermedades crónicas, es un año.

### Pautas de vacunación 1+1

Los estudios de inmunogenicidad referidos más arriba, comparando pautas 1+1 (una dosis de primovacunación más una dosis de refuerzo) *vs* 2+1 (dos dosis de primovacunación más una dosis de refuerzo) demuestran que los títulos de anticuerpos después de la dosis de refuerzo son similares con ambas pautas. Esto posibilita la utilización del esquema 1+1 en vacunación universal, como ya ha sido implantado en el Reino Unido. Sin embargo, esta pauta plantea algunos serios interrogantes. Tras la administración de las dosis de refuerzo, la mayoría de los sujetos alcanza títulos de anticuerpos  $\geq 35 \mu\text{g/ml}$ <sup>(8,9)</sup>; sin embargo, tras la primera dosis, una proporción muy elevada de sujetos no alcanza títulos protectores frente a 8 serotipos<sup>(8)</sup>. Por tanto, algunos expertos consideran que, en los países en vías de desarrollo, la pauta 1+1 no ofrece garantía de protección durante el primer año de vida, el periodo de

mayor vulnerabilidad, donde acontece el 50% de las meningitis neumocócicas y el 60% de las neumonías. También es posible que la pauta 1+1 se acompañe de un aumento de las formas no invasoras, como la OMA y la neumonía no invasiva, donde los títulos de anticuerpos protectores que se necesitan son mucho más altos. Aunque en el contexto de vacunación universal con altas coberturas vacunales la inmunidad de grupo podría proteger a los lactantes vulnerables durante el primer año de vida, esto podría no ser así en los países en vías de desarrollo, donde las coberturas vacunales pueden no ser óptimas.

### Bibliografía

Los asteriscos muestran el interés del artículo a juicio del autor.

- 1.\*\*\* World Health Organization. Pneumococcal conjugate vaccines in infants and children under 5 years of age: WHO Position Paper. *Weekly Epidemiological Record*. 2019; 94: 85-104.
- 2.\*\*\* Yildirim I, Shea KM, Pelton SI. Pneumococcal Disease in the Era of Pneumococcal Conjugate Vaccine. *Infect Dis Clin North Am*. 2015; 29: 679-97.
- 3.\*\*\* Bogaert D, de Groot R, Hermans PWM. Streptococcus pneumoniae colonisation: the key to pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis*. 2004; 4: 144-54.
- 4.\*\*\* Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Neumococo. Manual de vacunas en línea de la AEP (Internet). Madrid: AEP; ene/2020. Consultado el 15 noviembre de 2020. Disponible en: <http://vacunas.aep.org/documentos/manual/cap-31>.
- 5.\*\*\* Loughlin AM, Hsu K, Silverio AL, Marchant CD, Pelton SI. Direct and indirect effects of PCV13 on nasopharyngeal carriage of PCV13 unique pneumococcal serotypes in Massachusetts' children. *Pediatr Infect Dis J*. 2014; 33: 504-10.
- 6.\*\*\* Shiri T, Datta S, Madan J, Tsertsivadze A, Royle P, Keeling MJ, et al. Indirect effects of childhood pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Global Health*. 2017; 5: e51-e9.
- 7.\*\* Temple B, Toan NT, Dai VTT, Bright K, Licciardi PV, Marimla RA, et al. Immunogenicity and reactogenicity of ten-valent versus 13-valent pneumococcal conjugate vaccines among infants in Ho Chi Minh City, Vietnam: a randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2019; 19: 497-509.
- 8.\*\* Goldblatt D, Southern J, Andrews NJ, Burbidge P, Partington J, Roalfé L, et al. Pneumococcal conjugate vaccine 13 delivered as one primary and one booster

dose (1+1) compared with two primary doses and a booster (2+1) in UK infants: a multicentre, parallel group randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2018; 18: 171-9.

