



Revisión

Impacto de las vacunas conjugadas en la evolución de la enfermedad neumocócica invasiva (ENI) en España



Covadonga Pérez-García^a, Mirella Llamosí^{a,b}, Inés Pareja-Cerbán^{a,b}, Aída Úbeda^{a,b}, Erick Joan Vidal-Acántara^a, Jose Yuste^{a,b,*}, Mirian Domenech^{a,b} y Julio Sempere^{a,b,*}

^a Laboratorio de Referencia de Neumococo, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

^b Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

RESUMEN

Historia del artículo:

Recibido el 1 de abril de 2025

Aceptado el 16 de abril de 2025

On-line el 23 de mayo de 2025

Palabras clave:

Neumococo

Serotipos

Enfermedad neumocócica invasiva

Serotipo 3

Serotipo 8

Serotipo 24F

Resistencia antibiótica

La enfermedad neumocócica invasiva (ENI) constituye un problema de salud pública con alta morbilidad, especialmente en niños y adultos mayores. A pesar de las vacunas antineumocócicas conjugadas (VNC), el reemplazo de serotipos y la resistencia antibiótica generan nuevos desafíos. Este estudio analiza la evolución de la ENI en España durante los últimos 15 años, evaluando el impacto de las VNC en la distribución de serotipos y la resistencia antimicrobiana a penicilina y eritromicina. Desde la introducción de la VNC13, los casos de ENI por serotipos vacunales disminuyeron de forma importante en la población pediátrica. No obstante, se observó un aumento de serotipos no vacunales como el 8 y el 24F. En adultos, también se observó disminución de casos por serotipos vacunales gracias a la inmunidad indirecta. La pandemia de COVID-19 interrumpió la transmisión del neumococo en 2020-2021, pero en 2023 se recuperaron los niveles a cifras prepandémicas. En los últimos años, se observa un aumento importante de casos por serotipo 3 en la población pediátrica y adulta, lo que es preocupante. A nivel de resistencia antibiótica, el uso de VNC también ha logrado reducir la circulación de serotipos vacunales con resistencia antibiótica, aunque ha ido acompañado de un incremento de los serotipos 11A y 24F en los últimos años. El uso de vacunas de mayor espectro, junto con una vigilancia epidemiológica exhaustiva, son esenciales para mejorar las estrategias de prevención.

© 2025 Elsevier España, S.L.U. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Impact of conjugate vaccines on the evolution of invasive pneumococcal disease (IPD) in Spain

ABSTRACT

Keywords:

Pneumococcus

Serotypes

Invasive pneumococcal disease

Serotype 3

Serotype 8

Serotype 24F

Antibiotic resistance

Invasive pneumococcal disease (IPD) is a public health problem with high morbidity and mortality, especially in children and older adults. Despite pneumococcal conjugate vaccines (PCV), serotype replacement and antibiotic resistance are important challenges. This study analyses the evolution of IPD in Spain during the last 15 years, assessing the impact of vaccination in serotype distribution and antimicrobial resistance to penicillin and erythromycin. Since the introduction of PCV13, IPD cases by vaccine serotypes have declined in pediatric population. However, an increase of non-vaccine serotypes such as 8 and 24F was observed. In adults, we also found a reduction on IPD cases by vaccine serotype due to herd immunity. The COVID-19 pandemic diminished pneumococcal transmission in 2020–2021, but in 2023 we recovered pre-pandemic levels. In the last years, we have observed an increase of cases by serotype 3 in children and adults which is worrisome. From the antibiotic resistance perspective, the use of PCVs have also declined the circulation of vaccine serotypes associated with antibiotic resistance, although an increase by serotypes 11A and 24F has been observed in the last years. The use of broader vaccines and epidemiological surveillance are essential aspects necessary to improve prevention strategies.

© 2025 Elsevier España, S.L.U. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

* Autores para correspondencia.

Correos electrónicos: jyuste@isciii.es (J. Yuste), jsempere@isciii.es (J. Sempere).

Introducción

La prevención de la enfermedad neumocócica invasiva (ENI) es uno de los principales retos de salud a nivel mundial. A pesar del uso de antibióticos o de la disponibilidad de vacunas, la ENI sigue asociándose a elevadas tasas de morbilidad, especialmente en niños pequeños y en poblaciones de edad avanzada^{1,2}.

Los programas de vacunación antineumocócica, en particular los que incluyen vacunas antineumocócicas conjugadas (VNC), han influido de forma destacable en el panorama de la enfermedad neumocócica y la resistencia a los antibióticos^{3,4}. La introducción de estas vacunas ha permitido una reducción de la incidencia global de la ENI, principalmente al dirigirse a los serotipos incluidos en las mismas⁵. Sin embargo, esta reducción ha ido acompañada de un cambio en la distribución de los serotipos, con un aumento en la prevalencia de serotipos no vacunales, un fenómeno conocido como reemplazo de serotipos^{6,7}. Recientemente, se han aprobado e introducido nuevas VNC de espectro más amplio, como la VNC15 y la VNC20, cuyo uso se ha recomendado tanto en niños como en adultos⁸.

