

Gloria Zaragoza Vargas¹
Juana Cacho Calvo¹
Rodrigo Martínez-Arce²
David Molina Arana¹
Belén Ramos Blázquez²
Marta Pérez Abeledo² 
Juan Carlos Sanz Moreno^{2,3} 

Evolución de los serotipos causantes de enfermedad neumocócica invasiva aislados durante 2008-2022 en un Hospital Público Madrileño de nivel dos, en relación con su inclusión en diferentes vacunas conjugadas

¹Servicio de Microbiología. Hospital Universitario de Getafe (Getafe, Madrid).

²Unidad de Microbiología Clínica. Laboratorio Regional de Salud Pública de la Comunidad de Madrid. Dirección General de Salud Pública de la Comunidad de Madrid

³CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid.

Article history

Received: 4 April 2023; Revision Requested: 18 May 2023; Revision Received: 8 June 2023;

Accepted: 26 May 2023; Published: 24 October 2023

RESUMEN

Introducción. El uso de vacunas conjugadas frente a *Streptococcus pneumoniae* ocasiona cambios en la epidemiología de la Enfermedad Neumocócica Invasiva (ENI). El objetivo de este estudio fue analizar la evolución de los serotipos de *S. pneumoniae* aislados en el Hospital Universitario de Getafe entre 2008 y 2022.

Material y métodos. Se estudiaron 313 cepas de *S. pneumoniae*. El serotipado se realizó mediante el test de aglutinación por látex (Pneumotest-latex) y la reacción de Quellung. Además, se determinó la concentración mínima inhibitoria (CMI) frente a penicilina, eritromicina y levofloxacino por el método de gradiente de concentración (E-test) según los criterios de corte EUCAST.

Resultados. Los serotipos más frecuentes en todo el periodo de estudio fueron 8, 3, 19A, 1, 11A y 22F correspondiendo con el 46,6 % de los aislados. Durante los años 2008-2012, los serotipos 3, 1, 19A, 7F, 6C y 11A supusieron en conjunto el 53,6% de los aislamientos. Entre 2013 y 2017 los serotipos 3, 8, 12F, 19A, 22F y 19F representaron el 51% de los aislados. Entre 2018-2022 los serotipos 8, 3, 11A, 15A, 4 y 6C incluyeron al 55,5% de los casos. En total, 5 cepas (1,6%) se mostraron resistentes a penicilina, 64 (20,4%) resistentes a eritromicina y 11 (3,5%) resistentes a levofloxacino. Los niveles de CMI₅₀ y CMI₉₀ frente a los tres antibióticos se mantuvieron estables a lo largo del tiempo.

Conclusiones. El uso de vacunas conjugadas condicionó un descenso de los serotipos cubiertos junto con un aumento de los no vacunales. Los patrones de sensibilidad a eritromicina y levofloxacino se mantuvieron relativamente estables. La re-

sistencia a penicilina fue muy baja, no encontrándose este tipo de cepas resistentes en el último periodo de estudio.

Palabras clave: *Streptococcus pneumoniae*, serotipos, vacunas, sensibilidad antibiótica

Evolution of the serotypes causing invasive pneumococcal disease along 2008–2022 in a Level 2 Public Hospital of the Madrid Region, in relation to their inclusion in different conjugate vaccines

ABSTRACT

Introduction. The use of conjugate vaccines against *Streptococcus pneumoniae* originates changes in the invasive pneumococcal disease (IPD). The aim of this study was to investigate the evolution of *S. pneumoniae* serotypes isolated in the Hospital Universitario de Getafe between 2008 and 2022.

Material and Methods. 313 of *S. pneumoniae* strains were studied. Serotyping was carried out by latex agglutination (Pneumotest-latex) and the Quellung reaction. In addition, the minimal inhibitory concentration (MIC) was determined against penicillin, erythromycin and levofloxacin by the concentration gradient method (E-test) according the EUCAST breakpoints.

