



Consenso de la SEMPSPGS

sobre vacunación frente a NEUMOCOCO en el adulto



Sociedad Española
Medicina Preventiva,
Salud Pública y Gestión Sanitaria

Red de vacunas
Sociedad Española de Medicina Preventiva,
Salud Pública y Gestión Sanitaria
Octubre, 2022



Consenso de la SEMPSPGS

sobre vacunación frente a NEUMOCOCO en el adulto

Autores:

José Luis Barranco Quintana

María Teresa Ledo Varela

Rocío Lorenzo Ortega

Helena Moza Moríñigo

Juan Rodríguez García

Carmen Román Ortiz

María Ángeles Onieva García

ISBN: 978-84-09-45015-2

Índice

Acrónimos utilizados

Resumen ejecutivo

- 1.** Introducción
- 2.** Metodología
- 3.** Epidemiología: carga de la enfermedad neumocócica y mortalidad en adultos
 - 3.1. Incidencia de ENI y NNnB
 - 3.2. Mortalidad de ENI y NNnB
 - 3.3. Reemplazo de serotipos vacunales
- 4.** Características de las vacunas antineumocócicas actuales
 - 4.1. Vacunas autorizadas en Europa
 - 4.2. Características de las vacunas: principales diferencias entre la vacuna antineumocócica polisacárida y las vacunas antineumocócicas conjugadas y cobertura de serotipos
- 5.** Perfil clínico de las vacunas antineumocócicas
 - 5.1. Inmunogenicidad
 - 5.2. Seguridad
 - 5.3. Eficacia y efectividad para prevenir ENI y NNnB
 - 5.4. Eficacia y efectividad para prevenir el estado de portador
 - 5.5. Duración de la protección
- 6.** Estudios económicos
- 7.** Recomendaciones actuales sobre vacunación antineumocócica en el adulto
- 8.** Recomendaciones de la SEMPSPGS sobre vacunación antineumocócica en el adulto. Aplicaciones prácticas de la estrategia de vacunación
 - 8.1. Recomendaciones generales de vacunación antineumocócica en el adulto con riesgo de ENI
 - 8.2. ¿Se debe completar la pauta vacunal con las nuevas vacunas antineumocócicas conjugadas (VNC20 o VNC15) en adultos con riesgo de ENI que han recibido previamente alguna vacuna frente a neumococo?
 - 8.3. ¿Cuál es el intervalo recomendado para administrar VNC20 en adultos con antecedente de vacunación antineumocócica?
 - 8.4. Recomendaciones de pauta vacunal antineumocócica en el adulto con riesgo de ENI según historial de vacunación
 - 8.5. ¿Se debe solicitar serologías pre/posvacunales a pacientes inmunodeprimidos en los que se sospecha falta de respuesta inmune?
 - 8.6. ¿Cuál es el mejor momento para administrar la vacuna?
 - 8.7. Coadministración con otras vacunas
- 9.** Aspectos éticos
- 10.** El futuro de la vacunación antineumocócica

Acrónimos utilizados

ACIP	Comité Asesor de Vacunaciones en EE.UU. (<i>Advisory Committee on immunization Practices</i>)
CDC	Centros para la Prevención y Control de Enfermedades de EE.UU. (<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>)
CISNS	Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud
CMBD	Conjunto Mínimo Básico de Datos
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
ENI	Enfermedad neumocócica invasiva
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos (<i>Food and Drug Administration</i>)
NAC	Neumonía adquirida en la comunidad
NNnB	Neumonía neumocócica no bacteriémica
NHS	Servicio Nacional de Salud del Reino Unido (National Health Service)
RENAVE	Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica
SEMPSPGS	Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública y Gestión Sanitaria
VNC	Vacuna neumocócica conjugada
VNC7	Vacuna neumocócica conjugada 7-valente
VNC10	Vacuna neumocócica conjugada 10-valente
VNC13	Vacuna neumocócica conjugada 13-valente
VNC15	Vacuna neumocócica conjugada 15-valente
VNC20	Vacuna neumocócica conjugada 20-valente
VNP	Vacuna neumocócica polisacárida
VNP23	Vacuna neumocócica polisacárida 23-valente
TPH	Trasplante de progenitores hematopoyéticos

Resumen ejecutivo

Recomendaciones generales de vacunación antineumocócica en el adulto con riesgo de ENI

R1- Se recomienda la vacunación antineumocócica en adultos de 60 años o más, y de 18 años o más con condiciones de riesgo de ENI (ver tabla 7 “Recomendaciones de inmunización frente a neumococo en grupos de riesgo”).

R2- Se recomienda preferentemente la vacunación antineumocócica con dosis única de VNC20 frente a la pauta secuencial (VNC13+VNP23 o VNC15+VNP23).

R3- En caso de no disponibilidad de VNC20, se recomienda la pauta secuencial VNC15+VNP23 frente a la pauta secuencial VNC13+VNP23.

¿Se debe completar la pauta vacunal con las nuevas vacunas antineumocócicas conjugadas (VNC20 o VNC15) en adultos con riesgo de ENI que han recibido previamente alguna vacuna frente a neumococo?

R4- Se recomienda que los adultos con riesgo de ENI que han recibido una única dosis de vacuna antineumocócica (VNC13 o VNP23), completen su pauta vacunal preferentemente con VNC20.

¿Cuál es el intervalo recomendado para administrar VNC20 en adultos con antecedente de vacunación antineumocócica?

R5- Se recomienda administrar VNC20 al menos 12 meses tras VNP23 y al menos 6 meses tras VNC13.

Recomendaciones de pauta vacunal antineumocócica en el adulto con riesgo de ENI según historial de vacunación

Sin antecedente de vacunación antineumocócica

R6- En aquellos adultos con riesgo de ENI que no se hubiesen vacunado frente a neumococo o que su historial vacunal sea incierto, y que reciban VNC20, no será necesario administrar ninguna vacuna antineumocócica adicional, ni conjugada (VNC13, VNC15, VNC20) ni polisacárida (VNP23).

R7- En aquellos adultos con riesgo de ENI que no se hubiesen vacunado frente a neumococo o que su historial vacunal sea incierto, y que reciban VNC15, se deberá completar la vacunación con una dosis de VNP23, siendo el intervalo recomendado de al menos 12 meses, aunque el intervalo mínimo entre ambas de 8 semanas debe ser considerado en aquellos adultos inmunocomprometidos, con implante coclear y/o fístula de líquido cefalorraquídeo.

Antecedente de vacunación con vacuna antineumocócica polisacárida exclusivamente

R8- Se recomienda que los adultos con riesgo de ENI que recibieron previamente VNP23 y que no han recibido ninguna VNC (VNC13, VNC15, VNC20), reciban una dosis de VNC20 al menos 12 meses después de la administración de VNP23, considerándose su vacunación antineumocócica completada.

R9- Se recomienda que los adultos con riesgo de ENI que recibieron previamente VNP23 y que no han recibido ninguna VNC (VNC13, VNC15, VNC20), reciban una dosis de VNC15 al menos 12 meses después de la administración de VNP23 **si la vacuna VNC20 no está disponible**, considerándose su vacunación antineumocócica completada.

Antecedente de vacunación con vacuna antineumocócica conjugada exclusivamente

R10- Se recomienda que los adultos con riesgo de ENI que han recibido una dosis de VNC13, reciban una dosis de VNC20 al menos 6 meses después de la administración de VNC13.

En caso de no disponibilidad de VNC20, se recomienda completar la pauta vacunal con VNP23 según la condición de riesgo de ENI:

R10.1- En aquellos adultos de 65 años o más sin otra condición de riesgo de ENI, se recomienda una dosis de VNP23 a los 12 meses.

R10.2- En aquellos adultos de 18 años o más portadores de implante coclear y/o fístula de líquido cefalorraquídeo sin condición de riesgo de inmunosupresión, se recomienda la administración de una dosis de VNP23 al menos 8 semanas después de la administración de VNC13. En caso de que la dosis se administre antes de los 65 años, se administrará una dosis adicional de VNP23 a partir de los 65 años, con un intervalo de al menos 5 años de la dosis anterior.

R10.3- En aquellos adultos de 18 años o más con alguna condición de riesgo de inmunosupresión, se recomienda la administración de una dosis de VNP23 al menos 8 semanas después de la administración de VNC13, y una dosis de recuerdo de VNP23 con un intervalo de al menos 5 años de la dosis anterior. En caso de que la última dosis se administre antes de los 65 años, se administrará una dosis adicional de VNP23 a partir de los 65 años, con un intervalo de al menos 5 años de la dosis anterior.

Antecedente de vacunación con vacuna antineumocócica conjugada y polisacárida

R11- Se recomienda que los adultos de 18 años o más, portadores de implante coclear y/o fístula de líquido cefalorraquídeo sin condición de riesgo de inmunosupresión que han recibido la pauta secuencial VNC13+VNP23, reciban una dosis adicional de VNP23 a partir de los 65 años y con un intervalo de al menos 5 años de la dosis anterior, en caso de haber recibido la dosis de VNP23 antes de los 65 años.

R12- Se recomienda que los adultos de 18 años o más, con condiciones de riesgo de inmunosupresión que han recibido la pauta secuencial VNC13+VNP23, reciban una dosis de recuerdo de VNP23 con un intervalo de al menos 5 años de la dosis anterior. En caso de que la última dosis se administre antes de los 65 años, se administrará una dosis adicional de VNP23 a partir de los 65 años, con un intervalo de al menos 5 años de la dosis anterior.

¿Se debe solicitar serologías pre/posvacunales a pacientes inmunodeprimidos en los que se sospecha falta de respuesta inmune?

R13- No se recomienda la realización de test serológicos para comprobar respuesta tras la vacunación antineumocócica en adultos sin alteración de la inmunidad.

R14- En adultos inmunodeprimidos, se recomienda comprobación de respuesta mediante determinación de anticuerpos posvacunales respecto de los basales, siempre que sea posible y cuando se sospeche falta de respuesta vacunal.

R15- Se recomienda la revacunación durante el periodo de no inmunodepresión en caso de confirmación o sospecha de falta de respuesta a la vacuna.

¿Cuál es el mejor momento para administrar la vacuna?

R16- Se recomienda iniciar la vacunación previamente al inicio de la terapia inmunomoduladora y/o inmunosupresora siempre que sea posible.

R17- En los adultos que han iniciado una pauta inmunomoduladora y/o inmunosupresora, se recomienda administrar la vacuna en el momento óptimo según la farmacodinámica de eliminación del fármaco o tiempo de reconstitución del sistema inmune tras la terapia. En general, se recomienda administrar la vacuna transcurrido un tiempo mínimo de eliminación de 3 meses en el caso de metotrexate y fármacos biológicos, entre 6 y 12 meses para fármacos depletores de células B, y de hasta 2 años en el caso de la leflunomida. El intervalo de tiempo específico para la administración de la vacuna se especifica en las [tablas 8.1 y 8.2](#).

Coadministración con otras vacunas

R18- La VNC20 puede ser coadministrada con vacuna antigripal no adyuvada.

R19- A pesar de que no existen datos de coadministración con otras vacunas, al tratarse de una vacuna inactivada, puede valorarse individualmente la coadministración con otras vacunas atenuadas o inactivadas en función de las necesidades del individuo o riesgos de oportunidades perdidas de vacunación.

1. Introducción



La necesidad de ampliar la vacunación a lo largo del curso de la vida fue un objetivo reconocido en el Plan de Acción Global sobre Vacunas (GVAP, por sus siglas en inglés) y ha sido enfatizado nuevamente en una de las 7 estrategias priorizadas en la Agenda de Inmunización de 2030 (IA2030).

La enfermedad neumocócica es una causa importante de morbilidad y mortalidad en adultos mayores. Actualmente, las recomendaciones de vacunación frente a neumococo en el adulto en España están basadas en la vacuna neumocócica conjugada 13-valente (VNC13) y en la vacuna neumocócica polisacárida 23-valente (VNP23). La aprobación de nuevas vacunas antineumocócicas para adultos en Europa, como la vacuna neumocócica conjugada 15-valente (VNC15) y la vacuna neumocócica conjugada 20-valente (VNC20), exigen la revisión y actualización de las recomendaciones vigentes, para disminuir la incidencia y la morbimortalidad de la enfermedad neumocócica en la población en un contexto epidemiológico de reemplazo de serotipos.

Este documento de consenso resume los datos disponibles sobre la carga y epidemiología de la enfermedad neumocócica; así como sobre la inmunogenicidad, seguridad, eficacia y efectividad de las vacunas neumocócicas autorizadas en Europa. Sobre la revisión de la literatura, se establecen las recomendaciones propuestas por la Red de Vacunas de la Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública y Gestión Sanitaria (SEMPSPGS) para la vacunación antineumocócica en adultos en España.

2. Metodología

Las recomendaciones de vacunación frente a neumococo en el adulto en España de la SEMPSPGS se han realizado mediante consenso de tipo formal desarrollado en las etapas que se describen a continuación:

- (i) Reunión inicial del grupo de trabajo formado por los miembros de la Red de Vacunas de la SEMPSPGS en la que se describió el alcance y objetivo del documento, se definieron los aspectos a tratar, la metodología a seguir y estableció un plan de trabajo y distribución de tareas.
- (ii) Revisión por pares de la evidencia sobre los siguientes aspectos: inmunogenicidad, seguridad, eficacia, efectividad y protección de las vacunas antineumocócicas, carga de enfermedad por neumococo, distribución de serotipos, efectos indirectos de la vacunación sistemática infantil, edad óptima para la vacunación, estudios de coste-efectividad y recomendaciones actuales sobre programas de vacunación frente a neumococo en el adulto. La búsqueda se realizó en las principales bases de datos referenciales (Medline, Cochrane, UpToDate y las principales agencias gubernamentales) hasta julio 2022. Si bien, se han incluido actualizaciones relacionadas con la indicación de la vacunación antineumocócica por las diferentes instituciones hasta octubre de 2022.
- (iii) Síntesis cualitativa de la evidencia de cada uno de los aspectos tratados en el punto anterior. Se realizaron tres reuniones on-line para consensuar el desarrollo y contenido de cada uno de los aspectos tratados.
- (iv) Consenso de la propuesta de recomendaciones de la SEMPSPGS por el grupo de trabajo, una vez fueron evaluados los aspectos de la epidemiología local y previsible impacto de las nuevas vacunas.
- (v) Envío de propuesta, a través de canal electrónico, a los socios de la SEMPSPGS para su revisión individual.
- (vi) Revisión de las aportaciones y sugerencias de los socios de la SEMPSPGS y valoración de las mismas para su inclusión por el grupo de trabajo.
- (vii) Aprobación final del documento de consenso por el grupo de trabajo.

La elección de la metodología basada en el consenso de tipo formal para la elaboración de las recomendaciones se fundamentó en el uso de esta técnica cuando se analizan escenarios donde no hay suficiente evidencia clínica. Estas circunstancias son las que se reproducen durante el proceso de elaboración de las recomendaciones de vacunación frente a neumococo en el adulto, al no disponerse de datos de eficacia clínica ni efectividad de las nuevas vacunas antineumocócicas (VNC15 y VNC20).

3. Epidemiología: carga de la enfermedad neumocócica y mortalidad en adultos

3.1. Incidencia de ENI y NNnB

La enfermedad causada por *Streptococcus pneumoniae* representa un importante problema de salud en la población, especialmente en las personas de mayor edad, así como en aquellas que presentan ciertas comorbilidades.

La ENI es más frecuente en niños menores de cinco años y en los adultos mayores de 65 años. Un metaanálisis publicado en 2018 estimó una incidencia de 10 por 100.000 personas-año en personas sanas, mientras que la incidencia fue variable en función de la condición de riesgo como se muestra en la [tabla 1](#).

Tabla 1. Incidencia de enfermedad por *Streptococcus pneumoniae* según condición de riesgo

	Condición	Incidencia (10 ⁵ personas-año)
Enfermedad neumocócica Invasiva	Infección por VIH	330
	Trasplante de progenitores	
	- Alogénico	812
	- Autólogo	696
	Trasplante de órgano sólido	414
	Enfermedad inflamatoria crónica	65
Meningitis neumocócica	Inmunocomprometidos	14
	Sanos	0,8
Neumonía bacteriémica	Infección por VIH	391
	Sanos	24

En España la vigilancia de la ENI como enfermedad de declaración obligatoria se inició el año 2015 mediante la *Orden SSI/445/2015, de 9 de marzo, por la que se modifican los anexos I, II y III del Real Decreto 2210/1995, de 28 de diciembre, por el que se crea la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, relativos a la lista de enfermedades de declaración obligatoria, modalidades de declaración y enfermedades endémicas de ámbito regional*. De acuerdo con los datos más recientes publicados, la incidencia de ENI en España en 2018 fue de 9,45 casos por 100.000 habitantes, superior en un 8,5% a la declarada en 2017. De acuerdo a la edad de presentación de la enfermedad, la incidencia en menores de un año ascendió a 20,5 casos por 100.000 y a 22,9 casos por 100.000 en las personas de 65 años o más.

Anteriormente un estudio realizado en Guipúzcoa en 2013 estimó una incidencia de NNnB de 8,3 casos/1.000 habitantes-año. La incidencia anual varió entre 4 casos/1.000 habitantes (entre los de 14 a 24 años) hasta 19,3 casos (en mayores de 85 años). La incidencia en los mayores de 65 años fue de 13,5 casos por 1.000 hab. El 29% precisó ingreso y la letalidad fue del 2,7%.

Un estudio realizado en Cataluña en 2015 analizó la incidencia poblacional de hospitalización por neumonía neumocócica según grupos de edad, sexo y distintos niveles de riesgo basal (en función de las comorbilidades coexistentes) en adultos mayores de 50 años. La incidencia fue de 82,8 casos por 100.000 personas-año para todas las neumonías neumocócicas, siendo de 9,8 casos por 100.000 personas-año para la ENI y 72,9% para la neumonía no bacteriémica (NNnB). La incidencia global aumentó con la edad, con el sexo y con el riesgo basal de la persona afectada.

Un estudio realizado en España en 2021, y liderado por el laboratorio de referencia para el neumococo, estimó una incidencia de ENI causada por serotipos incluidos en VNC13 en niños menores de 2 años de 3,89 casos por 100.000 habitantes (un 89% menor que en 2009), mientras que en los de 65 más años fue de 18,07 casos por 100.000 habitantes (un 50% menor que la incidencia de 2009).