En población pediátrica se introdujo la primera vacuna de 7 serotipos (VNC7) en 2001, aunque estuvo disponible solo en el mercado privado. Esta vacuna fue sustituida por una de mayor valencia, la VNC10, pero su uso no fue muy extendido ni siquiera en el mercado privado, porque casi simultáneamente se aprobó la vacuna VNC13 en 2010. Esta vacuna estuvo disponible en el mercado privado hasta 2015-2016, cuando fue incluida y financiada en el calendario nacional de vacunación pediátrico. Las vacunas no solo son la mejor medida profiláctica para reducir la incidencia de ENI por serotipos vacunales, sino también para hacer frente a serotipos asociados a la resistencia a antibióticos⁹⁻¹¹. Sin embargo, una de las principales amenazas es que aumente la circulación de serotipos no vacunales, muchos de ellos multirresistentes. Por ejemplo, tras la introducción de la VNC7, se registró un aumento global de cepas del serotipo 19A¹², vinculado a multirresistencia, y después de la implementación de la VNC13, se observó un incremento del serotipo 11A, relacionado con altos niveles de resistencia a los β-lactámicos, así como del serotipo 24F resistente a la penicilina y la eritromicina¹¹. Por esta razón, la vigilancia epidemiológica y de la resistencia asociada a cada serotipo es fundamental, no solo para analizar el impacto de las vacunas en la evolución de neumococo, sino también para estudiar su impacto en la resistencia a los distintos antibióticos empleados en la práctica clínica.

En este estudio hemos analizado la evolución epidemiológica de la ENI en España, tanto en la población pediátrica como en la adulta, a lo largo de los últimos 15 años, evaluando el impacto que han tenido las diversas vacunas sobre la distribución de serotipos y la resistencia a los antibióticos.

Material y métodos

Diseño del estudio

En este trabajo se analizaron todos los aislados clínicos de neumococo causantes de ENI recibidos en el Laboratorio de Referencia de Neumocos (LRN) del Centro Nacional de Microbiología (CNM) desde 2009 hasta 2023 ($n = 34.380$). El LRN notifica cada año al Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades (ECDC) todos los casos de ENI en España, que cubren hasta el 80% a nivel nacional, según estimaciones del Centro Nacional de Epidemiología, y desde 2018 notifica los casos a la Red Internacional de Vigilancia de Infecciones Respiratorias Invasivas (IRIS)¹³. Para el estudio de la evolución de los casos de ENI, estos se agruparon en función de las vacunas que los contienen como serotipos VNC13, serotipos adicionales de la VNC15 y serotipos adicionales de la VNC20 (fig. 1). Estos grupos se analizaron en las siguientes poblaciones pediátricas y adultas: niños menores de 2 años, niños de 2 a 4 años, adultos jóvenes entre 18 y 64 años y adultos de 65 años o más. Para el estudio de la evolución de las

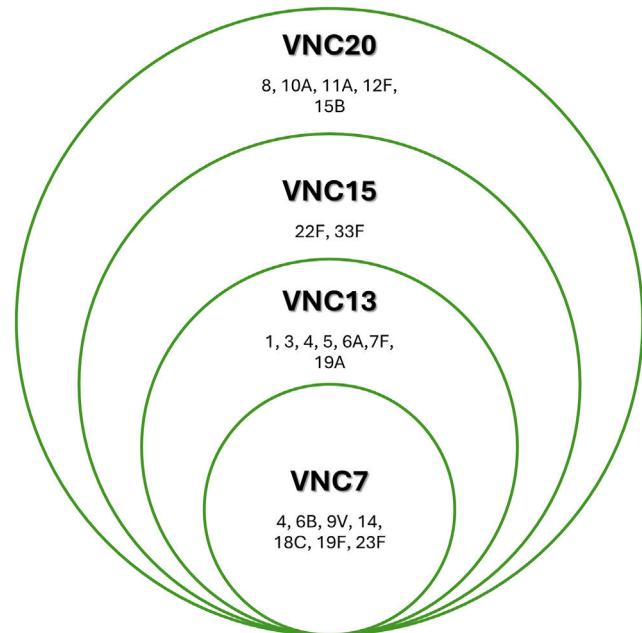


Figura 1. Representación de los serotipos incluidos en cada una de las vacunas antineumocócicas conjugadas desde la VNC7 hasta la VNC20.

resistencias a la penicilina y la eritromicina, se consideraron los serotipos cubiertos por la VNC7 y los serotipos cubiertos por la VNC13, desde 2008 hasta 2020.

Serotipado y susceptibilidad antibiótica

La confirmación de neumococo se realizó mediante la prueba de susceptibilidad a la optoquina y solubilidad en sales biliares (desoxicolato de sodio, DOC). El serotipado de las cepas se realizó mediante la reacción *Quellung, dot blot* con antisueros específicos de cada serotipo o mediante PCR de los genes capsulares⁹⁻¹¹. Para las muestras clínicas con cultivo negativo (líquido cefalorraquídeo, líquido pleural u otro origen) se realizó una extracción usando el QIAAsymphony DSP DNA Virus/Pathogen Mini Kit, y posteriormente una PCR a tiempo real (qPCR) a 3 genes de neumococo¹⁴. El serotipado en muestras de cultivos negativos se realizó mediante PCR-secuenciación de los genes capsulares^{10,11}.

La susceptibilidad antibiótica de los aislados frente a la penicilina y la eritromicina fue evaluada mediante el método de difusión en agar, y el valor de Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) se determinó mediante la técnica de dilución en agar, siguiendo las indicaciones del Comité Europeo de Pruebas de Susceptibilidad a los Antimicrobianos (EUCAST)¹¹.