- 9.\*\* Madhi SA, Mutsaerts EAML, Izu A, Boyce W, Bhikha S, Ikulinda BT, et al. Immunogenicity of a single-dose compared with a two-dose primary series followed by a booster dose of ten-valent or 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in South African children: an open-label, randomised, non-inferiority trial. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020.
- 10.\*\* Mackenzie GA, Hill PC, Jeffries DJ, Hossain I, Uchendu U, Ameh D, et al. Effect of the introduction of pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease in The Gambia: a population-based surveillance study. *Lancet Infect Dis*. 2016; 16: 703-11.
- 11.\*\* Hammit LL, Etyang AO, Morpeth SC, Ojal J, Mutuku A, Mturi N, et al. Effect of ten-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease and nasopharyngeal carriage in Kenya: a longitudinal surveillance study. *Lancet*. 2019; 393: 2146-54.
- 12.\*\* de Oliveira LH, Camacho LA, Coutinho ES, Martínez-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.
- 13.\*\* Agudelo CI, Castañeda-Orjuela C, Brandileone MCdC, Echániz-Aviles G, Almeida SCG, Carnalla-Barajas MN, et al. The direct effect of pneumococcal conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in children in the Latin American and Caribbean region (SIREVA 2006-17): a multicentre, retrospective observational study. *Lancet Infect Dis*. 2020; Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30489-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30489-8).
- 14.\*\* Sings HL, De Wals P, Gessner BD, Isturiz R, Laferriere C, McLaughlin JM, et al. Effectiveness of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine against Invasive Disease Caused by Serotype 3 in Children: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *Clin Infect Dis*. 2019; 68: 2135-43.
- 15.\*\* de Miguel S, Domenech M, González-Camacho F, Sempere J, Vicioso D, Sanz JC, et al. Nationwide trends of invasive pneumococcal disease in Spain (2009-2019) in children and adults during the pneumococcal conjugate vaccine era. *Clin Infect Dis*. 2020; 29. Doi: 10.1093/cid/ciaa1483.
- 16.\*\* Klugman KP, Rodgers GL. Time to Third Generation vaccines. *Lancet Infect Dis*. 2020; doi: 10.1016/S1473-3099(20)30513-2.

- 17.\*\* Knol MJ, van der Ende A. Continuous surveillance of invasive pneumococcal disease is key. *Lancet Infect Dis*. 2020; doi: 10.1016/S1473-3099(20)30294-2.
- 18.\*\* Desmet S, Lagrou K, Wyndham-Thomas C, Braeye T, Verhaegen J, Maes P, et al. Dynamic changes in paediatric invasive pneumococcal disease after sequential switches of conjugate vaccine in Belgium: a national retrospective observational study. *Lancet Infect Dis*. 2020; doi: 10.1016/S1473-3099(20)30173-0.
- 19.\*\* Ruiz-Contreras J, Picazo J, Casado-Flores J, Baquero-Artigao F, Hernández-Sampelayo T, Otheo E, et al. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis in children. *Vaccine*. 2017; 35: 4646-51.
- 20.\*\* Mackenzie GA, Hill PC, Sahito SM, Jeffries DJ, Hossain I, Bottomley C, et al. Impact of the introduction of pneumococcal conjugate vaccination on pneumonia in The Gambia: population-based surveillance and case-control studies. *Lancet Infect Dis*. 2017; 17: 965-73.
21. Ruiz Contreras J. Vacunas conjugadas frente a neumococo. *Pediatr Integral*. 2015; XIX(10): 676-83.

### Bibliografía recomendada

- Bogaert D, De Groot R, Hermans PWM. *Streptococcus pneumoniae* colonization: the key to pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis*. 2004; 4: 144-54.
- Excelente revisión sobre la colonización nasofaríngea por neumococo. Contiene figuras y esquemas muy ilustrativos.

- Yildirim I, Shea KM, Pelton SI. Pneumococcal disease in the era of pneumococcal conjugate vaccine. *Infect Dis Clin N Am*. 2015; 29: 679-97.

Revisión completa y que contiene toda la información necesaria sobre la epidemiología del neumococo y sobre las vacunas conjugadas.

- Loughlin AN, Hsu K, Silverio AL, Marchan CD, Pelton SI. Direct and indirect effects of PCV13 on nasopharyngeal carriage of PCV13 unique pneumococcal serotypes in Massachusetts children. *Pediatr Infect Dis J*. 2014; 33: 504-10.

Los autores muestran cómo, a medida que aumenta la cobertura vacunal con la VNC13, se reduce la colonización nasofaríngea por los serotipos vacunales en los niños vacunados. A partir del 60% de cobertura, comienzan a reducirse también en los niños no vacunados y, a partir del 70% de cobertura, la reducción de colonización nasofaríngea se iguala en los niños vacunados y los no vacunados, indicando que esta cobertura es la necesaria para mantener inmunidad de rebaño. El texto está complementado por figuras muy ilustrativas que ayudan a comprender el fenómeno.

- Shiri T, Datta S, Madan J, Tsertsvadze A, Royle P, Keeling MJ, et al. Indirect effects of childhood pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Global Health*. 2017; 5: e51-e9.

Interesante metaanálisis que ilustra el impacto indirecto de la vacunación con la VNC13 frente a la ENI, no solo de forma global, sino

serotipo por serotipo vacunal. Contiene figuras muy ilustrativas que ayudan a comprender la inmunidad de rebaño. El artículo determina que, para obtener el máximo efecto de la inmunidad de grupo, se necesitan alrededor de 10 años de vacunación sistemática infantil con altas coberturas vacunales.

- Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Neumococo. Manual de vacunas en línea de la AEP (Internet). Madrid: AEP; ene/2020. Consultado el 15 noviembre de 2020. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cav-31>.