3.2. Mortalidad de ENI y NNnB

Un metaanálisis estimó una letalidad por ENI que osciló entre el 1,5% y el 14% en personas sanas, entre el 10 y el 20% en receptores de progenitores hematopoyéticos, entre el 12,2% y el 28,6% en trasplantados de órgano sólido y hasta un 25,6% en infectados por el VIH.

En España, la mortalidad por NAC varía desde el 5% en los pacientes tratados ambulatoriamente, entre el 5,7% y el 14% en los pacientes hospitalizados y entre el 34% y el 50% en aquellos ingresados en la UCI. La mortalidad a medio y largo plazo es alta: el 8% a los 90 días, el 21% al año y el 36% a los 5 años.

3.3. Reemplazo de serotipos vacunales

Aunque se conocen más de 90 serotipos de *S. pneumoniae*, se estima que 20 serotipos son los responsables de más del 70% de los casos de enfermedad neumocócica invasora. En España, los serotipos más frecuentemente notificados a la RENAVE en el año 2018 fueron el 8, el 3, el 12F y 22F.

El reemplazo de serotipos se refiere a la expansión de serotipos no vacunales como resultado de la eliminación en la población de los serotipos vacunales, que compiten entre ellos para colonizar nuevos huéspedes sin que se produzcan modificaciones sustanciales de la incidencia de la enfermedad. La evidencia procedente de diferentes estudios, así como la vigilancia de enfermedades, permite afirmar que una proporción sustancial del reemplazo observado en la enfermedad es la debida a la vacunación con vacunas conjugadas. El neumococo responde muy rápidamente a la presión creada por las vacunas conjugadas. La enfermedad por serotipos incluidos en la vacuna está desapareciendo, mientras que surgen nuevos serotipos, antes poco frecuentes, y es difícil establecer qué hace que ciertos serotipos tengan más éxito que otros en el reemplazo.

Un estudio reciente de tendencias que reunía la evidencia disponible sobre el impacto de la VNC en la ENI mostró un aumento de la ENI por los serotipos 8, 9N, 15A y 23B, en Australia, Norte América y ciertos países europeos, sin que se hubiera observado un serotipo de ENI dominante

después de la vacunación, como hubo antes (serotipo 14) o después de la vacunación con VNC7 (serotipo 19A). Los autores sugieren que las futuras vacunas con serotipos adicionales serán menos efectivas en la reducción de la ENI en la población.

La [tabla 2](#), adaptada de Løchen *et al.* muestra la distribución de serotipos en los casos de ENI en niños y adultos en Australia, Finlandia, Francia, Noruega y EEUU, antes y después de la introducción de las vacunas conjugadas:

Tabla 2. Distribución de serotipos en casos de enfermedad neumocócica invasiva en niños y adultos antes y después de la introducción de vacunas antineumocócicas conjugadas

		Pre-VNC7	Pre-VNC10/VNC13	Post-VNC10/VNC13
Niños	Serotipos VNC7	4, 6B, 9 V, 14, 18C, 19F, 23F	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F	6B, 14, 18C, 19F, 23F
	Serotipos VNC10	1, 7F	1, 7F	1, 7F
	Serotipos VNC13	6A, 19A	3, 6A, 19A	3, 19A
	Serotipos no vacunales	-	6C, 12F, 15C, 22F, 23B, 24F, 33F, 35B, 38	6C, 8, 10A, 12F, 15A, 15B/C, 22F, 23B, 24F, 33F, 35B, 35F, 38
Adultos	Serotipos VNC7	4, 6B, 9V, 14, 19F, 23F	4, 9V, 14, 19F, 23F	-
	Serotipos VNC10	1, 7F	1, 7F	14, 19F, 23F, 7F
	Serotipos VNC13	3, 6A, 19A	3, 6A, 19A	3, 19A
	Serotipos no vacunales	22F	6C, 9N, 12F, 15A, 16F, 22F, 23A, 33F, 35B	6C, 8, 9N, 11A, 12F, 15A, 15B/C, 16F, 22F, 23A, 23B, 33F, 35B

Fuente: Adaptado de Løchen A, Croucher NJ, Anderson RM. Divergent serotype replacement trends and increasing diversity in pneumococcal disease in high income settings reduce the benefit of expanding vaccine valency. *Sci Rep.* 2020; 10: 18977.

Un estudio europeo de la red SpIDnet (*Streptococcus pneumoniae Invasive Disease network*), en el que participan España con Madrid y Navarra que evalúa el reemplazo de serotipos tras la introducción de la vacunación con VNC10/VNC13 observa un aumento en la incidencia de ENI entre 2015-2018, especialmente entre adultos mayores, debido a la posible saturación de la VNC13 sobre los serotipos incluidos en la vacuna, así como por un incremento de la incidencia por serotipo incluidos en VNC13, no incluidos en VNC10. También se observa un aumento la incidencia de ENI por serotipos no incluidos en VNC10/VNC13, especialmente en aquellos lugares donde existe una mayor cobertura de vacunación con VNC10/VNC13. Refieren los autores que probablemente el aumento se deba a una combinación de factores, como puede ser el reemplazo en la portación nasofaríngea de serotipos inducidos por la vacuna, así como las tendencias seculares en la portación de serotipos, sin poder saber qué es más determinante. Entre los serotipos no incluidos en VNCV10/13, los más frecuentemente aislados fueron el 8 tanto en niños como en adultos, el 10A y el 12F en niños y el 22F en adultos.

En España, un artículo publicado en 2021 muestra la evolución de los serotipos en relación con la inclusión de las vacunas conjugadas en los calendarios de vacunación. En la población pediátrica, en el periodo prevacunal (2009), el 80% de los casos de ENI fueron causados por serotipos incluidos en VNC13, mientras que en el período posvacunal (2019) sólo el 27% fueron serotipos

incluidos en VNC13, principalmente el 14 y el 19A. Entre los serotipos no incluidos en VNC13, el serotipo 24F fue el más frecuente en todos los períodos investigados, mientras que en los últimos años se ha venido observando un aumento de los serotipos 8, 15A y 12F. En adultos ≥ 65 años, los casos de ENI por serotipos incluidos en VNC13 se han modificado del 65% en 2009 al 25% en 2019 como consecuencia de la protección indirecta conferida por la vacunación pediátrica. Entre los serotipos incluidos en VNC13, el 3 y el 19A, fueron los más frecuentemente observados, tanto en el periodo pre como en el posvacunal. Se observó un aumento en serotipos no incluidos en VNC13, como es el serotipo 8, el 22F, el 12F o el 15A. Cabe destacar que los serotipos 3 y 8 representaron el 32% de casos de ENI en adultos ≥ 65 años en el año 2019 (396 de 1239 casos totales). En general se observa que el uso de VNC13 en adultos ha dado lugar a una reducción del número de casos de ENI por serotipos incluidos en VNC13.

Bibliografía

- Centro nacional de epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Resultados de la vigilancia epidemiológica de las enfermedades transmisibles. Informe anual. Años 2017-2018. Madrid, 2020.
- de Miguel S, Domenech M, González-Camacho F, Sempere J, Vicioso D, Sanz JC, *et al.* Nationwide Trends of Invasive Pneumococcal Disease in Spain From 2009 Through 2019 in Children and Adults During the Pneumococcal Conjugate Vaccine Era. *Clin Infect Dis* 2021;73: e3778-e3787
- Dobay O. The complexity of serotype replacement of pneumococci. *Hum Vaccine Immunother.* 2019; 15(11): 2725-2728.
- Fedson DS, Nicolas-Spony I, Klemets P, van der Linden M, Marques A *et al.* Pneumococcal polysaccharide vaccination for adults: new perspectives for Europe. *Exp Rev Vaccines*, 2011;10(8): 1143-1167.
- García Castillo C, López Riobos C, Rajas O. Neumonía adquirida en la comunidad. En: Prados C, Rajas O Editores. Infecciones Respiratorias. Monografía NeumoMadrid. Volumen XXII, 2015.
- González-Romo F, Picazo JJ, García Rojas A, Labrador M, Barrios V, Magro MC *et al.* Consenso sobre la vacunación anti-neumocócica en el adulto por riesgo de edad y patología de base. Actualización 2017. *Rev Esp Quimioter* 2017;30(2): 142-168.
- Grupo de trabajo vacunación frente a neumococo en grupos de riesgo 2015 de la Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones. Utilización de la vacuna frente a neumococo en grupos de riesgo. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2015.
- Hanage WP, Finkelstein JA, Huang SS, Pelton SI, Stevenson AE, Kleinman, K *et al.* Evidence that pneumococcal serotype replacement in Massachusetts following conjugate vaccination is now complete. *Epidemics* 2 (2010) 80- 84.
- Hanquet G, Krizova P, Dalby T, Ladhani SN, Nuorti JP, Danis K. *et al.* Serotype Replacement after Introduction of 10-Valent and 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccines in 10 Countries, Europe. *Emerg Infect Dis.* 2022; 28(1): 127-138.
- Irizar MI, Arrondo MA, Insausti MJ; Mujica J, Etxabarri P, Ganzarain R. Epidemiología de la neumonía adquirida en la comunidad Aten Primaria. 2013;45(10):503-513.
- Løchen A, Croucher NJ, Anderson RM. Divergent serotype replacement trends and increasing diversity in pneumococcal disease in high income settings reduce the benefit of expanding vaccine valency. *Sci Rep.* 2020; 10: 18977.
- van Aalst M, Löttsch F, Spijker R, van der Meer JTM, Langendam MW, Goorhuis A, *et al.* Incidence of invasive pneumococcal disease in immunocompromised patients: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2018; 24: 89-100.
- Vila A, Hospital I, Ochoa O, Vila A, Aragón M, Satué E. Incidencia poblacional de neumonía neumocócica hospitalizada en adultos con distintos niveles de riesgo en Cataluña durante 2015, estudio EPIVAC. *Rev Esp Salud Pública.* 2019; e1-10.
- Weinberger DM, Malley R, Lipsitch M. Serotype replacement in disease following pneumococcal vaccination: A discussion of the evidence. *Lancet.* 2011 Dec 3; 378(9807): 1962-1973.

4. Características de las vacunas antineumocócicas

4.1. Vacunas autorizadas en Europa

En 1983, se autorizó la comercialización de la vacuna VNP23 por la FDA. En España se recomendó en personas de riesgo en el año 2001 y en personas mayores de 65 años de modo sistemático en 2004, aunque varias CC.AA. comenzaron a aplicarla en el año 2000.

La vacuna VNC7, conocida como Prevenar, obtuvo la autorización de comercialización en la Unión Europea (UE) el 2 de febrero de 2001 para la inmunización contra la enfermedad causada por *Streptococcus pneumoniae*. Esta autorización era inicialmente válida por un período de 5 años. Posteriormente, se renovó por un período adicional de 5 años en 2006 y luego se le otorgó una validez ilimitada en 2011. El 21 de noviembre de 2017, la EMA suspendió la autorización de comercialización de Prevenar (VNC7) en la UE. La retirada se produjo a petición del titular de la autorización de comercialización (Pfizer), que notificó a la agencia su decisión de suspender definitivamente la comercialización del producto.

En marzo del año 2009 se autorizó la vacuna VNC10 con el nombre comercial de Synflorix. La comercialización en España se autorizó en agosto de ese mismo año.

También en 2009 la EMA autorizó la VNC13 para niños de hasta cinco años de edad. En el año 2011, atendiendo a las altas tasas de morbi-mortalidad en adultos como consecuencia de la enfermedad neumocócica, esta vacuna se autorizaba también para adultos.

A finales del año 2021 la EMA también aprueba el uso de VNC15, comercializada como Vaxneuvance, en Europa.

Recientemente, la EMA ha aprobado en adultos de 18 años y mayores, la VNC20 que se comercializará en Europa con el nombre de Apexxnar, para la prevención de la enfermedad neumocócica invasiva y neumonía causada por los 20 serotipos en la vacuna. Tras la aprobación, se espera que el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud se reúna para debatir y actualizar las recomendaciones sobre el uso de estas vacunas neumocócicas en adultos en España (figura 1, tabla 3).

Figura 1. Autorización de vacunas antineumocócicas

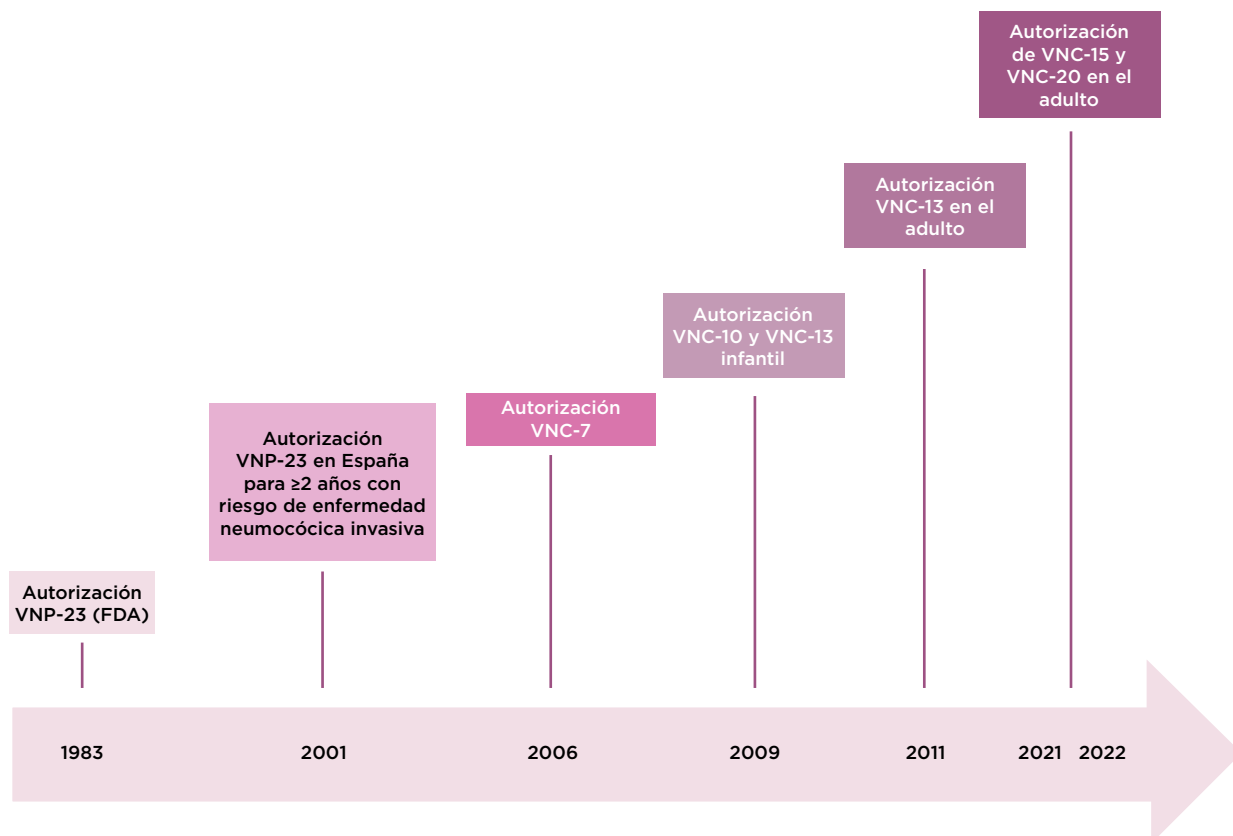


Tabla 3. Características de las vacunas antineumocócicas autorizadas en España

Nombre comercial	Fecha autorización España	Serotipos incluidos	Conjugación	Autorización (Prevención)	Látex	Vía administración	T. ^a de conservación (°C)
Pneumovax 23[®]	27/04/01	1, 2, 3, 4, 5, 6B7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 4, 15B, 17F, 18, 19F, 19A, 20, 22F, 23F, 33F	No conjugada	ENI en ≥2 años	SI	IM (preferible) SC (permitida)	Conservar (2 °C y 8 °C) No congelar
Prevenar 13[®]	09/12/09	1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F	Proteína CRM ₁₉₇ (<i>C. diphtheriae</i>)	ENI, neumonía y otitis media neumocócica desde 6 semanas hasta 17 años ENI y neumonía neumocócica en ≥18 años	NO	IM (No SC)	Conservar (2 °C y 8 °C) No congelar. Estable ≤25 °C 4d
Synflorix[®]	03/03/09	1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F y 23F	Proteína D (<i>H. influenzae</i> nt.) Toxoide tetánico Toxoide diftérico	ENI, neumonía y otitis media neumocócica desde 6 semanas hasta 5 años	NO	IM (No SC)	Conservar (2 °C y 8 °C) No congelar
Vaxneuvance[®]	07/02/22	1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F y 33F	Proteína CRM ₁₉₇ (<i>C. diphtheriae</i>)	ENI y neumonía neumocócica en ≥18 años	NO	IM (No SC)	Conservar (2 °C y 8 °C) No congelar. Estable ≤25 °C 2d
Apexxnar[®]	23/03/22	1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F, 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F y 33F	Proteína CRM ₁₉₇ (<i>C. diphtheriae</i>)	ENI y neumonía neumocócica en ≥18 años	NO	IM (No SC)	Conservar (2 °C y 8 °C) No congelar. Estable 8-25 °C 4d / 0-2 °C 3d

ENI: Enfermedad neumocócica invasiva; **IM:** intramuscular; **SC:** subcutánea; **d:** día.

4.2. Características de las vacunas: principales diferencias entre la vacuna antineumocócica polisacárida y las vacunas antineumocócicas conjugadas y cobertura de serotipos

Existen dos tipos de vacunas antineumocócicas: las vacunas polisacáridas y las vacunas conjugadas con proteínas.

Vacuna polisacárida antineumocócica 23-valente (VNP23)

Se trata de una vacuna basada en los antígenos polisacáridos de la cápsula bacteriana. La respuesta inmune acontecida tras la administración de esta vacuna es T independiente. Esta respuesta es de corta duración, los anticuerpos generados son de escasa afinidad por el receptor y no provoca memoria inmune mediada por células T. No proporciona inmunidad en las mucosas y por ello, no afecta al transporte nasofaríngeo de la bacteria y no genera protección comunitaria. Los antígenos de estas vacunas estimulan las células de la zona marginal esplénica B, que no maduran hasta los 2 años, por lo que la vacuna es poco inmunógena en niños menores de esa edad.