Resultados

Evolución de la enfermedad neumocócica invasiva en la población pediátrica

Desde que se empezó a utilizar la VNC13, primero en el mercado privado a partir de 2010 y en el calendario nacional pediátrico a partir de 2016, se puede apreciar una disminución progresiva de los casos de ENI por serotipos incluidos en las vacunas conjugadas en los menores de 2 años y en el grupo de edad de 2 a 4 años (fig. 2), confirmando la importancia de la VNC13 para controlar la carga de enfermedad de serotipos vacunales. En 2009, previo a la introducción de la VNC13, se registraron un total de 695 casos de ENI en la población pediátrica, de los cuales el 45,61% ocurrieron en niños menores de 2 años y un 31,08% en niños de 2 a 4 años (fig. 2). Durante el periodo 2010-2016 (efecto temprano/intermedio de VNC13) se observó una disminución

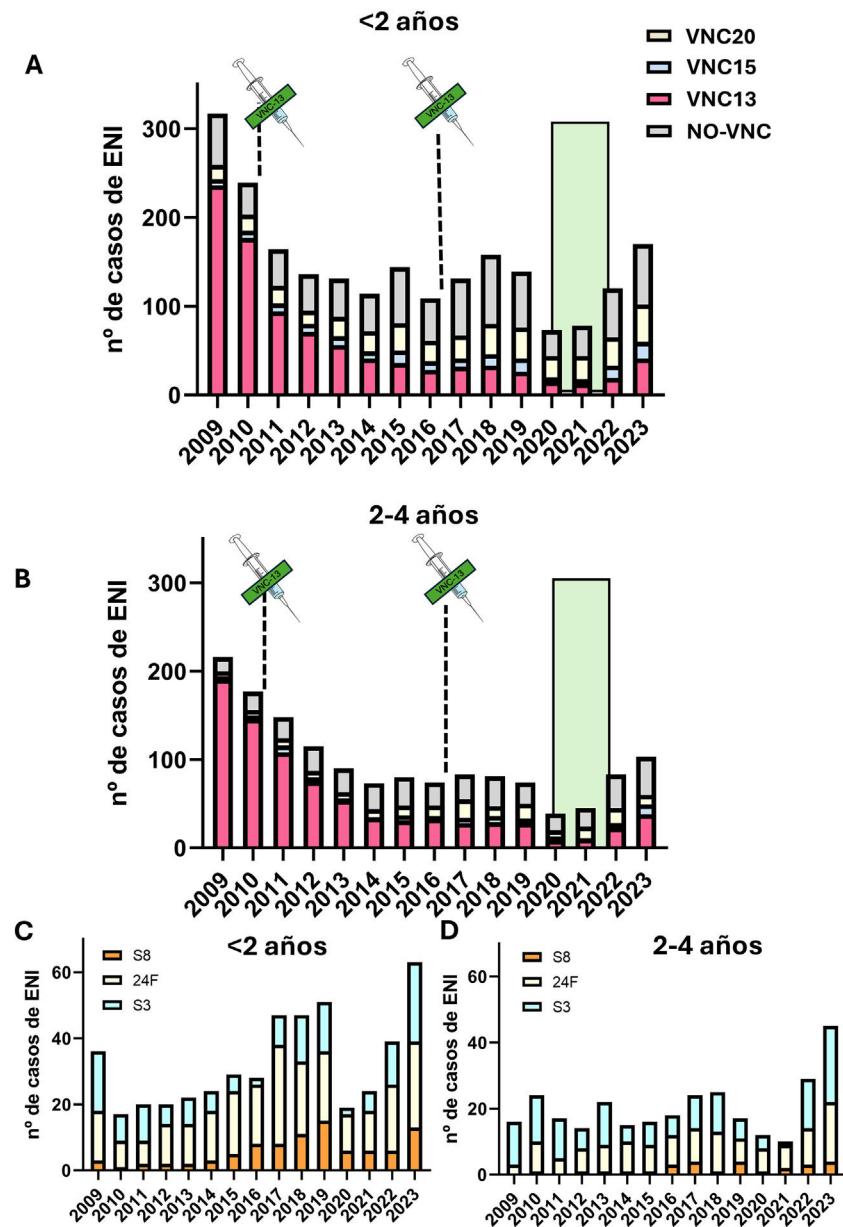


Figura 2. A) Evolución epidemiológica en función de los serotipos vacunales en niños menores de 2 años y B) 2-4 años. Los datos son representados como número de casos de ENI en cada año. También se muestran los años de introducción de la VNC13 en el mercado privado (2010) y en el calendario nacional de vacunación (2016). C) Evolución de los 3 serotipos más prevalentes en niños menores de 2 años y D) en el grupo de edad de 2-4 años.

importante de casos en ambos grupos de edad (239 casos en 2009 vs. 109 en menores de 2 años, y 177 vs. 74 en el grupo de 2 a 4 años). La disminución de casos por serotipos vacunales entre 2016 y 2019 fue más moderada (fig. 2). Además, esta disminución de los serotipos VNC13 vino acompañada de un ligero aumento de los casos de ENI de los serotipos adicionales que estaban incluidos en vacunas de mayor espectro como la VNC15 y la VNC20 en ambas poblaciones (fig. 2). Durante el primer año de la pandemia por COVID-19 (2020) se produjo una marcada reducción de los casos de ENI, tanto en el grupo de edad de menores de 2 años como en el de 2 a 4 años (fig. 2). Sin embargo, en 2022, coincidiendo con el final de las medidas no farmacológicas impuestas durante la pandemia, se observó una restauración parcial a los niveles prepandémicos. Los datos de 2023 confirmaron la recuperación completa de los casos de ENI a los niveles prepandémicos para ambos grupos de edad (fig. 2).

También es importante considerar la distribución de serotipos tras la implementación de la VNC13. En un principio, se redujo el número de casos de ENI por serotipo 3 (incluido en la VNC13) en la población

pediátrica. Sin embargo, a partir de 2016, se comenzó a observar un aumento significativo de este serotipo, el cual incrementó de forma considerable en 2023 (fig. 2C y D). En cuanto a los serotipos no incluidos en la VNC13, es importante destacar la presencia del serotipo 8 y 24F, cuyo número de casos ha ido aumentando progresivamente hasta 2023 (fig. 2C y D). En 2019, los principales serotipos causantes de ENI en la población pediátrica fueron el 3 (incluido en la VNC13), con 29 casos, y el 8 (incluido en la VNC20), con 28 casos. En 2023, se observó un aumento muy marcado de ENI por el serotipo 3, convirtiéndose en la principal causa de ENI en población pediátrica. Por otro lado, el serotipo 8 aumentó también de forma muy marcada, incrementando a 42 casos en 2023 en población pediátrica de todas las edades, incluyendo los mayores de 5 años (fig. 2C y D).