Results. The most frequent serotypes throughout the study period were 8, 3, 19A, 1, 11A and 22F corresponding to 46.6% of the isolates. Along 2008–2012 the serotypes 3, 1, 19A, 7F, 6C and 11A represented altogether 53.6% of the isolates. Between 2013 and 2017 the serotypes 3, 8, 12F, 19A, 22F and 19F grouped 51% of the isolates. During 2018–2022 the serotypes 8, 3, 11A, 15A, 4 and 6C included the 55.5% of the cases. In total 5 strains (1.6%) were penicillin resistant, 64 (20.4%) erythromycin resistant and 11 (3.5%) levofloxacin resistant. The MIC₅₀ and MIC₉₀ levels maintained stables along the time.

Correspondence:
Gloria Zaragoza Vargas
Servicio de Microbiología. Hospital Universitario de Getafe (Getafe, Madrid).
E-mail: gloria.zaragoza@salud.madrid.org

Conclusion. The conjugate vaccines use with different serotype coverage conditioned a decrease of the vaccine-included and an increase of non-covered. Despite these changes, the global antimicrobial susceptibility patterns to erythromycin and levofloxacin maintained relatively stables. The resistance a penicillin was low, not finding this type of resistant strains in the last study period.

Keywords: *Streptococcus pneumoniae*, serotypes, vaccines, antimicrobial susceptibility

INTRODUCCIÓN

Streptococcus pneumoniae ocasiona un amplio espectro de infecciones. Las de mayor importancia son las incluidas en la denominada Enfermedad Neumocócica Invasiva (ENI) que viene definida por el aislamiento de la bacteria en muestras clínicas habitualmente estériles. La ENI, es una enfermedad de declaración obligatoria (EDO) en la Comunidad de Madrid desde el año 2007 [1]. Actualmente, la inmunización con vacunas conjugadas representa la mejor forma para su prevención. En el año 2006 fue incluida en la Comunidad de Madrid, la vacuna neumocócica conjugada 7-valente (VNC7) frente a los serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F, con una pauta de dosis tres más uno (2, 4, 6 y 18 meses de edad). Posteriormente, en años siguientes, se desarrollaron dos vacunas neumocócicas conjugadas para su uso en niños. La 10-valente (VNC10), que añade los serotipos 1, 5 y 7F y la 13-valente (VNC13), que cubre adicionalmente los serotipos 3, 6A y 19A. En la Comunidad de Madrid se empleó en el calendario de vacunación infantil la VNC7 hasta junio de 2010, cuando fue sustituida por la VNC13, con una pauta dos más uno (dosis a los 2, 4 y 15 meses de edad). No obstante, en julio de 2012, esta vacuna fue retirada del calendario de vacunación infantil permaneciendo únicamente en grupos de riesgo, aunque su administración no financiada, siguió siendo recomendada por los pediatras durante este tiempo con una pauta tres más uno (dosis a los 2, 4, 6 y 15 meses). Finalmente, en el año 2015, se aprobó un nuevo programa de vacunación infantil, incluyendo de nuevo, la VNC13 con una pauta dos más uno (dosis a los 2,4 y 12 meses) [1,2]. La VNC13 reemplazó en enero de 2018 a la vacuna neumocócica polisacáridica 23-valente (VNP23) para su uso en adultos con patología crónica de base y de alto riesgo con cualquier edad [3]. Existe otra nueva vacuna conjugada 15-valente (VNC15), que adicionalmente incluye los serotipos 22F y 33F y se ha mostrado tolerable, inmunógena y segura [4,5]. Esta vacuna ya ha sido también aprobada para su uso en niños [6].

La nueva vacuna 20-valente (VNC20), que añade a todos los serotipos de la VNC15 los serotipos 8, 10A, 11A, 12F y 15B también ha sido aprobada en 2022 para su uso en adultos de más de 18 años [7,8] y en abril de 2023, esta vacuna se introdujo en la Comunidad de Madrid en el esquema de vacunación frente a neumococo para la población adulta [9].