Actualmente en España solamente está autorizada la vacuna Pneumovax23.

Vacunas conjugadas antineumocócicas (VNC10, VNC13, VNC15 y VNC20)

Para superar estas limitaciones y facilitar el procesamiento de polisacáridos por las células presentadoras de antígenos, se fabricaron vacunas que conjugan químicamente los antígenos capsulares a una proteína transportadora con potencial inmunológico comprobado. De esta forma, se genera una respuesta mucho más completa, timo dependiente, con participación de los linfocitos T y B. Además, las vacunas conjugadas tienen la capacidad de erradicar las bacterias de la nasofaringe, influyendo sobre el estado de portador y contribuyendo a la inmunidad de grupo.

Al generar una respuesta T dependiente, las vacunas conjugadas son inmunógenas a partir de la sexta semana de vida induciendo producción de anticuerpos de alta afinidad por el antígeno.

Los títulos de anticuerpos tras la inmunización con vacunas conjugadas son significativamente superiores para la mayoría de los serogrupos que con las vacunas polisacáridas (tablas 4 y 5).

Tabla 4. Características de las vacunas frente a *S. pneumoniae*

Vacunas polisacáridas	Vacunas conjugadas
Respuesta inmunológica tipo T independiente (no mediada por células T)	Respuesta inmunológica tipo T dependiente (mediada por células T)
No genera memoria inmunológica	Genera memoria inmunológica
Respuesta de corta duración. Anticuerpos de escasa afinidad	Respuesta de larga duración. Anticuerpos de alta afinidad
No proporciona inmunidad en mucosas	Proporciona inmunidad en mucosas
No genera protección comunitaria	Genera protección comunitaria
Poco inmunógena en menores de 2 años	Inmunógena a partir de las 6 semanas de vida
Fenómeno de hiporrespuesta inmunológica tras vacunación repetida	Ausencia de fenómeno de hiporrespuesta inmunológica tras vacunación repetida

Tabla 5. Serotipos de *S. pneumoniae* cubiertos en cada una de las diferentes vacunas

Serotipos cubiertos por cada vacuna antineumocócica						
SEROTIPOS	VNC10	VNC13	VNC15	VNC20	VNP23	
1	X	X	X	X	X	X
3		X	X	X	X	X
4	X	X	X	X	X	X
5	X	X	X	X	X	X
6A		X	X	X		
6B	X	X	X	X		X
7F	X	X	X	X		X
9V	X	X	X	X		X
14	X	X	X	X		X
18C	X	X	X	X		X
19A		X	X	X		X
19F	X	X	X	X		X
23F	X	X	X	X		X
22F			X	X		X
33F			X	X		X
8				X		X
10A				X		X
11A				X		X
12F				X		X
15B				X		X
2						X
9N						X
17F						X
20						X

Bibliografía

- Agencia Española del Medicamento y Producto Sanitario (AEMPS). Vacunas de uso humano autorizadas en España, combinadas bacterianas. Última actualización: 18 de abril de 2022. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/vacunas/comb_bacterianas/
- Correa AM, Onieva-Garcia MA, Lopez I, Montiel N. Enfermedad neumocócica invasiva en el Hospital Costa del Sol. Emergencia de serotipos no vacunales. Revista Española de Salud Pública [Internet]. 2018;92:e1-11. Available from: www.msc.es/resp
- Grupo de Trabajo Vacunación frente a neumococo en GR 2015 de la P de P y R de Vacunaciones. Vacunación frente a Neumococo en grupos de riesgo. Madrid; 2015 May.
- Two New Pneumococcal Vaccines—Pevnar 20 and Vaxneuvance. JAMA. 2021 Dec 28;326(24):2521.

5. Perfil clínico de las vacunas antineumocócicas

5.1. Inmunogenicidad

La respuesta a la vacuna antineumocócica en adultos se mide por el aumento de los niveles de anticuerpos y/o la actividad opsonofagocítica sérica después de la administración de la vacuna. Las respuestas de anticuerpos pueden informarse como niveles medios de inmunoglobulina IgG o títulos opsonofagocíticos (la dilución a la que el suero muestra un efecto opsonizante [fagocítico]). Se cree que los títulos opsonofagocíticos son una mejor indicación de la inmunidad protectora porque la IgG generada por adultos mayores y más frágiles puede ser menos eficaz para opsonizar los neumococos por fagocitosis en comparación con los adultos jóvenes sanos.

Vacuna polisacárida antineumocócica 23-valente

La respuesta inmune tras la recepción de esta vacuna es de tipo T independiente. Este tipo de respuesta es de corta duración, los anticuerpos generados son de escasa afinidad y no se asocia con el establecimiento de memoria inmune mediada por células T. Es poco inmunógena en los menores de dos años ya que los antígenos vacunales estimulan las células de la zona marginal esplénica B que no maduran hasta pasada esa edad.

La mayoría de los adultos sanos desarrollan una buena respuesta de anticuerpos a una dosis única de vacuna polisacárida en la tercera semana después de la inmunización. La respuesta de anticuerpos puede verse reducida en aquellos con deterioro inmunológico y con bazo ausente o disfuncional.

Fenómeno de transitoriedad de los anticuerpos tras la vacunación: los anticuerpos decaen sustancialmente en los primeros dos años, aunque permanecen en valores dos veces superiores a los basales durante unos 5-10 años de media. En inmunodeprimidos se ha comprobado cómo los títulos tras la vacunación medidos con ELISA permanecen elevados al menos durante tres años.

Tras la primovacuna, tanto los niveles de anticuerpos como su funcionalidad opsonofagocítica van decayendo a medida que el vacunado tiene más edad debido a la inmunosenescencia.

Fenómeno de la hiporrespuesta inmunológica: se observa un fenómeno de hiporrespuesta tras la administración repetida de esta vacuna. Este hecho se produce por la depleción del pool de células B periféricas de memoria por los antígenos polisacáridos lo que conduce a una diferenciación terminal de éstas sin que se asocie a una renovación de dicho pool. Las administraciones subsiguientes de esta vacuna polisacárida generan una respuesta inmune no superior, sino inferior, a la obtenida tras la primera dosis para la mayoría de los serotipos vacunales. La duración de la hiporrespuesta, en caso de ser atribuible a las revacunaciones, no suele superar los cuatro-cinco años. En cualquier caso, la ausencia de datos de efectividad tras las revacunaciones y de parámetros de protección universalmente aceptados, dificulta conocer el alcance de los beneficios de las dosis de recuerdo periódicas.

La duración de la protección no se conoce y puede variar entre los tipos capsulares. Los niveles de anticuerpos posteriores a la inmunización generalmente comienzan a disminuir después de unos cinco años, pero pueden disminuir más rápidamente en pacientes asplénicos y niños con síndrome nefrótico. Es probable que los niveles de anticuerpos disminuyan rápidamente en personas sin bazo, disfunción esplénica o enfermedad renal crónica. La revacunación es bien tolerada. Aunque hay evidencia de una disminución en la protección con el tiempo, no hay estudios que muestren una protección adicional de refuerzo en individuos con otras indicaciones, incluida la edad y, por lo tanto, actualmente no se recomienda la revacunación de rutina.

Vacuna conjugada antineumocócica 13-valente

Las vacunas conjugadas contra el neumococo presentan un antígeno T-dependiente mediante un transportador proteico asociado a los polisacáridos capsulares. Estas vacunas inducen una respuesta de células T helper 2, la estimulación de células B específicas de polisacárido con producción de anticuerpos IgG por células plasmáticas y células memoria.

La vacuna VNC13 sustituyó a VCN7, tras demostrar en dos ensayos, una respuesta inmune medida mediante títulos de anticuerpos funcionales no inferior a la vacuna VCN7 frente a los serotipos comunes y una respuesta inmune robusta para los 6 serotipos adicionales.

Numerosos estudios han comparado las respuestas con polisacáridos y vacunas conjugadas uno o dos meses después de la vacunación de adultos sanos. Los niveles de IgG y la actividad opsonica son a menudo, pero no consistentemente, ligeramente superiores a algunos pero no a todos los polisacáridos después de VNC. Un estudio informó niveles claramente más altos de actividad opsonica un mes después de VNC en comparación con VNP23, pero estas diferencias desaparecieron un año después de la vacunación. En sujetos frágiles y de edad avanzada, los estudios tampoco han mostrado una diferencia en la respuesta inmunogénica entre los dos tipos de vacunas. Un estudio encontró que seis meses después de la vacunación, los niveles de IgG y los títulos opsonofagocíticos eran superiores a 2 de 10 polisacáridos en los receptores de VNC y superiores a otros dos polisacáridos en los receptores de VNP23. En pacientes inmunocomprometidos, los datos limitados sugieren que la VNC es más inmunogénica en comparación con la VNP23. Como ejemplo, en un estudio aleatorizado de 128 pacientes con leucemia linfocítica crónica sin tratamiento previo, se observó una mejor actividad opsonica para 4 de 10 serotipos seis meses después de la vacunación en aquellos que recibieron VNC13 en comparación con VNP23.

Vacuna conjugada antineumocócica 15-valente

La inmunogenicidad de VNC15 ha sido evaluada en ECA de fase II y III. De una parte, los estudios evaluaron la inmunogenicidad de una dosis de VNC15 en comparación con una dosis de VNC13 en adultos sanos de ≥ 50 años, en adultos de 18 a 49 años incluyendo a una población con mayor riesgo de enfermedad neumocócica, y en adultos de ≥ 18 años con infección por VIH. De otra, evaluaron la inmunogenicidad de VNC15 o VNC13 seguida de VNP23 entre 2 y 12 meses después.

El ECA de fase III (Protocolo 019) tuvo como objetivo demostrar la no inferioridad de la respuesta inmunitaria para 12 de los 13 serotipos que VNC15 comparte con VNC13, así como la no inferioridad y la superioridad para el serotipo compartido 3 y la superioridad para los serotipos 22F y 33F, exclusivos de VNC15. En este estudio participaron 1.205 adultos de ≥ 50 años inmunocompetentes, sin antecedente de vacunación antineumocócica previa. El criterio de no inferioridad de VNC15 se

cumplió para los 13 serotipos compartidos con VNC13; además VNC15 tuvo una respuesta inmunitaria significativamente mayor desde el punto de vista estadístico para el serotipo compartido 3 y los serotipos únicos de VNC15 (22F y 33F).

En el ensayo doble ciego (Protocolo 017) participaron 1.515 adultos de 18 a 49 años, inmunocompetentes, incluyendo a participantes con mayor riesgo de enfermedad neumocócica. Estos participantes recibieron VNC15 o bien VNC13, seguida de VNP23 a los 6 meses, evaluando así la pauta secuencial. De los 1.133 participantes que recibieron VNC15, entre el 51,5% y el 87,5% tenían al menos cuatro veces más anticuerpos para los 15 tipos diferentes que antes de la vacunación tras la primera dosis. Esta respuesta inmunitaria fue comparable a la observada en los 379 pacientes que recibieron VNC13. Del mismo modo, tras la vacunación con VNP23, la respuesta inmunitaria entre los dos grupos de vacunación fue comparable para los 15 serotipos.

Otro ECA (Protocolo 016) también evaluó la administración de pauta secuencial en adultos de ≥ 50 años sin antecedente de vacunación antineumocócica previa. Participaron 652 adultos que recibieron VNC15 o VNC13, seguido de VNP23 un año después. Tras la vacunación con VNP23, la respuesta inmunitaria fue comparable entre los dos grupos de vacunación para los 15 serotipos de VNC15. La respuesta inmunitaria tras VNC15 persistió hasta 12 meses posvacunación. La respuesta inmunitaria específica por serotipo fue disminuyendo con el tiempo, siendo más baja en el mes 12 que en el día 30, aunque permanecieron por encima de los niveles iniciales para todos los serotipos contenidos en VNC15 o VNC13. Además, la respuesta inmunitaria a los 12 meses posvacunación fue comparable entre los grupos de intervención para los 13 serotipos compartidos y mayores para los 2 serotipos exclusivos (22F y 33F) de VNC15.

Un estudio aleatorizado doble ciego (Protocolo 007), evaluó la respuesta inmunitaria en adultos vacunados previamente con una vacuna antineumocócica. En este estudio participaron 253 individuos de ≥ 65 años que habían sido vacunados previamente con VNP23 al menos un año antes, y recibieron VNC15 o VNC13. La respuesta inmunitaria fue comparable entre los grupos de intervención para los 13 serotipos compartidos y mayores para los 2 serotipos exclusivos (22F y 33F) de VNC15.

Respecto a los estudios en poblaciones especiales, se realizó un ECA en adultos con infección por VIH (Protocolo 008) que incluyó a 302 individuos de ≥ 18 años sin antecedente de vacunación antineumocócica previa. Los participantes recibieron VNC15 o VNC13, seguido de VNP23 a los dos meses. La mayoría de los participantes tenían un recuento de células T CD4+ ≥ 200 células/ μ l (solo 4 (1,3%) tenían un recuento de células T CD4+ < 200 células/ μ l). Se observó respuesta inmunitaria a los 15 serotipos contenidos en VNC15 a los 30 días posvacunación. No obstante, esta respuesta inmunitaria fue consistentemente más baja en los participantes con VIH en comparación con los participantes sanos, aunque comparables para ambos grupos de vacunación a excepción del serotipo 4 cuya respuesta fue menor para VNC15. Tras la administración secuencial con VNP23, la respuesta inmunitaria fue generalmente comparable entre los dos grupos de vacunación para los 15 serotipos.

Vacuna conjugada antineumocócica 20-valente

La inmunogenicidad de VNC20 ha sido evaluada en dos ECA de fase III. Uno de los estudios fue el ECA comparativo pivotal (B7471007) realizado en EE. UU. y Suecia en población adulta de ≥ 18 años, sin vacunación antineumocócica previa. Este estudio, que incluyó a alrededor de 3.000 participantes de ≥ 60 años, tenía como objetivo comparar la inmunogenicidad de VNC20 frente a VNC13 (13 serotipos comunes) y frente a VNP23 (7 serotipos adicionales). Se observó que los niveles de

anticuerpos fueron comparables para todos los serotipos incluidos en VNC20, salvo para el serotipo 8. Si bien, se cumplió el criterio de no inferioridad, se observaron niveles de anticuerpos con VNC20 más bajos que con VNC13 para la mayoría de los serotipos incluidos en ambas vacunas, desconociéndose la relevancia clínica de este hallazgo. Este mismo estudio también incluyó a alrededor de 900 participantes de 18 a 59 años que recibieron VNC20 o VNC13, y tenía como objetivo comparar la inmunogenicidad de VNC20 en adultos de 18 a 49 años y de 50 a 59 años, con respecto al grupo de 60 a 64 años. En el grupo de VNC20, los niveles de anticuerpos contra los 20 serotipos, en el grupo de edad de 18 a 59 años fueron comparables a los observados en personas de 60 a 64 años.

Un segundo ECA de fase III realizado en EE. UU. y Suecia (B7471006) tuvo como objetivo evaluar la inmunogenicidad de VNC20 en ≥ 65 años con vacunación antineumocócica previa. En este estudio se incluyeron a 875 participantes que habían recibido previamente solo VNC13 (al menos 6 meses antes), solo VNP23 (entre 1 y 5 años antes) o la pauta secuencial VNC13/VNP23 (al menos un año antes). Se observó que VNC20 desencadenó respuestas inmunitarias robustas contra todos los serotipos con independencia del antecedente de vacunación antineumocócica previa, si bien las respuestas inmunitarias difirieron entre los tres grupos. En general, el aumento de anticuerpos después de la vacunación con VNC20 fue mayor en los participantes con antecedente de vacunación con VNC13 en comparación con aquellos que habían recibido VNP23 o la pauta secuencial VNC13/VNP23.

Ambos estudios (B7471007 y B7471006) incluyeron adultos con comorbilidades o condiciones médicas crónicas; ninguno incluyó a inmunocomprometidos.

Un tercer estudio de consistencia de lotes (B7471008) realizado en EE.UU., incluyó a 1.710 adultos de 18 a 49 años, sin antecedente de vacunación antineumocócica, tuvo como objetivo comparar la inmunogenicidad de tres lotes diferentes de VNC20. Los lotes evaluados mostraron inmunogenicidad robusta y consistente.

5.2. Seguridad

Vacuna polisacárida antineumocócica 23-valente

La vacuna polisacárida ha mostrado un buen perfil de seguridad tanto como dosis primaria como tras la administración de dosis de recuerdo. Los efectos adversos más frecuentemente detectados fueron locales, del tipo de dolor, eritema e induración, todos ellos más frecuentes significativamente en las revacunaciones. Los sistémicos se ciñeron a mialgias, escalofríos y con menor frecuencia a la fiebre.

En general, las reacciones locales y sistémicas son más comunes en personas con concentraciones más altas de anticuerpos contra los polisacáridos neumocócicos.

Los resultados de los estudios realizados después de la autorización de VNP23 han sido consistentes con los hallazgos de seguridad en los estudios previos a la autorización.

No se ha estudiado la seguridad de la vacuna VNP23 para mujeres embarazadas, aunque no se han informado consecuencias adversas entre los recién nacidos cuyas madres fueron vacunadas inadvertidamente durante el embarazo. Las mujeres que tienen un mayor riesgo de enfermedad neumocócica y que son candidatas para la vacuna neumocócica deben vacunarse antes del embarazo, si es posible.

Vacuna conjugada antineumocócica 13-valente

La seguridad de VNC13 se evaluó en 6 estudios en 6.198 adultos en un rango de edad entre 50 y 95 años. Las reacciones adversas más frecuentes fueron: cefalea, fatiga, diarrea, escalofríos, disminución del apetito, artralgia, mialgia, erupción y eritema.

En los sujetos mayores de 65 años se notificaron menos reacciones adversas que en los adultos más jóvenes. Se observaron frecuencias más altas en algunas reacciones sistémicas monitorizadas cuando se administró VNC13 concomitantemente con la vacuna trivalente inactivada frente al virus de la gripe comparando con cada una de las vacunas por separado.