Evolución de la enfermedad neumocócica invasiva en la población adulta

En el año 2009, previo a la introducción de la VNC13 en el mercado privado, se caracterizaron en el LRN del CNM un total de 2.366 casos

de ENI en la población adulta, de los cuales el 51,85% ocurrieron en adultos jóvenes de 18 a 64 años y un 48,14% en mayores de 65 años. En este período, el 66,99% de los casos reportados fueron debidos a serotipos exclusivos de la VNC13. Desde 2010 hasta 2016, cuando se introdujo la VNC13 en el calendario nacional de vacunación pediátrico, se observó una disminución de casos de ENI en adultos jóvenes de 18–64 años y en adultos ≥ 65 años lo que confirma un importante efecto de inmunidad indirecta, gracias a la vacunación pediátrica. Durante el período 2016–2019 (período tardío de la VNC13 y previo a la pandemia de COVID-19), se observó un incremento de casos de ENI en adultos, principalmente por serotipos no VNC13 incluidos en la VNC20, como el serotipo 8. La pandemia de COVID-19 interrumpió la transmisión, lo que provocó una reducción en la circulación de neumococo entre 2020 y 2021. No obstante, en 2022, la incidencia comenzó a recuperarse y, ya en 2023, se lograron alcanzar cifras prepandémicas (fig. 3). En el período tardío tras el uso de VNC13 en la población pediátrica (período 2016–2019), los casos por serotipo 3 se mantuvieron estables, con cierta tendencia ascendente (fig. 3C y D).

En relación con la evolución de los serotipos no incluidos en la vacuna VNC13, y más concretamente en los años posteriores a la COVID-19, se observó un incremento generalizado por serotipos no VNC13 y que estaban incluidos en las vacunas de más espectro, como son la VNC15 y la VNC20. Se analizó la evolución de 3 de los serotipos que tradicionalmente han sido los más prevalentes en adultos: el 3, el 8 y el 22F (fig. 3C y D). El aumento de casos por serotipo 8 fue muy marcado a partir del año 2014, convirtiéndose en la principal causa de ENI en adultos jóvenes y la segunda causa de ENI en los adultos de mayor edad en los últimos años. El serotipo 22F también se sitúa como un serotipo muy frecuente en la población adulta de ambos grupos de edad analizados (fig. 3C y D).

Evolución de la resistencia a antimicrobianos

En este estudio también se ha caracterizado la evolución de aislados de ENI con sensibilidad reducida a la penicilina (fig. 4A) y a la eritromicina (fig. 4B). Tras la introducción de las vacunas VNC7 y

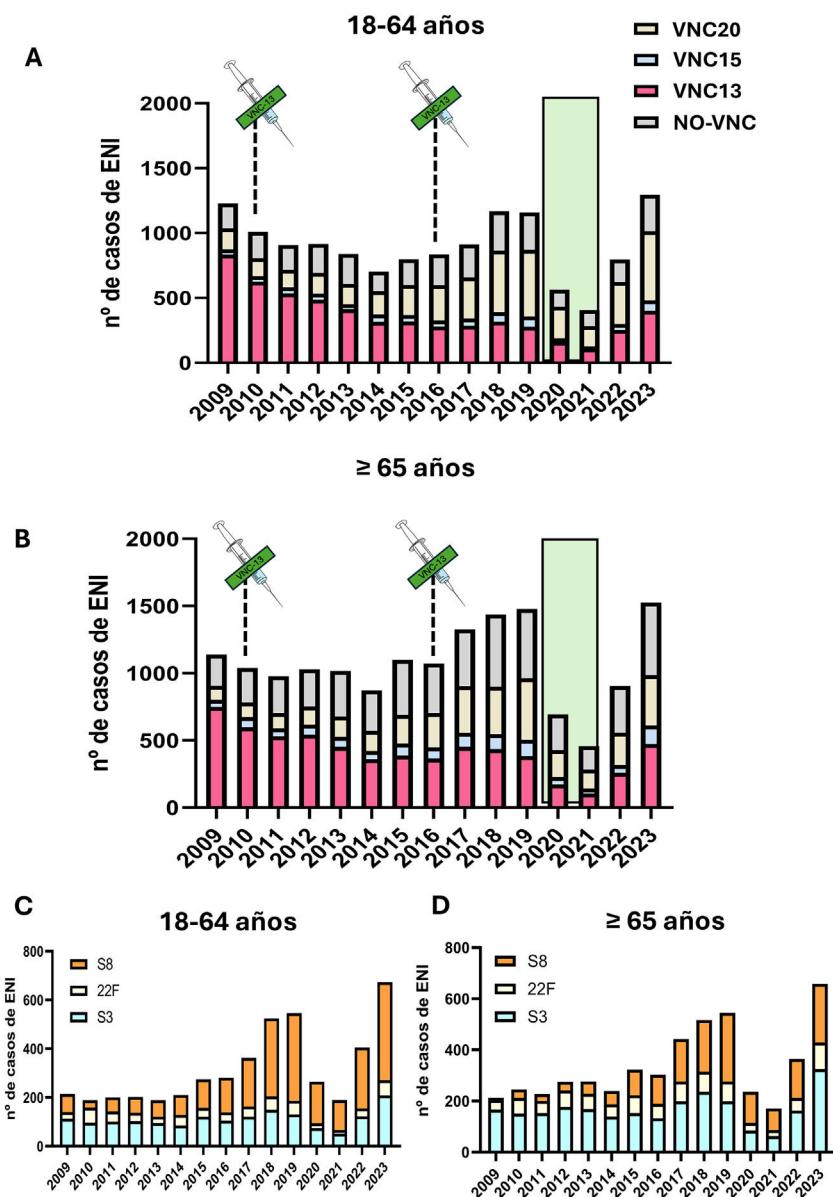


Figura 3. A) Evolución epidemiológica en función de los serotipos vacunales en adultos jóvenes (18–64 años) y B) de 65 años a más. Los datos son representados como número de casos de ENI en cada año. También se muestran los años de introducción de la VNC13 en el mercado privado (2010) y en el calendario nacional de vacunación (2016). C) Evolución de los serotipos 3, 8 y 22F en adultos jóvenes de 18–64 años y D) en el grupo de edad de mayores de 65 años.