Recientemente se ha desarrollado otra nueva vacuna conjugada 21-valente para adultos (VNC21), que incorpora otros serotipos diferentes, al tiempo que excluye algunos de los se-

rotipos cubiertos por VNC previas (3, 6A/C, 7F, 19A, 22F, 33F, 8, 10A, 11A, 12F, 9N, 15A, 15B/C, 16F, 17F, 20, 23A, 23B, 24F, 31 y 35B) [10,11]. Finalmente, se han publicado resultados en un estudio en adultos fase 1-2 de otra vacuna 24-valente (VNC24) que utiliza una tecnología diferente a las otras VNC y que incluye los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F y 33F [12].

El objetivo de este estudio fue analizar la evolución de los serotipos de *S. pneumoniae* en función de su perfil de inclusión en diferentes vacunas conjugadas (ya utilizadas en el pasado [VNC7], presentes [VNC10 y VNC13], nuevas [VNC15 y VNC20] y en preparación para el futuro [VNC21 y VNC24]) así como los patrones fenotípicos de susceptibilidad antimicrobiana asociados, aislados en el Hospital Universitario de Getafe (HUG) durante 2008-2022.

MÉTODOS

Se estudiaron 313 cepas de *S. pneumoniae* causantes de ENI aisladas en el HUG (650 camas; cobertura para 230.000 habitantes) desde enero de 2008 a diciembre de 2022 en muestras normalmente estériles (sangre, líquido cefalorraquídeo, líquido ascítico, líquido articular, líquido pleural, absceso de endometrio y líquido ótico obtenido por timpanocentesis). Los resultados fueron analizados en periodos de cinco años (2008-2012; 2013-2017 y 2018-2022) y de manera global, correspondiendo a los 15 años. Todas estas cepas fueron enviadas al Laboratorio Regional de Salud Pública de la Comunidad de Madrid (LRSP-CM), en el contexto del sistema de Vigilancia de ENI como enfermedad de declaración obligatoria (EDO). La identificación del serotipo se llevó a cabo mediante el test de aglutinación por látex (Pneumotest-latex) y la reacción de Quellung usando antisueros comerciales (Statens Serum Institut; Dinamarca). Se estudió la sensibilidad a penicilina, eritromicina y levofloxacino, determinando la concentración mínima inhibitoria (CMI) mediante un método de difusión en gradiente de concentración (E-test) en agar Müller Hinton suplementado con un 5% de sangre de oveja (bioMérieux España, S.A). De acuerdo a los puntos de corte EUCAST para penicilina, las cepas fueron categorizadas como sensibles (CMI < 0,06 mg/L), sensibles cuando se incrementa la exposición (CMI > 0,06 mg/L - 2 mg/L) y resistentes (CMI > 2 mg/L). En el caso de eritromicina, según criterios EUCAST, aquellas cepas con CMI < 0,25 mg/L y CMI > 0,5 mg/L fueron categorizadas como sensibles o resistentes respectivamente. En cuanto al antibiótico levofloxacino, según criterios EUCAST, aquellas cepas con CMI < 0,001 mg/L, CMI 0,001 mg/L - 2 mg/L y CMI > 2 mg/L fueron clasificadas como sensibles a dosis estándar, sensibles cuando se incrementa la dosis de exposición y resistentes, respectivamente. Se calcularon los valores de concentración que inhiben el crecimiento de > 50% y > 90% de los aislados (CMI₅₀ y CMI₉₀) para los antibióticos estudiados. Para la comparación de variables cualitativas se empleó la prueba exacta de Fisher, considerando significativos los valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Ciento veinticinco de las 313 cepas estudiadas fueron aisladas en el periodo 2008-2012, 100 en el periodo 2013-2017 y 88 en el periodo 2018-2022. La evolución del porcentaje de serotipos de *S. pneumoniae* aislados durante 2008-2022 se muestra en la Figura 1.