La seguridad e inmunogenicidad de VNC13 se ha evaluado en pacientes inmunocomprometidos como TPH, pacientes con VIH, enfermedad de células falciformes, trasplante de órganos sólidos, pacientes oncológicos que reciben quimioterapia y pacientes con enfermedades inflamatorias tratados con agentes inmunosupresores.

Vacuna conjugada antineumocócica 15-valente

La seguridad de VNC15 ha sido evaluada en siete ECA con 5.630 participantes de ≥ 18 años que recibieron una dosis de VNC15, en su mayoría inmunocompetentes; si bien un estudio incluyó a 302 adultos con infección por VIH. Se incluyeron participantes vacunados con VNP23 ≥ 1 año antes de recibir VNC15, aquellos que recibieron VNC15 seguido de VNP23 y aquellos que recibieron VNC15 concomitantemente con una vacuna antigripal cuadrivalente inactivada.

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas fueron dolor en el lugar de la inyección, fatiga y mialgia. La tasa de eventos adversos graves dentro de los 6 meses posteriores a la vacunación fue del 2,5% entre los receptores de VNC15 y del 2,4% entre los receptores de VNC13. No se consideró que ningún evento adverso grave o muerte estuviera relacionado con las vacunas del estudio.

Vacuna conjugada antineumocócica 20-valente

La seguridad de VNC20 se evaluó en seis ECA con 4.552 participantes de ≥ 18 años inmunocompetentes que recibieron una dosis de VNC20. Los participantes incluyeron a aquellos que nunca habían recibido la vacuna antineumocócica y aquellos que habían recibido previamente la vacuna antineumocócica.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron dolor en el lugar de la inyección, dolor muscular, fatiga, dolor de cabeza y dolor en las articulaciones. La tasa de eventos adversos graves dentro de los 6 meses posteriores a la vacunación osciló entre el 1,5% de los receptores de VNC20 y el 1,8% entre los controles. No se consideró que ningún evento adverso grave o muerte estuviera relacionado con las vacunas del estudio.

En el ECA de fase III realizado en EE. UU. y Suecia (B7471006) donde se administró VNC20 a participantes con antecedente de vacunación antineumocócica previa (solo VNC13, solo VNP23, o pauta secuencial VNC13/VNP23) se halló un perfil de seguridad de VNC20 similar al de VNC13 y VNP23, y con independencia del antecedente de vacunación antineumocócica previa.

En el estudio de consistencia de lotes (B7471008) realizado en EE.UU. se incluyó a 1.710 adultos de 18 a 49 años, sin antecedente de vacunación antineumocócica, observándose un perfil de seguridad y tolerabilidad aceptable y similar al observado para VNC13.

5.3. Eficacia y efectividad para prevenir ENI y NNnB

Vacuna polisacárida antineumocócica 23-valente

Los estudios de eficacia de la vacuna VNP23 han dado como resultado varias estimaciones de la eficacia clínica. Como vacuna de polisacáridos, induce una respuesta inmunitaria utilizando células B de forma dependiente del tiempo y de la dosis. Sin embargo, los estudios muestran que la VNP23 tiene una eficacia del 60 al 70% contra la enfermedad neumocócica invasiva (ENI) en adultos sanos, pero la eficacia de la vacuna disminuye en aquellos inmunocomprometidos; el efecto protector de VNP23 contra la neumonía neumocócica y la neumonía por todas las causas no está claro; algunos estudios sugieren protección mientras que otros muestran eficacia reducida de la vacuna.

Es difícil llegar a conclusiones firmes sobre la eficacia de la VNP23, pero la eficacia general para prevenir la bacteriemia neumocócica es probablemente del 50 al 70%.

La evidencia actual sugiere que la VNP23 no es efectiva para proteger contra la neumonía neumocócica no bacteriémica. No previene la otitis media ni las exacerbaciones de la bronquitis crónica. La vacuna es relativamente ineficaz en pacientes con mieloma múltiple, linfoma de Hodgkin y no Hodgkin (especialmente durante el tratamiento) y alcoholismo crónico.

Los estudios que estiman la efectividad de la vacuna antineumocócica polisacárida 23-valente han revelado resultados mixtos, en parte debido a la variabilidad en el diseño de los estudios y los criterios de valoración utilizados para evaluar los resultados.

Se publicó en el año 2013 una actualización de la revisión Cochrane que incluye 18 ensayos clínicos aleatorios y 7 estudios con distintas metodologías (casos-control y cohortes) en mayores de 16 años. El metaanálisis de los ensayos clínicos encontró pruebas sólidas de la efectividad de la VNP23 contra la ENI sin heterogeneidad estadística (OR 0,26; IC95%: 0,14 a 0,45; modelo de efectos aleatorios, estadística I(2) = 0%). Hubo eficacia contra la neumonía por todas las causas en países de bajos ingresos (OR 0,54, IC del 95%: 0,43 a 0,67, estadística I(2) = 19%), pero no en países de ingresos altos en la población general (OR 0,71, IC95% 0,45 a 1,12, estadística I(2) = 93%) o en adultos con enfermedades crónicas (OR 0,93, IC95%: 0,73 a 1,19, estadística I(2) = 10%). El valor predictivo positivo no se asoció con reducciones sustanciales en la mortalidad por todas las causas (OR 0,90, IC95%: 0,74 a 1,09; modelo de efectos aleatorios, estadística I(2) = 69%). Los ensayos controlados no aleatorios proporcionaron evidencia de protección contra la ENI en poblaciones para las que se utiliza actualmente la vacuna (OR 0,48; IC95%: 0,37 a 0,61; modelo de efectos aleatorios, estadística I(2) = 31%). La efectividad estimada en el adulto fue del 74% (IC 95%: 54-86%) aunque en los de alto riesgo no llegó a evidenciarse claramente una protección por falta de potencia del metaanálisis para demostrar diferencias significativas respecto del grupo control. En cuanto a los otros estudios evaluados la efectividad estimada en la prevención de la enfermedad invasora llegó al 52% (IC95%: 39-63).

Una revisión no sistemática de ensayos aleatorizados independientes y estudios del mundo real publicados entre 2010 y 2020 evaluó la efectividad y la eficacia de VNP23 contra la enfermedad neumocócica invasiva y no invasiva de tipo vacunal o de cualquier serotipo en adultos ≥ 60 años. Esta revisión muestra que la VNP23 es efectiva contra la enfermedad neumocócica invasiva de tipo vacunal y la neumonía neumocócica de tipo vacunal y puede reducir la carga de la neumonía neumocócica de tipo vacunal. La protección conferida por VNP23 puede ser menor en adultos

≥75 años, aquellos con ciertas afecciones subyacentes y personas que fueron vacunadas >5 años antes del inicio de la enfermedad. Este es un hallazgo importante que respalda el beneficio de la vacunación VNP23 para adultos mayores.

Una revisión sistemática y metanálisis de la eficacia/efectividad de la vacuna VNP23 contra la enfermedad neumocócica invasiva y la neumonía neumocócica en adultos ≥60 años que viven en países industrializados de 2017 reveló una efectividad vacunal significativa de VNP contra la ENI y la neumonía neumocócica por cualquier serotipo en ancianos, comparable a la eficacia de VNC13 contra la enfermedad por serotipo vacunal. Debido a su cobertura más amplia de serotipos y la disminución de los serotipos de VNC13 entre los adultos como resultado de la inmunización infantil de rutina con VNC13, la VNP sigue desempeñando un papel importante en la protección de los adultos contra la ENI y la neumonía neumocócica.

Vacuna conjugada antineumocócica 13-valente

La eficacia frente a la ENI y la NNnB causadas por serotipos vacunales se evaluó en un ensayo a gran escala, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (*Community-Acquired Neumonía Immunization Trial in Adults*, CAPiTA) realizado en los Países Bajos. Un total de 84.496 sujetos, de 65 años o más, recibieron una vacunación única con VNC13 o placebo en una aleatorización de 1:1. Se demostró una eficacia vacunal para evitar la ENI de un 75% (IC 95%:41,06-90,87; p=0,0005) y de un 45,56% para NNnB (IC95%:21,82- 62,49; p=0,0006).

En poblaciones especiales, un estudio anidado de casos y controles de test negativo en EE.UU., que incluía un 45,8% de voluntarios que se encontraban en el grupo de alto riesgo para desarrollar ENI (inmunodeprimidos) mostró una reducción del 72,8% (IC95%: 12,8-91,5) en las hospitalizaciones debidas a los serotipos incluidos en VNC13. Este hallazgo sugiere una eficacia significativa de VNC13 en pacientes inmunodeprimidos.

En una cohorte de veteranos estadounidenses de ≥18 años con enfermedad inflamatoria intestinal, la VNC13 en dosis única mostró una eficacia del 79% (HR 0,21; IC95% 0,15-0,30) y la pauta secuencial VNC13+VNP23 demostró una eficacia similar (HR 0,17; IC95% 0,14-0,22). Cuando se administró VNP23 en dosis única, ésta no se asoció con una disminución del riesgo de enfermedad neumocócica grave (HR 1,10; IC95%: 0,99-1,21).

La enfermedad neumocócica no invasiva y la ENI debida a los serotipos VNC13 disminuyó en EE. UU. en pacientes con VIH, lo que puede atribuirse a protección indirecta de la vacunación pediátrica, vacunación directa o una combinación de ambas.

La ENI debida a serotipos exclusivos de VNP23 se mantuvo relativamente estable, lo que puede atribuirse a la falta de eficacia o al incumplimiento del programa de pauta secuencial VNC13+VNP23.

La eficacia vacunal para prevenir hospitalización por neumonía neumocócica bacteriémica en pacientes oncohematológicos, se demostró mediante un estudio de cohorte que incluyó a 616 pacientes con neoplasias hematológicas, de los cuales 198 (33%) estaban vacunados con VNC13. Tras 12 meses de seguimiento VNC13 mostró eficacia y efectividad para prevenir la hospitalización por neumonía o neumonía bacteriémica que fueron desarrolladas por el 15,1% (n=63) de los pacientes no vacunados en comparación con el 7,1% (n=14) de los vacunados con VNC13.

En entornos del mundo real con grandes proporciones de pacientes de alto riesgo, VNC13 ha demostrado desde su aprobación en 2009 una alta efectividad. Según estudios realizados en Alemania y UK, esta efectividad parece haberse estancado tras un importante descenso inicial de la ENI en todos los grupos de edad debido a la vacunación sistemática infantil. Así, la enfermedad por serotipos vacunales ha alcanzado una meseta en adultos, particularmente en los más mayores.

En Alemania los casos de ENI en menores de dos años cayeron desde 11,09/100.000 en el periodo 2003-2006 a 5,94/100.000 en 2017/18, mientras que en adultos de sesenta o más años ascendieron para pasar de 1,64 a 10,08/100.000. En este grupo etario los tipos incluidos en la VNC13 supusieron el 31% de todos los casos en 2017/18, especialmente por el papel determinante del serotipo 3, seguidos de los tipos 4, 19A y 19F. Esto pondría de manifiesto que los efectos indirectos de la vacuna se ven limitados en los mayores no solamente por el tipo 3, sino también porque parece que los serotipos 19 parece que persisten en la orofaringe del adulto.

En UK, mediante un estudio indirecto de cohortes (método de Broome) se valoró la efectividad a largo plazo de las VNC7 y VNC13 frente a la ENI en los periodos 2006 a 2010 (VNC7) y 2010 a 2018 (VNC13). La efectividad en los menores de cinco años se calculó mediante casos y controles donde los casos eran ENI causadas por tipos vacunales y los controles eran ENI con tipos no vacunales. Se dispuso de antecedentes vacunales de 3.421 casos de los que 1.299 eran por serotipos adicionales de la de 13 más el 6C, 274 de serotipos VNC7 y 1.848 no vacunales. Para esquemas de vacunación 2+1, ambas vacunas mostraron buena efectividad combinada (92%, IC95%: 81-97) para serotipos de VNC7.

Con esta misma pauta la efectividad de VNC13 para los adicionales más 6C llegó al 73,7% (IC95%: 31-90) y ascendió al 84,8% (IC 95%: 59-94) excluyendo al serotipo 3. Los 36 casos causados por el serotipo eran elegibles para vacunación y estaban bien vacunados con VNC13. Se detectó cierto *waning* en la protección que fue significativa para el serotipo 19A, al disponer de suficiente número de ENI para el cálculo. En el estudio se concluye que el programa de vacunación continúa proporcionando altos niveles de protección frente a los siete serotipos que eran los más frecuentes antes de iniciarlo, aunque hay ciertas evidencias de disminución de efectividad con el tiempo al evaluar tendencias por la edad. También se constató una menor efectividad en niños de riesgo y una protección mantenida frente al serotipo 6C no incluido en la vacuna.

Vacuna conjugada antineumocócica 15-valente

Actualmente no se dispone de estudios de eficacia clínica. No obstante, tras los resultados obtenidos en los principales estudios de inmunogenicidad puede concluirse que VNC15 desencadena una respuesta inmunitaria comparable a la observada con las otras vacunas neumocócicas autorizadas. En consecuencia, es esperable que proteja contra la enfermedad neumocócica.

Vacuna conjugada antineumocócica 20-valente

Actualmente no se dispone de estudios de eficacia clínica. No obstante, tras los resultados obtenidos en los principales estudios de inmunogenicidad puede concluirse que VNC20 desencadena una respuesta inmunitaria comparable a la observada con las otras vacunas neumocócicas autorizadas. En consecuencia, es esperable que proteja contra la enfermedad neumocócica. No obstante, considerando que para algunos serotipos los niveles de anticuerpos observados fueron

más bajos con VNC20 que con las vacunas de comparación, se requieren datos adicionales sobre la eficacia a largo plazo para evidenciar los potenciales beneficios clínicos de VNC20.

5.4. Eficacia y efectividad para prevenir el estado de portador

Vacuna polisacárida antineumocócica 23-valente

No afecta al transporte nasofaríngeo de la bacteria al no proporcionar inmunidad en mucosas, por lo que no genera protección comunitaria.

Vacuna conjugada antineumocócica 13-valente

La vacuna VNC13, como el resto de vacunas conjugadas produce anticuerpos anticapsulares en la saliva y reducen el estado de los portadores nasofaríngeos de los serotipos incluidos en la vacuna, que son los que más frecuentemente se asocian con la resistencia a la penicilina, aunque paralelamente se ha observado un aumento de portadores de otros serotipos no incluidos en la vacuna.

5.5. Duración de la protección

La duración de la protección se evaluó en una revisión sistemática que incluyó publicaciones identificadas en otras dos revisiones sistemáticas recientes, añadiendo los artículos publicados posteriormente.

Datos del ensayo CAPiTA y dos análisis *post hoc* del ensayo indicaron que VNC13 proporciona protección contra la ENI y la NAC por serotipo de neumococo incluido en la vacuna hasta 5 años después de la vacunación.

Datos de estudios observacionales están disponibles para la duración de la protección de vacunación de VNP23. Las tendencias decrecientes en la efectividad de VNP23 se han observado, comenzando 2 años después de la vacunación en un estudio y 5 años después de la vacunación en otros estudios.

Los datos sobre inmunogenicidad y la duración de la protección de VNC15 y VNC20 son limitados. Los niveles de anticuerpos un mes después de la vacunación fueron similares para VNC15 o VNC20, en comparación con VNC13 para los serotipos comunes a las tres VNC.

Bibliografía

- Akamatsu T, Inui N, Kusagaya H, *et al.* Evaluation of antibody levels over 3 years after 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccination in patients with pulmonary diseases receiving steroids and immunosuppressive agents. *Clin Biochem*, 2015;48(3): 125-9.
- Caya CA, Boikos C, Desai Sh, *et al.* Dosing regimen of the 23 valent pneumococcal vaccination: A systematic review. *Vaccine*, 2015; 33(11): 1302-12.
- Clutterbuck EA, Lazarus R, Yu I, Bowman J, *et al.* Pneumococcal conjugate and plain polysaccharide vaccines have divergent effects on antigen-specific B cells. *J Infect Dis*, 2012;205(9): 1408-1416.
- de Roux A, Schmole-Toma B, Siber G, *et al.* Comparison of pneumococcal conjugate polysaccharide and free polysaccharide vaccines in elderly adults: conjugate vaccine elicits improved antibacterial immune responses and immunological memory. *Clin Infect Dis* 2008;46: 1015-1023.
- Greenberg R, Gurtman A, Frenck R, *et al.* Sequential administration of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal-vaccine naïve adults 60-64 years of age. *Vaccine*, 2014;32(20): 2364-2374.
- Hammit I, Bulkow I, Singleton R, *et al.* Repeat revaccination with 23-valent pneumo coccal polysaccharide vaccine among adults aged 55-74 years living in Alaska: no evidence of hyporesponsiveness. *Vaccine* 2011;29(12): 2287-2295.
- Jackson LA, Gurtman A, van Cleef M, *et al.* Influence with initial vaccination with 13 valent pneumococcal conjugate vaccine or 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine on anti-pneumococcal responses following subsequent pneumococcal vaccination in adults 50 years and older. *Vaccine*, 2013;31(35): 3594-3602.
- Lepoutre A, Varon E, Georges S, *et al.* Impact of the pneumococcal conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in France, 2001-2012. *Vaccine* 2014;33: 359-366.
- Musher D, Manoff S, Liss Ch, *et al.* Safety and antibody response, including antibody persistence for 5 years after primary vaccination or revaccination with pneumococcal polysaccharide vaccine in middle-aged and older adults. *J Infect Dis*, 2010;201(4): 516 524.
- Musher D, Manoff S, McFetridge R, *et al.* Antibody persistence 10 years after 1st and 2nd doses of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine, and immunogenicity and safety of 2nd and 3rd doses in older adults. *Human Vaccines*, 2011;7(9): 919-28.
- O'Brian K, Hochman M, Goldblat D. Combined schedules of pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccines: is hyporesponsiveness a issue? *Lancet Infect Dis*, 2007; 7(9): 597-606.
- Romero-Steiner S, Musher D, Cetron M, *et al.* Reduction in functional antibody activity against *Streptococcus pneumoniae* in vaccinated elderly individuals highly correlates with decreased IgG antibody avidity. *Clin Infect Dis*, 1999;29: 281-288.
- Musher DM, Rodriguez-Barradas MB. Why the recent ACIP recommendations regarding conjugate pneumococcal vaccine in adults may be irrelevant. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(2):331-5.
- Macintyre CR, Ridda I, Gao Z, Moa AM, McIntyre PB, Sullivan JS, Jones TR, Hayen A, Lindley RI. A randomized clinical trial of the immunogenicity of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to 23-valent polysaccharide vaccine in frail, hospitalized elderly. *PLoS One*. 2014 Apr 23;9(4):e94578.
- Ridda I, Macintyre CR, Lindley R, Gao Z, Sullivan JS, Yuan FF, McIntyre PB. Immunological responses to pneumococcal vaccine in frail older people. *Vaccine*. 2009 Mar 4;27(10):1628-36.
- Svensson T, Kättström M, Hammarlund Y, Roth D, Andersson PO, Svensson M, Nilsson I, Rombo L, Cherif H, Kimby E. Pneumococcal conjugate vaccine triggers a better immune response than pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with chronic lymphocytic leukemia A randomized study by the Swedish CLL group. *Vaccine*. 2018 Jun 14;36(25):3701-3707.
- Tomczyk S, Bennett NM, Stoecker C, *et al.* Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged ≥65 years: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*, 2014;63(37): 822-825. Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm6337.pdf>
- de Miguel S, Domenech M, González-Camacho F, *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.
- Bewick T, Sheppard C, Greenwood S, *et al.* Serotype prevalence in adults hospitalised with pneumococcal non-invasive community-acquired pneumonia. *Thorax*. 2012;67(6):540-545. doi:10.1136/thoraxjnl-2011-201092