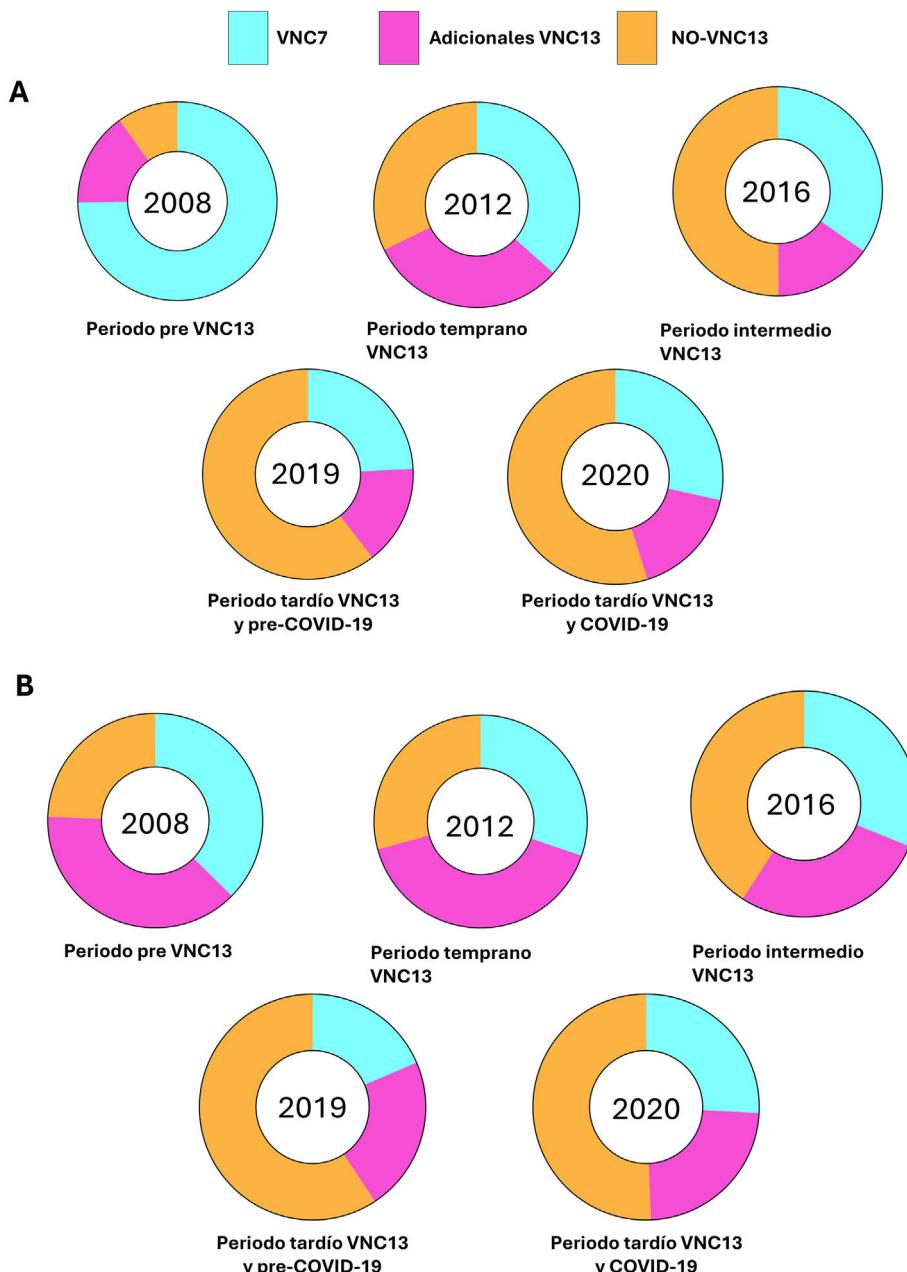


Figura 4. A) Evolución de los serotipos de neumococo con susceptibilidad reducida a la penicilina y B) a la eritromicina durante el periodo 2008–2020. Se representan la proporción de casos por serotipos más frecuentes cubiertos por la vacuna VNC7 (azul), los serotipos adicionales que incluye la VNC13 (rosa) y los que no están incluidos en la VNC13 (naranja).

VNC13 se observó una disminución de la incidencia de los serotipos vacunales con sensibilidad reducida a ambos antibióticos (fig. 4). Además, en los últimos años, se observa que más de la mitad de los casos de ENI resistentes a la penicilina estaban producidos por serotipos no incluidos en la vacuna VNC13. Entre los serotipos VNC7, también incluidos en la VNC13, el serotipo 14, seguido del serotipo 19F, representaban la mayor proporción de casos de ENI asociada a resistencia, pero debido al uso generalizado de la VNC13 en España, el número de casos por ambos serotipos disminuyó (fig. 5). También cabe destacar el serotipo 19A, el cual presentaba una alta prevalencia en los períodos tempranos de la VNC13, ya que el número de casos por este serotipo aumentó globalmente tras el uso de la VNC7. Sin embargo, en los períodos intermedios y tardíos de la VNC13 se observa una disminución de casos por serotipo 19A con sensibilidad reducida a la penicilina y la eritromicina. Es importante destacar el aumento de casos de ENI por aislados con sensibilidad reducida a la penicilina y la eritromicina de los serotipos 11A y 24F, que han ido aumentando en

los últimos años, siendo el serotipo 11A la principal causa de resistencia a β-lactámicos y el serotipo 24F de resistencia a macrólidos (fig. 5).