En este capítulo, puede encontrarse la información más detallada y actualizada (enero de 2020) del impacto de las vacunas neumocócicas conjugadas 10-valente y 13-valente, tanto en la enfermedad neumocócica invasora como no invasora (otitis media y neumonía) en los diferentes países. También contiene información amplia sobre la enfermedad neumocócica por serotipos emergentes. Finalmente, incluye toda la información práctica para vacunar frente a neumococo a todos los niños sanos o con enfermedades de base.

- World Health Organization. Pneumococcal conjugate vaccines in infants and children under 5 years of age: WHO Position Paper. *Weekly Epidemiological Record*. 2019; 94: 85-104.

En esta revisión, llevada a cabo por la OMS, el lector puede encontrar toda la información esencial concerniente a las vacunas neumocócicas conjugadas 10 y 13 valentes. Además, contiene información general sobre la epidemiología de las infecciones neumocócicas.

## Caso clínico

Un chico de 17 años de edad fue esplenectomizado a los 3 años de edad por un accidente de tráfico familiar. En aquel momento, a los 15 días de la esplenectomía, se le administró la vacuna neumocócica conjugada heptavalente (VNC7) y, 3 meses después, la vacuna neumocócica de 23 polisacáridos puros (VNP23). Ahora va a su centro de Atención Primaria para recibir la vacuna antimeningocócica conjugada cuadrivalente (ACWY) por una campaña de rescate (*Catch-up*) instaurada en su comunidad.



## Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web: [www.sepeap.org](http://www.sepeap.org) y [www.pediatriaintegral.es](http://www.pediatriaintegral.es).

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".





# Cuestionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de *Pediatría Integral*, que deberá contestar "on line" a través de la web: [www.sepeap.org](http://www.sepeap.org).

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

## Vacunas conjugadas frente a neumococo

9. ¿Cuál de los siguientes serotipos neumocócicos se asocia con más FRECUENCIA a resistencias a antimicrobianos?
- Serotipo 1.
  - Serotipo 3.
  - Serotipo 19A.
  - Serotipo 7F.
  - Serotipo 5.
10. ¿Qué MÍNIMAS coberturas vacunales se necesitan para que se inicie la inmunidad de grupo o de rebaño?
- 40%.
  - 65%.
  - 85%.
  - 90%.
  - Más del 90%.
11. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones NO es cierta con respecto al efecto de las vacunas neumocócicas conjugadas en la otitis?
- La prevención es mayor en las formas más graves de otitis.
  - Previene las otitis por *H. influenzae*.
  - Previene las otitis en las que se aísla flota mixta.
  - El porcentaje de reducción es menor que el esperado.
  - Es menos eficaz frente a la otitis por 19F.
12. ¿Cuál de los serotipos no vacunales emergentes es el más FRECUENTE en España en los niños menores de 2 años?
- 11A.
  - 12F.
  - 22F.
  - 24F.
  - 2.
13. Señale cuál de las siguientes afirmaciones es CIERTA con respecto a la epidemiología de las infecciones neumocócicas en España, desde la recomendación del Ministerio de Sanidad de incluir la vacunación antineumocócica de los niños con la VNC13 en el Calendario para toda la vida.
- Se ha producido un descenso de la ENI por serotipo 3.
  - No se ha demostrado inmunidad de grupo.
  - La incidencia del serotipo 8 está disminuyendo.
  - Se ha producido un aumento del serotipo 3.
  - La incidencia de ENI se ha reducido de forma muy marcada en los mayores de 65 años.
- Caso clínico**
14. ¿Cuál de las siguientes es CIERTA con respecto a la vacunación antineumocócica de este chico?
- Está correctamente vacunado y no hay que hacer nada.
  - Es necesario administrar una dosis de 23VNP.
  - Es necesario administrar una dosis de vacuna neumocócica conjugada 13-valente (VNC13) y se da por completada la vacunación.
  - Es necesario administrar una dosis de vacuna neumocócica conjugada 13-valente (VNC13) y una dosis de VNP23.
  - Es necesario administrar dos dosis de VNC13 y dos dosis de VNP23.
15. Al paciente se le administra la vacuna antimeningocócica cuadrivalente y la VNC13, ¿cuál debe ser el intervalo MÍNIMO para administrar la segunda dosis de VNP23?
- 3 meses.
  - 4 semanas.
  - 12 meses.
  - Cualquier intervalo es válido.
  - 8 semanas.
16. ¿Cuál de las siguientes NO es cierta con respecto al calendario vacunal de este paciente?
- Si está vacunado frente a *H. influenzae* tipo b según el calendario vacunal infantil, no necesita más dosis de vacuna frente a este agente.
  - En cualquier caso, debe recibir una dosis de vacuna conjugada frente a *H. influenzae* tipo b.
  - Debe recibir dos dosis de una vacuna antimeningocócica frente al grupo B.
  - Debe recibir otra dosis de vacuna ACWY conjugada.
  - Debe recibir la vacunación anual frente a la gripe.