- European Medicines Agency. Vaxneuvance. Amsterdam, The Netherlands: EMA; [last updated: 25/04/2022; accessed: 15/06/2022]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vaxneuvance>
- Ficha técnica de Vaxneuvance [acceso: 15/06/2022]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxneuvance-epar-product-information_es.pdf
- Ermlich SJ, Andrews CP, Folkerth S, *et al.* Safety and immunogenicity of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults ≥50 years of age. *Vaccine* 2018;36:6875–82. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.03.012>
- Merck Sharp & Dohme Corp. A study to evaluate the safety, tolerability, and immunogenicity of V114 followed by PNEU-MOVAX™23 in adults at increased risk for pneumococcal disease (V114-017/PNEU-DAY). Bethesda, MD: US National Library of Medicine; 2021. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03547167>
- Mohapi I, Pinedo Y, Osiyemi O, *et al.* Safety and immunogenicity of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, in adults living with HIV: a randomized phase 3 study. *AIDS* 2021. Epub November 22, 2021. https://journals.lww.com/aidsonline/Abstract/9000/Safety_and_immunogenicity_of_V114,_a_15_valent.96271.aspx
- Peterson JT, Stacey HL, MacNair JE, *et al.* Safety and immunogenicity of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults ≥65 years of age previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Hum Vaccin Immunother* 2019;15:540–8. <https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1532250>
- Platt HL, Cardona JF, Haranaka M, *et al.* A phase 3 trial of safety, tolerability, and immunogenicity of V114, 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, compared with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 50 years of age and older (PNEU-AGE). *Vaccine* 2022;40:162–72. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.08.049>
- Song JY, Chang CJ, Andrews C, *et al.*; V114-016 (PNEU-PATH) study group. Safety, tolerability, and immunogenicity of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, followed by sequential PPSV23 vaccination in healthy adults aged ≥50 years: a randomized phase III trial (PNEU-PATH). *Vaccine* 2021;39:6422–36. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.08.038>
- Cannon K, Elder C, Young M, Scott DA, Scully IL, Baugher G, Peng Y, Jansen KU, Gruber WC, Watson W. A trial to evaluate the safety and immunogenicity of a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in populations of adults ≥65 years of age with different prior pneumococcal vaccination. *Vaccine*. 2021 Dec 17;39(51):7494–7502. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.10.032
- Essink B, Sabharwal C, Xu X, *et al.* 3. Phase 3 pivotal evaluation of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV20) safety, tolerability, and immunologic noninferiority in participants 18 years and older. *Open Forum Infect Dis* 2020;7(Supplement_1):S2. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa417.002>
- Hurley D, Griffin C, Young M Jr, *et al.* Safety, tolerability, and immunogenicity of a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV20) in adults 60 to 64 years of age. *Clin Infect Dis* 2021;73:e1489–97. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1045>
- Plotkin SA and Orenstein WA (eds) (2004) *Vaccines*, 4th edition. Philadelphia: WB Saunders Company, Chapter 8.
- Vadlamudi NK, Parhar K, Altre Malana KL, Kang A, Marra F. Immunogenicity and safety of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to 23-valent pneumococcal polysaccharide in immunocompetent adults: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2019 Feb 14;37(8):1021–1029. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.01.014. Epub 2019 Jan 23. PMID: 30685252
- Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M, Jansen KU, Jayawardene D, Devlin C, Scott DA, Emini EA, Gruber WC, Schmoele-Thoma B. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults. *Vaccine*. 2013 Aug 2;31(35):3577–84. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.04.085. Epub 2013 May 18. PMID: 23688526 Clinical Trial.
- Food and Drug Administration. Summary basis for regulatory action—VAXNEUVANCE. Silver Spring, MD: US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration; 2021. <https://www.fda.gov/media/151201/download>
- Kobayashi M, Farrar JL, Gierke R, *et al.* Use of 15-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Among U.S. Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71:109–117. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7104a1>
- Mohapi I, Pinedo Y, Osiyemi O, *et al.* Safety and immunogenicity of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, in adults living with HIV: a randomized phase 3 study. *AIDS* 2021. Epub November 22, 2021. https://journals.lww.com/aidsonline/Abstract/9000/Safety_and_immunogenicity_of_V114,_a_15_valent.96271.aspx

- Song JY, Chang CJ, Andrews C, *et al.*; V114-016 (PNEU-PATH) study group. Safety, tolerability, and immunogenicity of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, followed by sequential PPSV23 vaccination in healthy adults aged ≥ 50 years: a randomized phase III trial (PNEU-PATH). *Vaccine* 2021;39:6422–36. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.08.038>
- VAXNEUVANCE. Package insert. Silver Spring, MD: Food and Drug Administration; 2021. <https://www.fda.gov/media/150819/download>
- Cannon K, Elder C, Young M, Scott DA, Scully IL, Baugher G, Peng Y, Jansen KU, Gruber WC, Watson W. A trial to evaluate the safety and immunogenicity of a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in populations of adults ≥ 65 years of age with different prior pneumococcal vaccination. *Vaccine*. 2021 Dec 17;39(51):7494–7502. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.10.032
- Essink B, Sabharwal C, Xu X, *et al.* 3. Phase 3 pivotal evaluation of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV20) safety, tolerability, and immunologic noninferiority in participants 18 years and older. *Open Forum Infect Dis* 2020;7(Supplement_1):S2. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa417.002>
- Food and Drug Administration. Summary basis for regulatory action—PREVNAR20. Silver Spring, MD: US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, 2021. <https://www.fda.gov/media/150388/download>
- Hurley D, Griffin C, Young M Jr, *et al.* Safety, tolerability, and immunogenicity of a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV20) in adults 60 to 64 years of age. *Clin Infect Dis* 2021;73:e1489–97. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1045>
- Klein NP, Peyrani P, Yacisin K, *et al.* A phase 3, randomized, double-blind study to evaluate the immunogenicity and safety of 3 lots of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults 18 through 49 years of age. *Vaccine* 2021;39:5428–35. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.07.004>
- Kobayashi M, Farrar JL, Gierke R, *et al.* Use of 15-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Among U.S. Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71:109–117. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7104a1>
- Pfizer. Safety and immunogenicity of 20vPnC coadministered with SIV in adults ≥ 65 years of age. Bethesda, MD: US National Library of Medicine; 2020. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04526574>
- Pfizer. Safety and immunogenicity study of 20vPnC when coadministered with a booster dose of BNT162b2. Bethesda, MD: US National Library of Medicine; 2021. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04887948>
- Butler JC, Breiman RF, Campbell JF *et al.* (1993) Pneumococcal polysaccharide vaccine efficacy: an evaluation of current recommendations. *JAMA* 270: 1826–31.
- Fedson DS, Musher DM and Eskola J (1999) Pneumococcal vaccine. In: Plotkin SA and Orenstein WA (eds) *Vaccine*, 3rd edition. Philadelphia: WB Saunders Company.
- Fine MJ, Smith MA, Carson CA *et al.* (1994) Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Int Med* 154: 2666–77.
- Jackson LA, Neuzil KM, Yu O *et al.* (2003) Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults. *N Engl J Med* 348: 1747–55.
- Mangtani P, Cutts F and Hall AJ (2003) Efficacy of polysaccharide pneumococcal vaccine in adults in more developed countries: the state of the evidence. *Lancet Infect Dis* 3: 71–8.
- Melegaro A and Edmunds WJ (2004) The 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. Part I. Efficacy of PPV in the elderly: a comparison of meta-analyses. *Eur J Epidemiol* 19: 353–63.
- Draliuk R, Shadmi E, Preis M, Dagan E. Association between PCV13 pneumococcal vaccination and risk of hospital admissions due to pneumonia or sepsis among patients with haematological malignancies: a single-centre retrospective cohort study in Israel. *BMJ Open*. 2022;12(4):e056986. Published 2022 Apr 15. doi:10.1136/bmjopen-2021-056986
- Kobayashi M, Matanock A, Xing W, *et al.* Impact of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine on Invasive Pneumococcal Disease Among Adults With HIV—United States, 2008–2018. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2022;90(1):6–14. doi:10.1097/QAI.0000000000002916
- Love BL, Finney CJ, Gaidos JKJ. Effectiveness of Conjugate and Polysaccharide Pneumococcal Vaccines for Prevention of Severe Pneumococcal Disease Among Inflammatory Bowel Disease Patients. *J Crohns Colitis*. 2021;15(8):1279–1283. doi:10.1093/ecco-jcc/jjab017
- McLaughlin JM, Jiang Q, Isturiz RE, *et al.* Effectiveness of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Against Hospitalization for Community-Acquired Pneumonia in Older US Adults: A Test-Negative Design. *Clin Infect Dis*. 2018;67(10):1498–1506. doi:10.1093/cid/ciy312

- Morga A, Kimura T, Feng Q, Rozario N, Schwartz J. Compliance to Advisory Committee on Immunization Practices recommendations for pneumococcal vaccination. *Vaccine*. 2022;40(15):2274-2281. doi:10.1016/j.vaccine.2022.03.005
- Yang X, Zhang D, Ou W. Pneumococcal vaccination patterns among persons aged 65 years or older in the United States: A retrospective database analysis. *Vaccine*. 2018;36(49):7574-7579. doi:10.1016/j.vaccine.2018.10.015
- European Medicines Agency. Apexxnar. Amsterdam, The Netherlands: EMA; [last updated: 11/05/2022; accessed: 15/06/2022]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/apexxnar>
- Falkenhorst G, Remschmidt C, Harder T, Hummers-Pradier E, Wichmann O, Bogdan C. Effectiveness of the 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine (PPV23) against Pneumococcal Disease in the Elderly: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2017 Jan 6;12(1):e0169368. doi: 10.1371/journal.pone.0169368. PMID: 28061505; PMCID: PMC5218810.
- Moberley S, Holden J, Tatham D, *et al*. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Sys Rev* 2013;1:CD000422.
- Niederman MS, Folaranmi T, Buchwald UK, Musey I, Cripps AW, Johnson KD. Efficacy and effectiveness of a 23-valent polysaccharide vaccine against invasive and noninvasive pneumococcal disease and related outcomes: a review of available evidence. *Expert Rev Vaccines*. 2021 Mar;20(3):243-256. doi: 10.1080/14760584.2021.1880328. Epub 2021 Feb 20. PMID: 33478306.
- Andrews N, Kent A, Amin-Chowdhury Z, *et al*. Effectiveness of the seven-valent and thirteen-valent pneumococcal conjugate vaccines in England: The indirect cohort design, 2006-2018. *Vaccine*. 2019;37(32):4491-4498. doi:10.1016/j.vaccine.2019.06.071
- van der Linden M, Imöhl M, Perniciaro S. Limited indirect effects of an infant pneumococcal vaccination program in an aging population [published correction appears in *PLoS One*. 2020 Jan 16;15(1):e0228126]. *PLoS One*. 2019;14(8):e0220453. Published 2019 Aug 1. doi:10.1371/journal.pone.0220453
- Eskola J, Anttila M. Pneumococcal conjugate vaccines. *Pediatr Infect Dis J*. 1999;18(6):543-551. doi:10.1097/00006454-199906000-00015
- Kim JH, Chun BC, Song JY *et al*. Direct effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine against invasive pneumococcal disease and non-bacteremic pneumococcal pneumonia in elderly population in the era of pneumococcal conjugate vaccine: a case-control study. *Vaccine*, 2019; 37(21): 2797-804.
- Blommaert A, *et al*. Use of pneumococcal vaccines in the elderly: an economic evaluation. *Health Technology Assessment (HTA)*. Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2016.
- Patterson S, *et al*. for the CAPiTA Study Group. A post hoc assessment of duration of protection in CAPiTA (Community Acquired Pneumonia immunization Trial in Adults). *Trials in Vaccinology*. 2017; 5: 92-96.
- Suaya JA, *et al*. Post hoc analysis of the efficacy of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine against vaccine-type community-acquired pneumonia in at-risk older adults. *Vaccine*. 2018; 36(11): 1477-83.

6. Estudios económicos

En España se dispone de estudios de coste-efectividad de la vacunación frente a neumococo. En la revisión realizada por el Ministerio de Sanidad en 2015, se observa una amplia heterogeneidad en los estudios económicos publicados en los últimos 5 años utilizando VNC13 en población adulta y grupos de riesgo de cualquier edad. Los aspectos clave en los que se basa la variabilidad son la falta de conocimiento, en primer lugar, de la efectividad de VNP23 sobre enfermedad neumocócica no invasiva y de VNC13 en adultos sobre ENI y enfermedad neumocócica no invasiva y, en segundo lugar, del efecto que la inmunidad comunitaria generada por la vacunación sistemática en niños sobre los adultos y mayores. La amplia variabilidad en las suposiciones incluidas conduce a resultados dispares difíciles de comparar y, por lo tanto, dificulta también la generalización de los resultados para la toma de decisiones.

Recientemente, se ha publicado en España, un estudio en base al análisis de los datos recogidos en el CMBD, en el que se afirma, que la carga económica directa de la enfermedad por neumococo y otras 3 enfermedades (herpes zoster, gripe y tos ferina) en adultos de 45 años o más fue alto en España, y también se apunta a que puede estar subestimado ya que solo consideró la asistencia médica y no otros costes directos o indirectos aplicables. El aumento de las tasas de vacunación en adultos puede reducir potencialmente la carga económica derivada de estas enfermedades, aunque los futuros análisis de coste-efectividad deben incluir otros costes relacionados con la enfermedad, como son los costes de vacunación y la efectividad vacunal.

En relación a los estudios económicos realizados con las nuevas vacunas antineumocócicas (VNC15 y VNC20), se halla una evaluación llevada a cabo por el CDC de EE.UU. en enero de 2022. En este análisis se evaluó la rentabilidad de un programa de vacunación que incluyera VNC15 y VNC20 en comparación con las estrategias vacunales que incluyen VNC13 y VNP23. Tanto en la administración de manera individual de VNC20 como en la administración de VNC15 seguida de VNP23, se halló coste-efectividad de las nuevas políticas vacunales, tanto en los pacientes de 19 a 64 años con factores de riesgo como en los adultos de ≥ 65 años (tabla 6). Por otro lado, resultados preliminares de un estudio de coste-utilidad realizado con datos de la población española y con el objetivo de evaluar la estrategia vacunal con dosis única de VNC20 frente a la pauta secuencial VNC15+VNP23, concluyen que la administración de dosis única de VNC20 resultaría más costo-efectiva que la estrategia vacunal con pauta secuencial (VNC15+VNP23) en población adulta española de ≥ 60 años (datos no publicados).

Tabla 6. Coste (\$) ajustado por AVAC de la estrategia vacunal con VNC20 frente a VNC15 seguida de VNP23 en EE. UU.

Población	Coste por AVAC	
	VNC20	VNC15 + VNP23
≥65 años	Desde ahorro de coste hasta 39.000	Desde ahorro de coste hasta 282.000
19-49 años con condiciones de riesgo	Desde 11.000 hasta 292.000	Desde 250.000 hasta 656.000

AVAC: Año de vida ganado ajustado por calidad; **VNC20:** Vacuna neumocócica conjugada frente a 20 serotipos; **VNC15:** Vacuna neumocócica conjugada frente a 15 serotipos; **VNP23:** Vacuna neumocócica polisacárida frente a 23 serotipos.

Bibliografía

- Grupo de trabajo vacunación frente a neumococo en grupos de riesgo 2015 de la Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones. *Utilización de la vacuna frente a neumococo en grupos de riesgo*. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2015. https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/docs/Neumococo_Gruposriesgo.pdf.
- Gil de Miguel Á, Eiros Bouza JM, Martínez Alcorta LI, Callejo D, Miñarro C, Vallejo-Aparicio LA, García A, Tafalla M, Cambronero MDR, Rodríguez R, Martín-Gómez I. Direct Medical Costs of Four Vaccine-Preventable Infectious Diseases in Older Adults in Spain. *Pharmacoecon Open*. 2022 Mar 7:1-10. doi: 10.1007/s41669-022-00329-3. Epub ahead of print. PMID: 35254649; PMCID: PMC8899779.
- Kobayashi M, Farrar JL, Gierke R, *et al*. Use of 15-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Among U.S. Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022; 71:109-117. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7104a1external icon>.
- Leidner AJ. Overview of three economic analyses of pneumococcal vaccinations at age 65. Presented at the Advisory Committee on Immunization Practices meeting, Atlanta, GA; February 2019.