Discusión

La vigilancia epidemiológica de la ENI es clave para evaluar la evolución de la distribución de los serotipos y la efectividad de los programas de vacunación. Además, permite detectar serotipos emergentes no incluidos en las vacunas actuales, lo que puede guiar el desarrollo de futuras formulaciones. Los resultados mostrados confirman que la VNC13 fue altamente efectiva en el período prepandémico para reducir la ENI en los niños. Sin embargo, se produjo un reemplazo de serotipos, especialmente por el 24F y el 8, que no están cubiertos por la VNC13⁹. El serotipo 24F fue la principal causa de ENI infantil hasta 2021, cayendo al segundo lugar en 2022 y 2023, detrás del serotipo 3. Su alta prevalencia en la población pediátrica es preocupante, ya que no está cubierto por las vacunas disponibles para

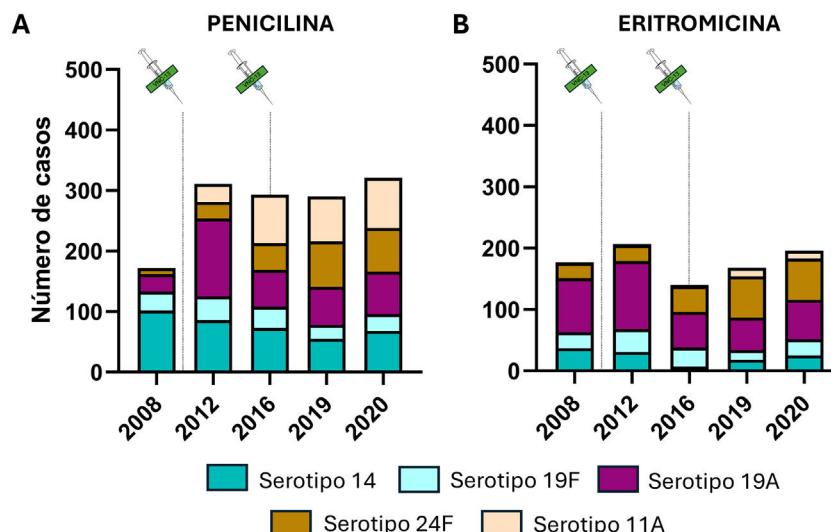


Figura 5. A) Evolución de los serotipos más prevalentes de neumococo con susceptibilidad reducida a penicilina y B) a eritromicina durante el periodo 2008–2020. Los datos son representados como número de casos en cada año. También se muestran los años de introducción de la VNC13 en el mercado privado (2010) y en el calendario nacional de vacunación (2016).

niños y está asociado con multirresistencia antibiótica y un alto tropismo por producir meningitis^{7,11}. En 2022 y 2023, se observó un aumento notable del serotipo 3 en niños, a pesar de estar incluido en la VNC13 desde 2016. Esto sugiere que la protección conferida por la VNC13 contra el serotipo 3 es más débil y su inmunogenicidad podría ser de corta duración¹⁵. La prevención de la ENI requiere una estrategia multifactorial que mantenga el uso prolongado de las vacunas para generar inmunidad colectiva. Es esencial lograr altas tasas de vacunación, especialmente en adultos. Recientemente, se han incorporado al calendario de vacunación pediátrico nuevas vacunas como la VNC15, con mayor inmunogenicidad frente al serotipo 3, y la VNC20, con mayor número de serotipos que causan enfermedad, lo que ayudará a reducir el impacto del potencial reemplazo de serotipos causantes de ENI, al prevenir serotipos que sí que están incluidos en estas vacunas de mayor espectro e inmunogenicidad.

La evolución epidemiológica de los distintos serotipos que afectan a los adultos está estrechamente relacionada con la incorporación de nuevas vacunas en el calendario de vacunación. Aunque estas vacunas se administran principalmente a la población pediátrica, su impacto también se refleja en la protección de los adultos, a través de la inmunidad de grupo¹⁶. La VNC13, administrada principalmente a la población pediátrica, permitió mediante protección indirecta reducir el número de casos de ENI por serotipos vacunales en la población adulta tras los primeros años de su administración¹⁷. Sin embargo, no se ha conseguido disminuir de forma clara la carga de enfermedad por serotipo 3 en el adulto¹⁸. Debido a esto, se ha notificado en los últimos años, y sobre todo tras la COVID-19, un incremento de casos por serotipo 3, para el que la inmunización indirecta no sería suficiente^{9,17–20}. Otro de los serotipos que más ha aumentado en los adultos es el serotipo 4, que también está cubierto por la vacuna VNC13. Este aumento se ha observado mayoritariamente en adultos jóvenes, aunque también se está observando en adultos mayores de 65 años^{9,19}. Estos casos se han notificado, además, en otros países asociados a determinados colectivos vulnerables (personas sin hogar, historial de consumo de drogas) o, incluso, como brotes en colectivos profesionales concretos^{21,22}. En el caso del adulto, además de la reciente introducción de vacunas con mayor valencia VNC15 y VNC20 en España, se ha aprobado por las agencias regulatorias (FDA y EMA) la vacuna VNC21, que está dirigida a la población adulta y, que según estimaciones recientes en función de la epidemiología del año 2023 para la población de mayores de 65 años, podría prevenir hasta el 80% de los casos de ENI notificados en España⁹.

La pandemia de COVID-19 interrumpió la transmisión de neumococo, provocando una reducción drástica en el número total de casos de ENI durante 2020 y 2021. Una vez finalizadas las restricciones y medidas no farmacológicas, se observó una recuperación de la incidencia a partir de 2022, superando los casos prepandémicos a partir de 2023, algo que se ha observado a nivel global^{13,23}. Este incremento no es exclusivo de este patógeno respiratorio, ya que podría estar asociado en gran medida a la «deuda inmunitaria» generada durante estos años, por la falta de exposición a diversos agentes infecciosos²⁴.

Antes de la introducción de las VNC, los serotipos más comunes en la ENI eran altamente resistentes a múltiples antibióticos, incluidas las penicilinas, macrólidos y cefalosporinas. Las VNC han reducido drásticamente la prevalencia de estos serotipos al inducir inmunidad en la población vacunada, disminuyendo la transmisión y la presión selectiva sobre las cepas resistentes. De acuerdo con nuestros resultados, la VNC7 fue capaz de controlar serotipos como el 14 o el 19F asociados a resistencia. De igual manera, la VNC13 amplió la cobertura, incluyendo el serotipo 19A, altamente resistente, lo que contribuyó a su disminución. Con menos infecciones neumocócicas gracias a la vacunación, se ha reducido la necesidad de tratamientos con antibióticos. Esto disminuye la presión selectiva que favorece la evolución de cepas resistentes. Algunos estudios han demostrado que tras la introducción de VNC, hubo una caída significativa en la prescripción de antibióticos, especialmente en niños menores de 5 años, quienes son los principales portadores y transmisores del neumococo²⁵. El fenómeno de reemplazo de serotipos también preocupa en las resistencias, ya que serotipos asociados a susceptibilidad disminuida a penicilinas y macrólidos no incluidos en la vacuna han aumentado su prevalencia. Serotipos como el 11A y el 24F han emergido como problemáticos en los últimos años de nuestro estudio, presentando resistencia a penicilina y macrólidos. En concreto el serotipo 11A presenta un clon específico, el cual es el más prevalente, ya que tiene la capacidad de formar *biofilm* y evadir el sistema inmune de manera muy eficiente^{26,27}. Por otro lado, el serotipo 24F es alarmante, puesto que presenta resistencia a la penicilina y la eritromicina, también es buen formador de *biofilm* y no está incluido en ninguna de las actuales vacunas. A pesar de este reemplazo, el beneficio general de las vacunas sigue siendo positivo, ya que la mayoría de los serotipos emergentes no han alcanzado los niveles de resistencia de los serotipos eliminados por la vacunación¹⁷. El uso generalizado de vacunas con mayor espectro de serotipos que, además, potencialmente protejan frente al estado de colonización²⁸ y que incluyan serotipos

resistentes, podría ayudar a frenar la propagación de nuevas cepas resistentes y evitar también la transmisión de genes de resistencia entre aislados de neumococo cuando conviven de forma asintomática, colonizando la nasofaringe humana¹¹.

Financiación

Los autores declaran que la presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Contribuciones

Covadonga Pérez-García, Mirella Llamosí, Inés Pareja-Cerbán, Julio Sempere, Mirian Domenech y Jose Yuste escribieron y revisaron la primera versión del manuscrito. Todos los autores revisaron y escribieron la segunda versión del manuscrito.

Conflictos de intereses

Jose Yuste ha participado como ponente en simposios organizados por MSD y Pfizer, ha recibido financiación como investigador principal en proyectos financiados por MSD, Pfizer y Meiji Pharma Spain, y ha participado en asesorías organizadas por MSD, Pfizer y GSK. Julio Sempere ha participado en asesorías organizadas por MSD. Mirian Domenech ha participado en eventos organizados por MSD. El resto de los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Agradecimientos

Este trabajo fue financiado por el Ministerio de Ciencia e Innovación (MICINN) [proyecto PID2020-119298RB-I00] y financiación interna aportada por el ISCIII dentro del programa de vigilancia epidemiológica de la ENI.