7. Recomendaciones actuales sobre vacunación antineumocócica en el adulto

España

Podemos distinguir tres grupos de vacunación frente al neumococo en España. Los niños menores de 5 años, los adultos mayores de 65 años y los grupos de riesgo para enfermedad neumocócica invasiva de todos los grupos de edad.

En España, el CISNS recomienda la vacunación sistemática a niños menores de 5 años con vacuna conjugada. Puede administrarse a partir de los 2 meses de edad, y se recomiendan tres dosis a los 2, 4 y 11 meses. Actualmente se utiliza la VNC13 en todas las comunidades autónomas de España.

En las personas de 65 o más años sin factores de riesgo añadidos, el CISNS recomienda una dosis de vacuna frente al neumococo con VNP23.

En personas con inmunodeficiencias o enfermedades de base en las que existe mayor riesgo de enfermedad neumocócica invasora, se recomienda la vacunación secuencial iniciándola con la VNC13 y completando con la VNP23, con un intervalo mínimo de 8 semanas y recomendable de 12 meses. Posteriormente se revacunará con una dosis de VNP23 a los 5 años de la última dosis de vacuna polisacárida como mínimo.

Estos grupos de riesgo serían:

- Inmunodeficiencias o deficiencias sistema complemento.
- Tratamiento inmunosupresor.
- Ausencia de bazo o bazo no funcionante grave.
- Infección VIH.
- Insuficiencia renal crónica y síndrome nefrótico.
- Trasplante.
- Fístula de LCR o implante coclear.
- Episodio previo de enfermedad neumocócica invasora confirmada.
- Cirrosis hepática y alcoholismo crónico.
- Síndrome de Down.

Sin embargo, hay otras patologías crónicas de riesgo en las que está indicada la vacunación, pero no de forma secuencial, sino con una dosis de vacuna de polisacáridos 23-valente seguida de una dosis de recuerdo con una nueva dosis de VNP23 a los 5 años de la última como mínimo.

Estas otras situaciones de riesgo serían:

- Enfermedad cardiovascular y respiratoria crónica.
- Enfermedades neurológicas y neuromusculares graves.
- Hepatopatía crónica.
- Diabetes *mellitus*.
- Enfermedad celíaca.
- Personas institucionalizadas.

Las recomendaciones de vacunación específicas en nuestro país emitidas por los distintos organismos se muestran en la [tabla 7](#).

Tabla 7. Recomendaciones de inmunización frente a neumococo en grupos de riesgo

Condiciones de riesgo de ENI	Organismo		
	Consenso SSCC 2017 ¹	Ponencia del CISNS de Vacunas 2018 ²	Consenso SEMPSPGS 2022
Inmunodeprimidos:			
Neoplasia hematológica	VNC13 y VNP23	VNC13 y VNP23	VNC20
Neoplasia de órgano sólido	VNC13 y VNP23	VNC13 y VNP23	VNC20
Enfermedad renal crónica y síndrome nefrótico	VNC13 y VNP23	VNC13 y VNP23	VNC20
Trasplante de órgano sólido	VNC13 y VNP23	VNC13 y VNP23	VNC20
Trasplante de progenitores hematopoyéticos	VNC13 y VNP23	VNC13 y VNP23	VNC20 ⁵
Tratamiento quimioterápico o inmunosupresor	VNC13 y VNP23	VNC13 y VNP23	VNC20
Infección por VIH	VNC13 y VNP23	VNC13 y VNP23	VNC20
Enfermedad reumatólica autoinmune	VNC13 y VNP23	NR	VNC20
Enfermedad inflamatoria intestinal	VNC13 y VNP23	NR	VNC20
Inmunodeficiencia (incluido DFSC)	NR	VNC13 y VNP23	VNC20
Inmunocompetentes con patologías de base:			
Asplenia anatómica o funcional	VNC13 y VNP23	VNC13 y VNP23	VNC20
Fístulas de LCR	VNC13 y VNP23	VNC13 y VNP23	VNC20
Implante coclear	VNC13 y VNP23	VNC13 y VNP23	VNC20
Enfermedad respiratoria crónica	VNC13	VNP23	VNC20
Enfermedad hepática crónica	VNC13	VNP23	VNC20
Cirrosis	VNC13	VNC13 y VNP23	VNC20
Enfermedad cardiovascular crónica	VNC13	VNP23	VNC20
Diabetes en tratamiento con ADO/insulina	VNC13	VNP23	VNC20
Síndrome de Down	NR	VNC13 y VNP23	VNC20
Enfermedad celíaca	NR	VNP23	VNC20
Enfermedad neurológica y neuromusculares graves	NR	VNP23	VNC20
Inmunocompetentes con otros factores de riesgo:			
Tabaquismo	VNC13	NR	VNC20
Abuso alcohol	VNC13	VNC13 y VNP23	VNC20
Antecedente de ENI	VNC13	VNC13 y VNP23	VNC20
Edad ≥60 años	NR	NR	VNC20
Edad ≥65 años	VNC13 y VNP23	VNP23	VNC20
Personas institucionalizadas	NR	VNP23	VNC20

ENI: Enfermedad neumocócica invasiva; **SSCC:** sociedades científicas; **CISNS:** Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud; **SEMPSPGS:** Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública y Gestión Sanitaria; **NR:** No recomendado; **VNC20:** Vacuna antineumocócica conjugada 20 serotipos; **VNC13:** Vacuna antineumocócica conjugada 13 serotipos; **VNP23:** Vacuna antineumocócica conjugada 23 serotipos; **VIH:** Virus de la inmunodeficiencia humana; **DFSC:** Déficit de factores del sistema del complemento; **DM:** Diabetes mellitus; **LCR:** Líquido cefalorraquídeo; **ADO:** Antidiabéticos orales.

Ref. (1) Consensus document on pneumococcal vaccination in adults at risk by age and underlying clinical conditions. 2017 Update. Rev Esp Quimioter. 2017 Apr;30(2):142-168; (2) Grupo de trabajo vacunación en población adulta y grupos de riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, julio 2018. https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/riesgo/docs/VacGruposRiesgo_todas_las_edades.pdf; (3) Los receptores de TPH son una población especial que suele requerir de pautas de primovacuna, por lo que dosis adicionales de VNC20 pueden ser necesarias.

Diferencias por comunidades autónomas

Además, de las pautas de vacunación antineumocócica recomendadas por el CISNS, cabe reseñar algunas modificaciones en la indicación de vacunación según comunidad autónoma:

En Andalucía se amplía la vacunación con VNC13 a los adultos de entre 60-69 años sanos, personas institucionalizadas o que han padecido COVID-19 grave (hospitalización).

En Asturias se recomienda la vacunación con VNC13 en mayores de 60 años institucionalizados y en niños a partir de los 6 años con condiciones crónicas.

En Aragón se recomienda la vacunación con VNC13 en mayores de 65 años institucionalizados.

En Canarias se recomienda la vacunación con VNC13 en los residentes de centros sociosanitarios con independencia de la edad.

En Cantabria se recomienda la vacunación con VNC13 en mayores de 65 años institucionalizados.

En Castilla-La Mancha se indica vacunación en los mayores de 65 años sanos y en los grupos de riesgo de cualquier edad con VNC13 (dosis única).

En Castilla y León se añade vacunación con VNC13 para grupos de riesgo de cualquier edad. En los mayores de 65 años sanos recomiendan vacunación con VNC13 y al año vacunación con VNP23, sin precisar más dosis de VNP23.

En Galicia se incorpora la vacunación con VNC13 a los adultos de 65 años o más y en los grupos de riesgo a cualquier edad. La VNP23 se administra a los 66 años y siempre separada al menos un año de la conjugada.

En las Islas Baleares se incorpora la vacunación con VNC13 a todas las personas al cumplir los 65 años y los 75 años siempre que no la hayan recibido antes. En las personas institucionalizadas mayores de 65 años se administra VNC13 y a los dos meses VNP23.

En La Rioja se incluye la cohorte de 65 años y a las personas institucionalizadas independientemente de la edad y la patología de base para la administración de VNC13.

En Madrid se recomienda vacunación con VNC13 a los adultos mayores de 15 años con patologías crónicas y a los mayores de 60 años sanos (dosis única para toda la vida). En grupos de alto riesgo se aplica la pauta secuencial (VNC13 y VNP23 con dosis de recuerdo de VNP23 a los 5 años).

En Murcia se recomienda VNC13 a mayores de 65 años institucionalizados y pacientes que han padecido COVID-19 con patología pulmonar confirmada. Recientemente se ha sustituido VNP23 por VNC20 a los 65 años de edad.

En Navarra se recomienda VNC13 en mayores de 65 años institucionalizados con independencia de la edad.

En la Comunidad Valencia se recomienda la vacunación con VNC13 en personas institucionalizadas.

Recientemente, el Consejo Asesor de Vacunaciones de Cataluña ha recomendado sustituir la vacunación con VNP23 que se administra a los 65 años por la vacuna VNC20 en esta comunidad.

Consenso de sociedades científicas en España

El consenso sobre vacunación antineumocócica del adulto por riesgo de edad y patología de base de 2017 contempla como grupos de riesgo para ENI, además de los grupos anteriormente citados, los siguientes: enfermedad reumatológica inflamatoria autoinmune, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad hepática crónica y tabaquismo.

Europa

En Europa, la mayoría de países recomiendan la vacunación antineumocócica a partir de los 65 años; algunos, como Alemania, a partir de los 60 años; y otros, como Austria o Polonia, a partir de los 50 años. Existe heterogeneidad entre el tipo de vacuna recomendada (VNC13 vs VNP23). Las recomendaciones del tipo de vacuna antineumocócica en menores de 65 años, que incluyen a adultos que pertenecen a grupos de riesgo, es igualmente heterogénea.

Recientemente algunos países de Europa han introducido las nuevas vacunas antineumocócicas (VNC15 o VNC20) en las recomendaciones para la prevención de ENI en población adulta. Así, en Suecia se ha incluido la recomendación de VNC20 en población de 18 años o más con alto riesgo de ENI; mientras que en Noruega se recomienda VNC20 en población de 18 años o más con asplenia y/o TPH, y VNC15 o VNC20 en población de 18 años o más con riesgo alto de ENI diferente a los grupos de riesgo mencionados anteriormente (asplenia y/o TPH).

Estados Unidos

El CDC recomienda vacunación con VNC13 a todos los niños menores de 2 años y personas de 2 a 18 años con ciertas condiciones médicas.

Para aquellos que nunca han recibido ninguna VNC, el CDC recomienda VNC15 o VNC20 para adultos mayores de 65 años o adultos de 19 a 64 años con ciertas condiciones médicas o factores de riesgo. Si se usó VNC15, se debe administrar una dosis de VNP23 posteriormente.

Esas condiciones médicas que tienen un riesgo incrementado de enfermedad neumocócica serían:

- Alcoholismo
- Enfermedad cardíaca crónica, enfermedad pulmonar crónica (EPOC, Enfisema y asma), renal o hepática.
- Implantes cocleares.
- Fístulas de Líquido Cefalorraquídeo (LCR).
- Diabetes *mellitus*.
- Infección por VIH, cáncer, trasplante de órgano sólido u otra condición que conlleve algún tipo de inmunodeficiencia o inmunosupresión.
- Síndrome nefrótico.
- Anemia falciforme.
- Asplenia anatómica o funcional.

Bibliografía

- Grupo de trabajo vacunación frente a neumococo en grupos de riesgo 2015 de la Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones. *Utilización de la vacuna frente a neumococo en grupos de riesgo*. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2015.
- Asociación Española de Vacunología. Vacunación neumocócica. Pautas de vacunación e indicaciones. 2022.
- Ministerio de Sanidad. Vacunas y programa de vacunación. Enfermedad Neumocócica Invasiva [Internet]. Madrid. [citado: 6 jun 2022]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/vacunas/ciudadanos/enfNeumococicalInvasiva.htm>
- Neumoexpertos en prevención. Recomendaciones de vacunación antineumocócica en los adultos de riesgo o por edad en las diferentes Comunidades Autónomas de España.
- González-Romo F, Picazo JJ, García Rojas A, Labrador Horrillo M, Barrios V, Magro MC, *et al*. Consensus document on pneumococcal vaccination in adults at risk by age and underlying clinical conditions.2017 Update. *Rev Esp Quimioter*. 2017;30(2):142-168. PMID: 28198169
- Diari Oficial de la Generalitat de Catalunya. ORDEN SLT/202/2022, de 30 de agosto, por la que se actualiza el calendario de vacunaciones sistemáticas. Núm. 8745 - 5.9.2022. ISSN 1988-298X.
- ECDC. Vaccine Scheduler. URL: <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/>
- Servicio Murciano de Salud. Vacunación estacional frente a infecciones respiratorias (gripe, neumococo y COVID-19) en personas a partir de 60 años y grupos de riesgo de cualquier edad. URL: https://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/508761-Protocolo_Campana_de_gripe_y_neumo_2022-23_v4.pdf

8. Recomendaciones de la SEMPSPGS sobre vacunación antineumocócica en el adulto. Aplicaciones prácticas de la estrategia de vacunación

8.1. Recomendaciones generales de vacunación antineumocócica en el adulto con riesgo de ENI

R1- Se recomienda la vacunación antineumocócica en adultos de 60 años o más, y de 18 años o más con condiciones de riesgo de ENI (ver tabla 7 “Recomendaciones de inmunización frente a neumococo en grupos de riesgo”).

R2- Se recomienda preferentemente la vacunación antineumocócica con dosis única de VNC20 frente a la pauta secuencial (VNC13+VNP23 o VNC15+VNP23).

R3- En caso de no disponibilidad de VNC20, se recomienda la pauta secuencial VNC15+VNP23 frente a la pauta secuencial VNC13+VNP23.

Resumen de la evidencia

La ENI es más frecuente y causa una mayor morbimortalidad en las edades extremas de la vida (niños menores de cinco años y adultos a partir de los 50 años), así como en aquellos que presentan determinadas condiciones de riesgo que incluyen, entre otras, condiciones crónicas predisponentes (por ejemplo, enfermedad pulmonar crónica, enfermedad hepática crónica o diabetes *mellitus*), condiciones que implican mayor riesgo de meningitis (por ejemplo, implante coclear o fuga de líquido cefalorraquídeo), asplenia funcional o anatómica, o condiciones que causan inmunosupresión (por ejemplo, VIH o neoplasias malignas hematológicas) (ver tabla 7 “Recomendaciones de inmunización frente a neumococo en grupos de riesgo”).

El riesgo de enfermedad neumocócica comienza a aumentar a partir de los 50 años. Varios países de Europa y comunidades autónomas de España recomiendan la vacunación antineumocócica a partir de los 60 años. Algunos estudios han sugerido que iniciar la vacunación a partir de esa edad no sería costo-efectivo. Resultados preliminares de un estudio de coste-utilidad realizado con datos de la población española y con el objetivo de evaluar la estrategia vacunal con dosis única de VNC20 frente a la pauta secuencial VNC15+VNP23, concluyen que la administración de dosis única de VNC20 en población española de ≥ 60 años es más costo-efectiva que la estrategia alternativa con pauta secuencial (VNC15+VNP23) (datos no publicados).

La preferencia por la pauta con dosis única de VNC20 se fundamenta en varios aspectos. En primer lugar, se observa que la cobertura vacunal contra los serotipos circulantes con mayor fre-

cuencia en nuestro entorno es cubierta en mayor medida por VNC20. En España, los serotipos aislados con más frecuencia en casos de ENI son el 8, el 3, el 12F y el 22F, siendo todos los serotipos cubiertos por VNC20 mientras que VNC15 no incluye los serotipos 8 y 12F. En un estudio realizado por De Miguel *et al.* con datos del Centro Nacional de Microbiología de los serotipos aislados en casos de ENI de 2019 en la población española, se estima la proporción teórica de ENI prevenible en la población de 65 años o más, siendo del 25% con VNC13, del 31% con VNC15, del 62% con VNC20 y del 70% con VNP23. En segundo lugar, se prefiere la pauta en dosis única (VNC20) por su simplicidad, que presumiblemente aumentaría la adherencia vacunal frente a neumococo en grupos de riesgo superando la limitación de la baja adherencia de la pauta secuencial. Un estudio reciente examinó las tasas de finalización de la pauta secuencial (VNC13 + VNP23) en población anciana y en pacientes de alto riesgo. A los 4 años de seguimiento, la tasa de cumplimiento total con el programa recomendado fue del 17%. En pacientes de alto riesgo, solo el 2% recibió VNC13 y VNP23 a los 3 años y el 5% a los 6 años. Asimismo, se evitarían errores en el orden de la pauta secuencial que podrían afectar negativamente a la respuesta inmunitaria (es decir, administrar primero VNP23 en lugar de VNC13). En un estudio, se describió que en 224.132 pacientes, el 49% no estaban vacunados; y de la población vacunada el 15% completó la pauta secuencial en el orden recomendado (VNC13 seguida de VNP23) mientras que el 17% recibió la pauta secuencial en orden inverso (VNP23 seguida de VNC13); además, el 45% recibió solo VNC13 y el 23% solo VNP23. Por último, deben reseñarse los beneficios que aporta el uso de una vacuna antineumocócica conjugada frente a la polisacárida. Entre estos beneficios se hallan la protección indirecta o comunitaria al proporcionar inmunidad de mucosas, o una memoria inmunológica de larga duración con anticuerpos de alta afinidad. Además, tras la introducción de VNC13 se ha observado una disminución de la incidencia de ENI por los serotipos neumocócicos 23F, 6B y 19F que expresaban clones de resistencia a antibióticos. Así, es esperable que VNC20, única vacuna antineumocócica conjugada que incluye el serotipo 11A, tenga un impacto positivo en la prevención de casos de ENI causados por el serotipo neumocócico 11A que expresa el clon ST156, detectado en España, y que sería responsable del 50% de casos no sensibles a penicilina tras la introducción de VNC13.