Bibliografía

1. Wahl B, O'Brien KL, Greenbaum A, et al. Burden of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b disease in children in the era of conjugate vaccines: global, regional, and national estimates for 2000–15. *Lancet Glob Health*. 2018;e744–e757. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30247-X](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30247-X).
2. GBD 2016 lower respiratory infections collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:1191–1210. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30310-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30310-4).
3. Kamthunzi P. Impact of PCV13 vaccination in Blantyre, Malawi. *Lancet Glob Health*. 2021;9:e893–e894. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(21\)00258-8](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(21)00258-8).
4. Sader HS, Mendes RE, Le J, Denys G, Flamm RK, Jones RN. Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* from North America, Europe, Latin America, and the Asia-Pacific Region: results from 20 years of the SENTRY antimicrobial surveillance program (1997–2016). *Open Forum Infect Dis*. 2019;6:S14–S23. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofy263>.
5. Lewnard JA, Givon-Lavi N, Dagan R. Effectiveness of pneumococcal conjugate vaccines against community-acquired alveolar pneumonia attributable to vaccine-serotype *Streptococcus pneumoniae* among children. *Clin Infect Dis*. 2021;73:e1423–e1433. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1860>.
6. Isaacman DJ, McIntosh ED, Reinert RR. Burden of invasive pneumococcal disease and serotype distribution among *Streptococcus pneumoniae* isolates in young children in Europe: impact of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and considerations for future conjugate vaccines. *Int J Infect Dis*. 2010;14:e197–e209. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2009.05.010>.
7. Fenoll A, Granizo JJ, Giménez MJ, Yuste J, Aguilar L. Secular trends (1990–2013) in serotypes and associated non-susceptibility of *S. pneumoniae* isolates causing invasive disease in the pre-/post-era of pneumococcal conjugate vaccines in Spanish regions without universal pediatric pneumococcal vaccination. *Vaccine*. 2015;33:5691–5699. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.08.009>.
8. Kobayashi M, Farrar JL, Gierke R, et al. ACIP pneumococcal vaccines work group; CDC contributors. Use of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine among U.S. children: updated recommendations of the advisory committee on immunization practices – United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71:1174–1181. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7137a3>.
9. Pérez-García C, Sempere J, de Miguel S, et al. Surveillance of invasive pneumococcal disease in Spain exploring the impact of the COVID-19 pandemic (2019–2023). *J Inf Secur*. 2024;89:106204. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2024.106204>.
10. de Miguel S, Domenech M, González-Camacho F, 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. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1483>.
11. Sempere J, Llamosí M, López Ruiz B, et al. Effect of pneumococcal conjugate vaccines and SARS-CoV-2 on antimicrobial resistance and the emergence of *Streptococcus pneumoniae* serotypes with reduced susceptibility in Spain, 2004–2020: a national surveillance study. *Lancet Microbe*. 2022;3:e744–e752. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(22\)00127-6](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(22)00127-6).
12. Tóthpál A, Laub K, Kardos S, et al. Epidemiological analysis of pneumococcal serotype 19A in healthy children following PCV7 vaccination. *Epidemiol Infect*. 2016;144:1563–1573. <https://doi.org/10.1017/S0950268815002757>.
13. Shaw D, Abad R, Amin-Chowdhury Z, et al. Trends in invasive bacterial diseases during the first 2 years of the COVID-19 pandemic: analyses of prospective surveillance data from 30 countries and territories in the IRIS consortium. *Lancet Digit Health*. 2023;5:e582–e593. [https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(23\)00108-5](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(23)00108-5).
14. Tavares DA, Handem S, Carvalho RJ, et al. Identification of *Streptococcus pneumoniae* by a real-time PCR assay targeting SP2020. *Sci Rep*. 2019;9:3285. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-39791-1>.
15. Azarian T, Mitchell PK, Georgieva M, et al. Global emergence and population dynamics of divergent serotype 3 CC180 pneumococci. *PLoS Pathog*. 2018;14:e1007438. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007438>.
16. Ahmed SS, Pondo T, Xing W, et al. Early Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine use on invasive pneumococcal disease among adults with and without underlying medical conditions—United States. *Clin Infect Dis*. 2020;70:2484–2492. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz739>.
17. de Miguel S, Pérez-Abeledo M, Ramos B, et al. Evolution of antimicrobial susceptibility to penicillin in invasive strains of *Streptococcus pneumoniae* during 2007–2021 in Madrid, Spain. *Antibiotics (Basel)*. 2023;12:289. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12020289>.
18. Ladhani SN, Collins S, Djennad A, et al. Rapid increase in non-vaccine serotypes causing invasive pneumococcal disease in England and Wales, 2000–17: a prospective national observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:441–451. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30052-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30052-5).
19. Bertran M, D'Aeth JC, Abdulla F, et al. Invasive pneumococcal disease 3 years after introduction of a reduced 1 + 1 infant 13-valent pneumococcal conjugate vaccine immunization schedule in England: a prospective national observational surveillance study. *Lancet Infect Dis*. 2024;24:546–556. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(23\)00706-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00706-5).
20. Calvo-Silveria S, González-Díaz A, Grau I, et al. Evolution of invasive pneumococcal disease by serotype 3 in adults: a Spanish three-decade retrospective study. *Lancet Reg Health Eur*. 2024;41:100913. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2024.100913>.
21. Beall B, Walker H, Tran T, et al. Upsurge of conjugate vaccine serotype 4 invasive pneumococcal disease clusters among adults experiencing homelessness in California, Colorado, and New Mexico. *J Infect Dis*. 2021;223:1241–1249. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa501>.

22. Gladstone RA, Siira L, Brynildsrud OB, et al. Global pneumococcal sequencing consortium. International links between *Streptococcus pneumoniae* vaccine serotype 4 sequence type (ST) 801 in Northern European shipyard outbreaks of invasive pneumococcal disease. *Vaccine*. 2022;40:1054–1060. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.10.046>.
23. Perniciaro S, van der Linden M, Weinberger DM. Reemergence of invasive pneumococcal disease in Germany during the spring and summer of 2021. *Clin Infect Dis*. 2022;75:1149–1153. <https://doi.org/10.1093/cid/ciac100>.
24. Cohen R, Ashman M, Taha MK, et al. Pediatric infectious disease group (GPIP) position paper on the immune debt of the COVID-19 pandemic in childhood, how can we fill the immunity gap? *Infect Dis Now*. 2021; 51:418–423. <https://doi.org/10.1016/j.idnow.2021.05.004>.
25. Alós JI. Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global [Antibiotic resistance: a global crisis]. *Enferm Infect Microbiol Clin*. 2015;33: 692–699. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2014.10.004>.
26. Baek JY, Kim SH, Kang CI, et al. Prevalence of antimicrobial resistant *Streptococcus pneumoniae* serotype 11A isolates in Korea, during 2004–2013, due to the increase of multidrug-resistant clone, CC166. *Infect Genet Evol*. 2016;38:122–125. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2015.12.018>.
27. Aguinagalde L, Corsini B, Domenech A, et al. Emergence of amoxicillin-resistant variants of Spain9V-ST156 pneumococci expressing serotype 11A correlates with their ability to evade the host immune response. *PLoS One*. 2015;10:e0137565. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137565>.
28. Sempere J, Yuste J, Domenech M. PCV13 vaccine prevents pneumococcal biofilms without affecting *Staphylococcus aureus* population within the polymicrobial biofilm. *Front Immunol*. 2024;15:1495932. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1495932>.