Cuando la vacuna VNC20 no esté disponible, la pauta secuencial con VNC15 seguida de VNP23 es una alternativa recomendada. La administración de VNP23 después de VNC15 se fundamenta en proporcionar inmunidad frente a un mayor número de serotipos neumocócicos. Algunos autores, como el ACIP, recomiendan indistintamente VNC20 o VNC15 seguida de VNP23. La pauta VNC15 seguida de VNP23 ofrece protección frente a tres serotipos adicionales en comparación con la dosis única VNC20. Si bien se ha hipotetizado que la inmunogenicidad de la vacunación antineumocócica con VNP23 se potencia con la administración previa de VNC, este efecto de refuerzo no se ha evidenciado de manera sólida. Otros autores han recomendado preferentemente la pauta VNC15 seguida de VNP23 basándose en datos preliminares indirectos que sugieren que VNC15 es más inmunógena para algunos serotipos que VNC20 y porque VNC15 ha sido evaluada en los ensayos clínicos en población inmunodeprimida, como pacientes VIH. No obstante, a pesar de que estudios comparativos indirectos sugieren que VNC15 podría proporcionar respuestas inmunitarias estadísticamente mayores que VNC20 para cinco serotipos, no existen estudios que comparen directamente ambas vacunas y no se ha demostrado la relevancia clínica de estos hallazgos.

Bibliografía

- de Miguel S, Domenech M, González-Camacho F, Sempere J, Vicioso D, Sanz JC, Comas LG, Ardanuy C, Fenoll A, Yuste J. Nationwide Trends of Invasive Pneumococcal Disease in Spain From 2009 Through 2019 in Children and Adults During the Pneumococcal Conjugate Vaccine Era. *Clin Infect Dis*. 2021 Dec 6;73(11):e3778-e3787. doi: 10.1093/cid/ciaa1483.
- Miwako Kobayashi. Considerations for Age-Based and Risk-Based Use of PCV15 and PCV20 among U.S. Adults and Proposed Policy Options. United States Centers for Disease Control and Prevention Advisory Committee for Immunization Practices meeting, October 20, 2021.
- Centers for Disease Control and Prevention. 2018. Active Bacterial Core Surveillance Report, Emerging Infections Program Network, *Streptococcus pneumoniae*, 2018. <https://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/survreports/spneu18.pdf> (Accessed on February 03, 2022).
- González-Romo F, Picazo JJ, García Rojas A, *et al*. Consensus document on pneumococcal vaccination in adults at risk by age and underlying clinical conditions. 2017 Updated. *Rev Esp Quimioter*. 2017 Apr;30(2):142-168.
- Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Vacunación en grupos de riesgo. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/riesgo/docs/Vac_GruposRiesgo.pdf
- Morga A, Kimura T, Feng Q, Rozario N, Schwartz J. Compliance to Advisory Committee on Immunization Practices recommendations for pneumococcal vaccination. *Vaccine*. 2022 Apr 1;40(15):2274-2281. doi: 10.1016/j.vaccine.2022.03.005.
- Yang X, Zhang D, Ou W. Pneumococcal vaccination patterns among persons aged 65 years or older in the United States: A retrospective database analysis. *Vaccine*. 2018 Nov 26;36(49):7574-7579.
- Musher DM, Rodríguez-Barradas MB. Why the recent ACIP recommendations regarding conjugate pneumococcal vaccine in adults may be irrelevant. *Hum Vaccin Immunother* 2016; 12:331.
- Macintyre CR, Ridda I, Gao Z, *et al*. A randomized clinical trial of the immunogenicity of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to 23-valent polysaccharide vaccine in frail, hospitalized elderly. *PLoS One* 2014; 9:e94578.
- Mohapi I, Pinedo Y, Osiyemi O, *et al*. Safety and immunogenicity of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, in adults living with HIV. *AIDS* 2022; 36:373.
- Mt-Isa S, Abderhalden LA, Musey I, Weiss T. Matching-adjusted indirect comparison of pneumococcal vaccines V114 and PCV20. *Expert Rev Vaccines* 2022; 21:115.
- Càmara J, Grau I, González-Díaz A, Tubau F, Calatayud L, Cubero M, Domínguez MÁ, Liñares J, Yuste J, Pallarés R, Ardanuy C. A historical perspective of MDR invasive pneumococcal disease in Spanish adults. *J Antimicrob Chemother*. 2021 Jan 19;76(2):507-515.

8.2. ¿Se debe completar la pauta vacunal con las nuevas vacunas antineumocócicas conjugadas (VNC20 o VNC15) en adultos con riesgo de ENI que han recibido previamente alguna vacuna frente a neumococo?

R4- Se recomienda que los adultos con riesgo de ENI que han recibido una única dosis de vacuna antineumocócica (VNC13 o VNP23), completen su pauta vacunal preferentemente con VNC20.

Resumen de la evidencia

Actualmente hay pocos datos sobre los beneficios para la salud pública de proporcionar VNC15 o VNC20 a los adultos que han recibido VNC13 solo o VNC13 y VNP23, aunque en el ECA B7471006 donde se analiza la inmunogenicidad de VNC20 en pacientes con antecedente de vacunación antineumocócica (solo VNC13, solo VNP23 o pauta secuencial VNC13+VNP23), se observa un refuerzo de la respuesta inmune de todos los serotipos compartidos con VNP23 así como una inducción de la respuesta inmune robusta de los serotipos no incluidos en VNC13. Estos hallazgos

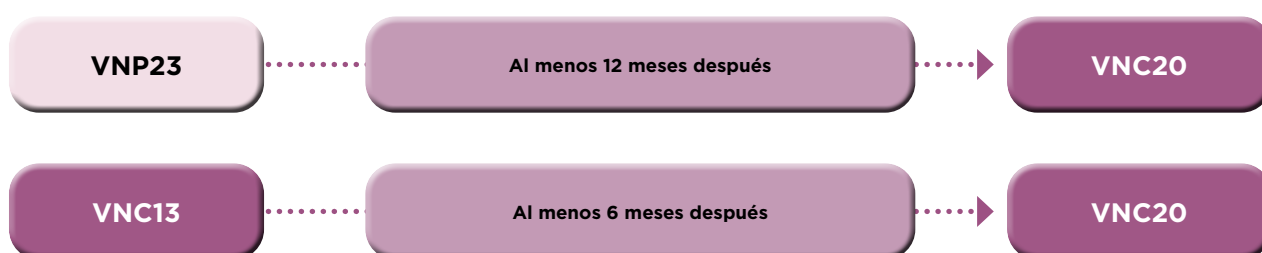
están alineados y son consistentes con los hallados con el programa clínico de VNC13 donde la inmunogenicidad es superior en pacientes previamente vacunados. Estos hallazgos apoyan el uso de VNC20 en pacientes previamente vacunados.

Bibliografía

- CDC. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2012;61:816-9.
- Matanock A, Lee G, Gierke R, Kobayashi M, Leidner A, Pilishvili T. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged ≥ 65 years: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2019;68:1069-75. [https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6846a5external icon](https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6846a5external%20icon)

8.3. ¿Cuál es el intervalo recomendado para administrar VNC20 en adultos con antecedente de vacunación antineumocócica?

R5- Se recomienda administrar VNC20 al menos 12 meses tras VNP23 y al menos 6 meses tras VNC13.



Bibliografía

- Trial to Evaluate the Safety and Immunogenicity of a 20-Valent Pneumococcal Vaccine in Adults 65 Years of Age or Older With Prior Pneumococcal Vaccination. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03835975>

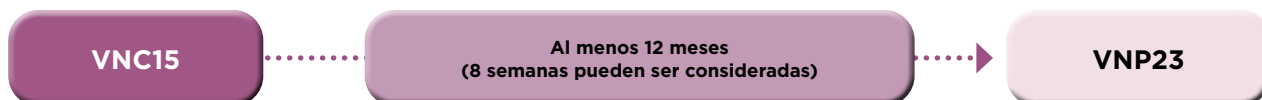
8.4. Recomendaciones de pauta vacunal antineumocócica en el adulto con riesgo de ENI según historial de vacunación

Sin antecedente de vacunación antineumocócica

R6- En aquellos adultos con riesgo de ENI que no se hubiesen vacunado frente a neumococo o que su historial vacunal sea incierto, y que reciban VNC20, no será necesario administrar ninguna vacuna antineumocócica adicional, ni conjugada (VNC13, VNC15, VNC20) ni polisacárida (VNP23).

R7- En aquellos adultos con riesgo de ENI que no se hubiesen vacunado frente a neumococo o que su historial vacunal sea incierto, y que reciban VNC15, se deberá completar la vacunación con

una dosis de VNP23, siendo el intervalo recomendado de al menos 12 meses, aunque el intervalo mínimo entre ambas de 8 semanas debe ser considerado en aquellos adultos inmunocomprometidos, con implante coclear y/o fístula de líquido cefalorraquídeo.



Antecedente de vacunación con vacuna antineumocócica polisacárida exclusivamente

R8- Se recomienda que los adultos con riesgo de ENI que recibieron previamente VNP23 y que no han recibido ninguna VNC (VNC13, VNC15, VNC20), reciban una dosis de VNC20 al menos 12 meses después de la administración de VNP23, considerándose su vacunación antineumocócica completada.

R9- Se recomienda que los adultos con riesgo de ENI que recibieron previamente VNP23 y que no han recibido ninguna VNC (VNC13, VNC15, VNC20), reciban una dosis de VNC15 al menos 12 meses después de la administración de VNP23 **si la vacuna VNC20 no está disponible**, considerándose su vacunación antineumocócica completada.



Antecedente de vacunación con vacuna antineumocócica conjugada exclusivamente

R10- Se recomienda que los adultos con riesgo de ENI que han recibido una dosis de VNC13, reciban una dosis de VNC20 al menos 6 meses después de la administración de VNC13.

En caso de no disponibilidad de VNC20, se recomienda completar la pauta vacunal con VNP23 según la condición de riesgo de ENI:

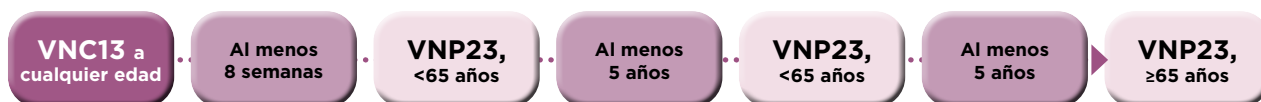
R10.1- En aquellos adultos de 65 años o más sin otra condición de riesgo de ENI, se recomienda una dosis de VNP23 a los 12 meses.



R10.2- En aquellos adultos de 18 años o más portadores de implante coclear y/o fístula de líquido cefalorraquídeo sin condición de riesgo de inmunosupresión, se recomienda la administración de una dosis de VNP23 al menos 8 semanas después de la administración de VNC13. En caso de que la dosis se administre antes de los 65 años, se administrará una dosis adicional de VNP23 a partir de los 65 años, con un intervalo de al menos 5 años de la dosis anterior.



R10.3- En aquellos adultos de 18 años o más con alguna condición de riesgo de inmunosupresión, se recomienda la administración de una dosis de VNP23 al menos 8 semanas después de la administración de VNC13, y una dosis de recuerdo de VNP23 con un intervalo de al menos 5 años de la dosis anterior. En caso de que la última dosis se administre antes de los 65 años, se administrará una dosis adicional de VNP23 a partir de los 65 años, con un intervalo de al menos 5 años de la dosis anterior.



Antecedente de vacunación con vacuna antineumocócica conjugada y polisacárida

R11- Se recomienda que los adultos de 18 años o más, portadores de implante coclear y/o fístula de líquido cefalorraquídeo sin condición de riesgo de inmunosupresión que han recibido la pauta secuencial VNC13+VNP23, reciban una dosis adicional de VNP23 a partir de los 65 años y con un intervalo de al menos 5 años de la dosis anterior, en caso de haber recibido la dosis de VNP23 antes de los 65 años.

R12- Se recomienda que los adultos de 18 años o más, con condiciones de riesgo de inmunosupresión que han recibido la pauta secuencial VNC13+VNP23, reciban una dosis de recuerdo de VNP23 con un intervalo de al menos 5 años de la dosis anterior. En caso de que la última dosis se administre antes de los 65 años, se administrará una dosis adicional de VNP23 a partir de los 65 años, con un intervalo de al menos 5 años de la dosis anterior.

Resumen de la evidencia

En aquellos adultos con condiciones de riesgo de ENI sin antecedentes de vacunación, se prefiere la pauta única con VNC20 tal y como se ha argumentado en el apartado de “Recomendaciones generales de vacunación antineumocócica en el adulto con riesgo de ENI”. Si VNC20 no está disponible, VNC15 seguida de VNP23 es una alternativa recomendada. Si se administra VNC15 (o VNC13) se deberá completar la vacunación con una dosis de VNP23, siendo el intervalo recomendado de al menos 12 meses, aunque el intervalo mínimo entre ambas de 8 semanas debe ser considerado en aquellos adultos inmunocomprometidos, con implante coclear y/o fístula de líquido cefalorraquídeo.

El principal problema de la vacunación secuencial en los grupos de riesgo no es tanto que no se cumpla el intervalo de tiempo entre vacunas, como que no se complete la pauta secuencial para garantizar la mayor protección en la población más susceptible de desarrollar ENI.

Hay escasos estudios que evalúen qué intervalos entre vacunas antineumocócicas proporcionarían mejor inmunidad. Algunos autores sugieren que los intervalos más largos entre la administración de VNC y VNP23 podrían mejorar la inmunogenicidad en adultos inmunocompetentes. Sin embargo, en determinados grupos de riesgo podría valorarse la administración de VNP23 a partir de las 8 semanas de la administración de VNC. Un estudio reciente compara la inmunogenicidad y reactogenicidad del intervalo de 8 semanas con el de 6 meses en 400 adultos sanos de 50 años o más. Las medias geométricas de anticuerpos opsofagocíticos posvacunales

fueron comparables para todos los serotipos entre los dos intervalos. El intervalo de 8 semanas se asoció a mayor frecuencia de reacción local tras VNP23 pero las diferencias no fueron clínicamente significativas.

Los intervalos cortos entre ambas (8 semanas) pueden asociarse con un incremento de reactividad local al compararlos con intervalos más amplios; mientras que intervalos iguales o superiores a un año pueden dar lugar a una respuesta inmune mejorada frente a los serotipos de ambas vacunas, al compararlos con respuestas a dosis únicas de cualquiera de ellas en adultos inmunocompetentes, aunque no se realizó una comparación directa entre un intervalo de 1 año *versus* 4 años. No obstante, en adultos con condiciones de riesgo de inmunosupresión y/o portadores de implante coclear y/o fistula de líquido cefalorraquídeo se recomienda intervalos entre dosis de 8 semanas por el mayor riesgo de ENI en este grupo de pacientes.

Bibliografía

- Yang X, Zhang D, Ou W. Pneumococcal vaccination patterns among persons aged 65 years or older in the United States: A retrospective database analysis. *Vaccine*. 2018 Nov 26;36(49):7574-7579.
- Morga A, Kimura T, Feng Q, Rozario N, Schwartz J. Compliance to Advisory Committee on Immunization Practices recommendations for pneumococcal vaccination. *Vaccine*. 2022 Apr 1;40(15):2274-2281.
- Grupo de trabajo vacunación frente a neumococo en grupos de riesgo 2015 de la Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones. Utilización de la vacuna frente a neumococo en grupos de riesgo. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2015. https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/docs/Neumococo_Gruposriesgo.pdf.
- Grupo de trabajo vacunación en población adulta y grupos de riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, julio 2018. https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/riesgo/docs/VacGruposRiesgo_todas_las_edades.pdf.
- Kobayashi M, Bennet N, Gierke N, *et al*. Intervals between PCV13 and PPSV23: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR* 2015; 64: 944-947. [https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6434a4external icon](https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6434a4externalicon) PMID:26334788external icon
- Kawakami K, Kishino H, Kanazu S, *et al*. Time interval of revaccination with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine more than 5 years does not affect the immunogenicity and safety in the Japanese elderly. *Hum Vaccin Immunother* 2018: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21645515.2018.1456611>.
- Pneumococcal vaccine: Canadian Immunization Guide. <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-4-active-vaccines/page-16-pneumococcal-vaccine.html#a11>.
- Kobayashi M, Farrar JL, Gierke R, *et al*. Use of 15-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Among U.S. Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71:109-117. DOI: [http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7104a1external icon](http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7104a1externalicon).
- Merck Sharp & Dohme Corp. A study to evaluate the safety, tolerability, and immunogenicity of V114 followed by PNEU-MOVAX™23 in adults at increased risk for pneumococcal disease (V114-017/PNEU-DAY). Bethesda, MD: US National Library of Medicine; 2021. [https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03547167external icon](https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03547167externalicon)
- Mohapi I, Pinedo Y, Osiyemi O, *et al*. Safety and immunogenicity of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, in adults living with HIV: a randomized phase 3 study. *AIDS* 2021. Epub November 22,2021. [https://journals.lww.com/aidsonline/Abstract/9000/Safety_and_immunogenicity_of_V114_a_15_valent.96271.aspxexternal icon](https://journals.lww.com/aidsonline/Abstract/9000/Safety_and_immunogenicity_of_V114_a_15_valent.96271.aspxexternalicon)

- Song JY, Chang CJ, Andrews C, *et al.*; V114-016 (PNEU-PATH) study group. Safety, tolerability, and immunogenicity of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, followed by sequential PPSV23 vaccination in healthy adults aged ≥ 50 years: a randomized phase III trial (PNEU-PATH). *Vaccine* 2021;39:6422–36. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.08.038>external icon PMID:34489128external icon.
- Miernyk KM, Butler JC, Bulkow LR, *et al.* Immunogenicity and reactogenicity of pneumococcal polysaccharide and conjugate vaccines in Alaska Native adults 55–70 years of age. *Clin Infect Dis* 2009;49:241–8. <https://doi.org/10.1086/599824>external icon PMID:19522655external icon
- Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M, *et al.* Influence of initial vaccination with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine or 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine on anti-pneumococcal responses following subsequent pneumococcal vaccination in adults 50 years and older. *Vaccine* 2013;31:3594–602. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.04.084>external icon PMID:23688525external icon
- Greenberg RN, Gurtman A, Frenck RW, *et al.* Sequential administration of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults 60–64 years of age. *Vaccine* 2014;32:2364–74. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.02.002>external icon PMID:24606865external icon
- Buchwald UK, Andrews CP, Ervin J, *et al.*; V110-029 Study Group. Sequential administration of Prevnar 13™ and PNEU-MOVAX™ 23 in healthy participants 50 years of age and older. *Hum Vaccin Immunother* 2021;17:2678–90. <https://doi.org/10.1080/21645515.2021.1888621>external icon PMID:34019468external icon.
- Nguyen MTT, Lindegaard H, Hendricks O, Jørgensen CS, Kantsø B, Friis-Møller N. Initial serological response after prime-boost pneumococcal vaccination in rheumatoid arthritis patients: results of a randomized controlled trial. *J Rheumatol* 2017;44:1794–803. <https://doi.org/10.3899/jrheum.161407>external icon PMID:28966211external icon.
- Rodríguez-García J, Fernández-Santos R, Ruiz de Gopegui-Bordes E, Hidalgo-Pardo O. Prevención de la enfermedad neumocócica invasiva en el paciente asplénico [Invasive pneumococcal infection prevention in asplenic patients]. *Rev Esp Quimioter.* 2020;33(1):78–79. <https://doi.org/10.37201/req/065.2019>. PMID: 31902200; PMCID: PMC6987619.

8.5. ¿Se debe solicitar serologías pre/posvacunales a pacientes inmunodeprimidos en los que se sospecha falta de respuesta inmune?

R13- No se recomienda la realización de test serológicos para comprobar respuesta tras la vacunación antineumocócica en adultos sin alteración de la inmunidad

R14- En adultos inmunodeprimidos, se recomienda comprobación de respuesta mediante determinación de anticuerpos posvacunales respecto de los basales, siempre que sea posible y cuando se sospeche falta de respuesta vacunal.

R15- Se recomienda la revacunación durante el periodo de no inmunodepresión en caso de confirmación o sospecha de falta de respuesta a la vacuna.

Resumen de la evidencia

En personas sin alteración de la inmunidad, no está recomendado la comprobación de la respuesta inmunológica en la práctica clínica diaria. La efectividad de las vacunas en las personas inmunodeprimidas se suele estimar a través de indicadores subrogados. Aunque estos indicadores presentan limitaciones, como que su presencia no siempre se correlaciona con su actividad o capacidad funcional, típicamente se utilizan los anticuerpos generados contra el patógeno. En general, dado que la efectividad de las vacunas puede ser menor en pacientes con inmunodeficiencia (primaria o secundaria) grave, se recomienda, siempre que sea posible, determinar la concentración de anticuerpos alcanzados posvacunación. De este modo, las vacunas administradas durante los períodos de alta inmunosupresión no deberían considerarse dosis válidas a menos que se documenten niveles de anticuerpos protectores tras la vacunación.

Bibliografía

- Grupo de trabajo vacunación en población adulta y grupos de riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, julio 2018. https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/riesgo/docs/VacGruposRiesgo_todas_las_edades.pdf.
- Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, *et al.* 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2014;58(3):309-18.
- M. Campins, J.M. Bayas. Comité de Vacunas de la Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. Vacunaciones para adultos trasplantados de progenitores hematopoyéticos. Consenso 2014. 2014;15(supl 1):189-194.

8.6. ¿Cuál es el mejor momento para administrar la vacuna?

R16- Se recomienda iniciar la vacunación previamente al inicio de la terapia inmunomoduladora y/o inmunosupresora siempre que sea posible.

R17- En los adultos que han iniciado una pauta inmunomoduladora y/o inmunosupresora, se recomienda administrar la vacuna en el momento óptimo según la farmacodinámica de eliminación del fármaco o tiempo de reconstitución del sistema inmune tras la terapia. En general, se recomienda administrar la vacuna transcurrido un tiempo mínimo de eliminación de 3 meses en el caso de metotrexate y fármacos biológicos, entre 6 y 12 meses para fármacos depletors de células B, y de hasta 2 años en el caso de la leflunomida. El tiempo mínimo de eliminación de la terapia o intervalo mínimo para la administración de la vacuna se especifica en las **tablas 8.1 y 8.2.**

Bibliografía

- Rivera-Izquierdo M, Valero-Ubierna MDC, Nieto-Gómez P, Martínez-Bellón MD, Fernández-Martínez NF, Barranco-Quintana JL. Vaccination in patients under monoclonal anti- body treatment: an updated comprehensive review. *Expert Rev Vaccines.* 2020;19(8):727-744. doi: 10.1080/14760584.2020.
- Otero-Romero S, Rodríguez-García J, Vilella A, Ara JR, Brieva I, Calles C, *et al.* Recommendations for vaccination in patients with multiple sclerosis who are eligible for immunosuppressive therapies: Spanish consensus statement. *Neurologia (Engl Ed).* 2021 Jan-Feb;36(1):50-60. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nrl.2020.02.006. Epub 2020 Jun 17. PMID: 32561334.
- Morel J, Czitrom SG, Mallick A, Sellam J, Sibilia J. Vaccinations in adults with chronic inflammatory joint disease: Immunization schedule and recommendations for patients taking synthetic or biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Joint Bone Spine.* 2016 Mar;83(2):135-41. doi: 10.1016/j.jbspin.2015.08.008. Epub 2015 Oct 9. PMID: 26453106.
- Grupo de trabajo vacunación en población adulta y grupos de riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, julio 2018. https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/riesgo/docs/VacGruposRiesgo_todas_las_edades.pdf.

Tabla 8.1. Tiempo mínimo de eliminación o intervalo mínimo para la administración de la vacuna según tipo de terapia

Mecanismo de acción	Fármaco	Dosis inmunosupresora	Tiempo mínimo de eliminación		
Biológicos	Adalimumab	Cualquiera	3 meses		
	Certolizumab	Cualquiera	3 meses		
	Antagonistas TNF- α	Etanercept	Cualquiera	1-3 meses	
		Golimumab	Cualquiera	3 meses	
		Infliximab	Cualquiera	3 meses	
		Inhibidores unión CD28-CD80/CD86	Abatacept	Cualquiera	3 meses
			Bloqueadores receptor IL-6	Tocilizumab	Cualquiera
	Sarilumab	Cualquiera		15 semanas	
	Anti IL-12/23	Ustekinumab	Cualquiera	15 semanas	
	Anti IL-23	Guselkumab	Cualquiera	13 semanas	
	Anti IL-1	Anakinra	Cualquiera	3 meses	
		Canakinumab	Cualquiera	3 meses	
	Bloqueadores receptor IL-2 (CD25)	Basiliximab	Cualquiera	3 meses	
		Daclizumab	Cualquiera	15 semanas	
	Anti IL-17-A	Brodalumab	Cualquiera	3 meses	
		Ixekizumab	Cualquiera	3 meses	
		Secukinumab	Cualquiera	20 semanas	
	Anti BlyS	Belimumab	Cualquiera	3 meses	
	Bloqueadores de SLAMF7	Elotuzumab	Cualquiera	3 meses	
	Integrina $\alpha 4\beta 1$	Natalizumab	Cualquiera	3 meses	
	Integrina $\alpha 4\beta 7$	Vedolizumab	Cualquiera	3 meses	
	Anti CD-20	Ibritumumab-tixetan	Cualquiera	12 meses	
		Obinutuzumab	Cualquiera	12 meses	
		Ocrelizumab	Cualquiera	Hasta recuperación LB periféricos (mediana 18 meses)	
		Rituximab	Cualquiera	Hasta recuperación LB periféricos (12 meses)	
	Anti CD-52	Alemtuzumab	Cualquiera	Hasta recuperación LB periféricos (12 meses)	
	Anti CD-30	Brentuximab-vedotin	Cualquiera	3 meses	
Anti CD-33	Gemtuzumab-ozogamicina	Cualquiera	3 meses		
Anti CD-38	Daratumumab	Cualquiera	3 meses		
Anti CD-22	Inotuzumab-ozogamicina	Cualquiera	3 meses		
HER-2	Trastuzumab-emtansina	Cualquiera	3 meses		
Inhibidores complemento terminal	Eculizumab	Cualquiera	3 meses		

Tabla 8.2. Tiempo mínimo de eliminación o intervalo mínimo para la administración de la vacuna según tipo de terapia

Fármaco	Dosis inmunosupresora	Tiempo mínimo de eliminación	
Metotrexate	>0,4mg/kg /semana	3 meses	
6-Mercaptopurina	>1,5mg/kg /día	3 meses	
Leflunomida	Cualquiera	2 años	
Hidroxi-cloroquina	No inmunosupresora	No necesario	
Sulfasalacina	No inmunosupresora	No necesario	
Mesalacina	No inmunosupresora	No necesario	
Interferón β1a	No inmunosupresora	No necesario	
Interferón β1b	No inmunosupresora	No necesario	
Acetato de glatirámero	No inmunosupresora	No necesario	
Dimetilfumarato	Cualquiera	24h	
Inmuno-moduladores e inmunosupresores	Teriflunomida	Cualquiera	3,5 meses-2 años. Eliminación acelerada: esperar 1,5 meses desde el primer resultado >0,02 mg/l
	Fingolimod	Cualquiera	2 meses
	Cladribina	Cualquiera	Hasta recuperación LB periféricos (9 meses)
	Corticoides	Prednisona ≥20 mg/día o ≥2 mg/Kg/día ≥2 semanas o ≥40 mg en dosis única o sus equivalentes	1 mes
	Azatioprina	>3 mg/Kg/día	3 meses
	Ciclosporina	Cualquiera	3 meses
	Mitoxantrone	Cualquiera	3 meses
	Tacrolimus	Cualquiera	3 meses
	Micofenolato	Cualquiera	3 meses
	Ciclofosfamida	Cualquiera	3 meses

8.7. Coadministración con otras vacunas

R18- La VNC20 puede ser coadministrada con vacuna antigripal no adyuvada.

R19- A pesar de que no existen datos de coadministración con otras vacunas, al tratarse de una vacuna inactivada, puede valorarse individualmente la coadministración con otras vacunas atenuadas o inactivadas en función de las necesidades del individuo o riesgos de oportunidades perdidas de vacunación.

Resumen de la evidencia

Actualmente existen dos estudios finalizados que evalúan la inmunogenicidad y seguridad de la coadministración de VNC20 con otras vacunas. Los dos estudios se realizan con sujetos de 65 años o más. Se trata de dos Ensayos aleatorizados doble ciego en los que se valora la coadministración con vacuna inactivada frente al virus de la gripe (Estudio B7471004) con 1.796 sujetos y otro con vacunas de ARN frente a COVID-19 (Estudio B7471026) con una muestra prevista de 570 participantes.

Los resultados del estudio de coadministración con vacuna inactivada antigripal observan efectos adversos similares entre las dos pautas no muestran diferencias en la aparición de efectos adversos graves ni de enfermedades crónicas de nuevo diagnóstico en los 6 meses posteriores a la vacunación.

La pauta de coadministración muestra ser no inferior en cuanto a inmunogenicidad para los 20 serotipos vacunales y para los 4 subtipos gripales incluidos en la vacuna cuantificados mediante OPA-GMT. Los resultados del estudio de coadministración con vacuna de ARN frente a SARS-CoV-2 (BNT162b2) no tienen resultados publicados cuando se cerró esta revisión.

Los estudios de coadministración para todas las vacunas antineumocócicas se muestran en la [tabla 9](#).

Tabla 9. Estudios de coadministración de vacunas antineumocócicas

	Código	ECA	Pob.	Sujetos	Coadministración	Estado
1	NCT05158140	III	1.300	≥50 años	VNP23/VNC15 + SARS-CoV-2 ARNm	En desarrollo
2	NCT04887948	III	570	≥65 años	VNC20 + SARS-CoV-2 ARNm	Completado, resultados no disponibles
3	NCT047908519	IV	1.133	≥18 años	VNP23/VII4 + SARS-CoV-2 (COVAX)	Completado, resultados no disponibles
4	NCT04559204	IV	1.134	≥3 años	VNP23 + VII4	En desarrollo
5	NCT03621670	III	1.200	Niños (6-12 semanas)	Bexero + VNC13 + Otras vacunas de la infancia	En desarrollo
6	NCT03615482	III	1.200	≥50 años	VNC15 + VII4	Completado
7	NCT03552445	IV	462	≥50 años	VNC13 + Td	Completado, resultados no disponibles
8	NCT03480802	III	302	≥18 años, VIH+	VNC15 + VNP23	Completado
9	NCT03480763	IV	162	≥65 años	VNP23 + VII4	Completado
10	NCT02225327	IV	224	≥65 años	VNP23 + VIA3	Completado, resultados no disponibles
11	NCT02218697	III	357	≥50 años	VNP23 + VII4	Completado
12	NCT02124161	IV	882	≥50 años	VNC13 + VII	Completado
13	NCT01939158	III	803	Niños (12-14 meses)	VNC13 + MenACWY-TT	Completado
14	NCT01939159	III	473	≥60 años	VNP23 + HZ/A	Completado
15	NCT01939160	III	1.185	≥65 años	VNC13 + VII3	Completado

Bibliografía

- U.S National Library. [<https://clinicaltrials.gov>][consultado 21 julio 2022]. URL:
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04526574?term=B7471004&draw=2&rank=1>
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT04526574>
<https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/positive-top-line-results-pfizers-phase-3-study-exploring>
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04887948>

9. Aspectos éticos

Según la Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones, en adelante Ponencia de Vacunas, de la Comisión de Salud Pública del CISNS, las recomendaciones de vacunación emitidas por las autoridades sanitarias de salud pública son las únicas **recomendaciones oficiales**, administrándose a los grupos de riesgo sin suponer un coste para la persona que reciba la vacuna; mientras que el resto de recomendaciones de vacunación son consideradas como **recomendación privada**, suponiendo un coste para la persona que la reciba. Dicho de otro modo, se entienden como recomendaciones privadas aquellas no incluidas entre las recomendaciones oficiales.

Este aspecto es especialmente relevante en la vacunación frente a neumococo debido a que existen diferencias entre las recomendaciones de vacunación oficiales de la Ponencia de Vacunas del CISNS y entre las comunidades autónomas, y también entre las recomendaciones de vacunación oficiales y la recomendación privada, como las de sociedades científicas o las propias de la indicación de la vacuna por ficha técnica. Ejemplo de ello, es la reciente sustitución de VNC20 por VNP23 en la población de 65 años de Cataluña de acuerdo con su Consejo Asesor de Vacunaciones del Departamento de Salud; o las recomendaciones de indicación preferente de VNC20 del presente documento de consenso de la SEMPSPGS.

Por todo lo anterior, conviene subrayar la importancia del consentimiento informado del paciente en las recomendaciones de vacunación frente a neumococo. Las recomendaciones privadas se realizan, en general, con carácter individual en base a la patología que presenta cada persona. En este contexto, es necesario informar a los pacientes que la recomendación oficial del tipo de vacuna frente a neumococo de la Ponencia de Vacunas del CISNS (VNC13 y/o VNP23 según grupo de riesgo) obedece a criterios de salud pública; pero que existen otras vacunas nuevas comercializadas, como la VNC15 y la VNC20, que actualmente no están financiadas en la mayoría de comunidades autónomas.

Bibliografía

- Grupo de trabajo vacunación frente a neumococo en grupos de riesgo 2015 de la Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones. *Utilización de la vacuna frente a neumococo en grupos de riesgo*. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2015.
- Diari Oficial de la Generalitat de Catalunya. ORDEN SLT/202/2022, de 30 de agosto, por la que se actualiza el calendario de vacunaciones sistemáticas. Núm. 8745 - 5.9.2022. ISSN 1988-298X.

10. El futuro de la vacunación antineumocócica

La mayor preocupación en la prevención de la enfermedad por neumococo es la aparición de nuevos serotipos no vacunales que con el tiempo puedan revertir los logros alcanzados. Así como antes se necesitaban vacunas de valencia expandida después de VNC7, ahora se necesitan VNC de tercera generación. El enfoque ideal para el control de la enfermedad neumocócica sería la producción de una vacuna universal sin serotipos, pero hasta ahora este enfoque no ha tenido éxito y la mayoría de las vacunas en etapa avanzada de desarrollo son vacunas conjugadas basadas en serotipos.

Algunas vacunas frente a neumococo de valencia extendida están en desarrollo para su uso. La vacuna conjugada 24-valente (VAX-24) de Vaxcyte que incluye los serotipos de VNC13 más los serotipos 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 22F y 33F (que solo se comparten con VNP23) y el serotipo 20B; y la vacuna 24-valente de Affinivax de GSK, que incluye los serotipos VNC13 más los serotipos 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 20B, 22F y 33F.

Otros fabricantes, como Inventprise, están desarrollando vacunas dirigidas a otros serotipos emergentes importantes, incluidos los serotipos 2, 16F, 24F y 35B.

La vigilancia epidemiológica continua de alta calidad es esencial para planificar el desarrollo de VNC de tercera generación que, sin duda, será necesaria para superar o minimizar el impacto de la enfermedad invasiva por *Streptococcus pneumoniae* mientras se espera al deseado enfoque de una vacuna universal sin serotipos.

Bibliografía

- Chichili GR, Smulders R, Santos V, Cywin B, Kovanda L, Van Sant C, Malinoski F, Sebastian S, Siber G, Malley R. Phase 1/2 study of a novel 24-valent pneumococcal vaccine in healthy adults aged 18 to 64 years and in older adults aged 65 to 85 years. *Vaccine*. 2022 Jul 29;40(31):4190-4198. doi: 10.1016/j.vaccine.2022.05.079.
- Klugman KP, *et al.* Time to Third Generation vaccines. *Lancet Infect Dis*. 2021;21:14-6.
- Platt H, Omole T, Cardona J, Fraser NJ, Mularski RA, Andrews C, Daboul N, Gallagher N, Sapre A, Li J, Polis A, Fernsler D, Tamms G, Xu W, Murphy R, Skinner J, Joyce J, Musey L. Safety, tolerability, and immunogenicity of a 21-valent pneumococcal conjugate vaccine, V116, in healthy adults: phase 1/2, randomised, double-blind, active comparator-controlled, multicentre, US-based trial. *Lancet Infect Dis*. 2022 S

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo se ha beneficiado de la revisión de los socios de la SEMPSPGS, y en especial, de la revisión de Antonia Gasch Illescas, Ángela Domínguez García y Javier Duque Arimany. Los autores del informe agradecen su dedicación en la revisión de este texto y el esfuerzo realizado para mejorar la calidad del contenido del mismo con sus valiosas aportaciones.