Los niveles de cobertura de serotipos por las diferentes vacunas conjugadas consideradas en este trabajo se exponen en la Figura 2. Los 6 serotipos más frecuentes a lo largo de todo el estudio fueron: 8, 3, 19A, 1, 11A y 22F que representan respectivamente 42, 41, 20, 18, 13 y 12 del total de cepas analizadas. La frecuencia de serotipos incluidos en las vacunas VNC7, VNC10, VNC13, VNC15, VNC20 y VNC24 disminuyeron significativamente en el periodo 2013-2017 respecto al periodo inicial 2008-2012, pasando de ser respectivamente para cada una de ellas del 13,6% al 5,0%, del 36,0% al 8,0%, del 59,2% al 30,0%, del 63,2% al 36,0%, del 76,8% al 63,0% y del 76,8% al 63,6%. En el caso concreto de la VNC15 la disminución del segundo periodo (2013-2017) al tercero (2018-2022) también resultó significativa, con un descenso del 36,0% al 20,4%. Contrariamente, la proporción de serotipos cubiertos por la VNC21 se incrementó de forma significativa desde 2008-2012 a 2013-2017, con un aumento del 64,0% al 77,0%.

A lo largo de cada periodo, más del 50% de todas las cepas se correspondieron únicamente con 6 serotipos, encontrándose el resto en baja proporción. La Tabla 1 muestra la distribución de los 6 serotipos más frecuentes en cada periodo y de forma global, en relación con su cobertura por diferentes vacunas conjugadas. Durante los años 2008-2012 los seroti-

pos 3, 1, 19A, 7F, 6C y 11A supusieron en conjunto el 53,6% de los aislamientos. Entre 2013 y 2017 los serotipos 3, 8, 12F, 19A, 22F y 19F representaron el 51% de las cepas. Finalmente, a lo largo de 2018-2022 los serotipos 8, 3, 11A, 15A, 4 y 6C incluyeron al 55,5% de los casos. En este último periodo, los serotipos 8 y 11A (cubiertos por la nueva VNC20, pero no por vacunas conjugadas previas) supusieron conjuntamente el 34 % de los aislamientos. Es este mismo quinquenio los serotipos adicionales 15A y 6C, incluidos en la VNC21 en desarrollo, pero no en otras vacunas conjugadas de menor cobertura, representaron de manera combinada el 8% de las cepas. El cambio de frecuencia desde el primer al segundo periodo del serotipo 1 y del 7F resultó significativo, con una caída del 12% al 3% y del 8,8% a 0% en cada caso. El serotipo 12F, pese a no estar cubierto por las vacunas conjugadas empleadas hasta el momento, disminuyó significativamente del 7% en 2013-2017 al 0% en 2018-2022. Por el contrario, el serotipo 8 se incrementó significativamente desde el 2013-2017 pasando de un 11% a un 29,5% en 2018-2022.

En conjunto, 237 cepas (75,7%) se mostraron sensibles a penicilina, 71 (22,7%) sensibles cuando se incrementa la exposición y 5 resistentes (1,6%). Los valores de CMI₅₀ y CMI₉₀ de penicilina durante los 15 años de la serie fueron 0,023 mg/L y 0,75 mg/L respectivamente. En el caso de eritromicina 248 cepas resultaron sensibles (79,2%), 1 cepa sensible cuando se incrementa la exposición (0,3%) y 64 cepas resistentes (20,4%) con niveles de CMI₅₀ y CMI₉₀ de 0,125 mg/L y >256 mg/L respectivamente. Finalmente, ningún aislamiento presentó sensibilidad a dosis estándar de levofloxacino, 302 mostraron sensibilidad a dosis incrementada (96,5%) y 11 (3,5%) fueron resistentes. La CMI₅₀ y CMI₉₀ para este antibiótico fue de 1 mg/

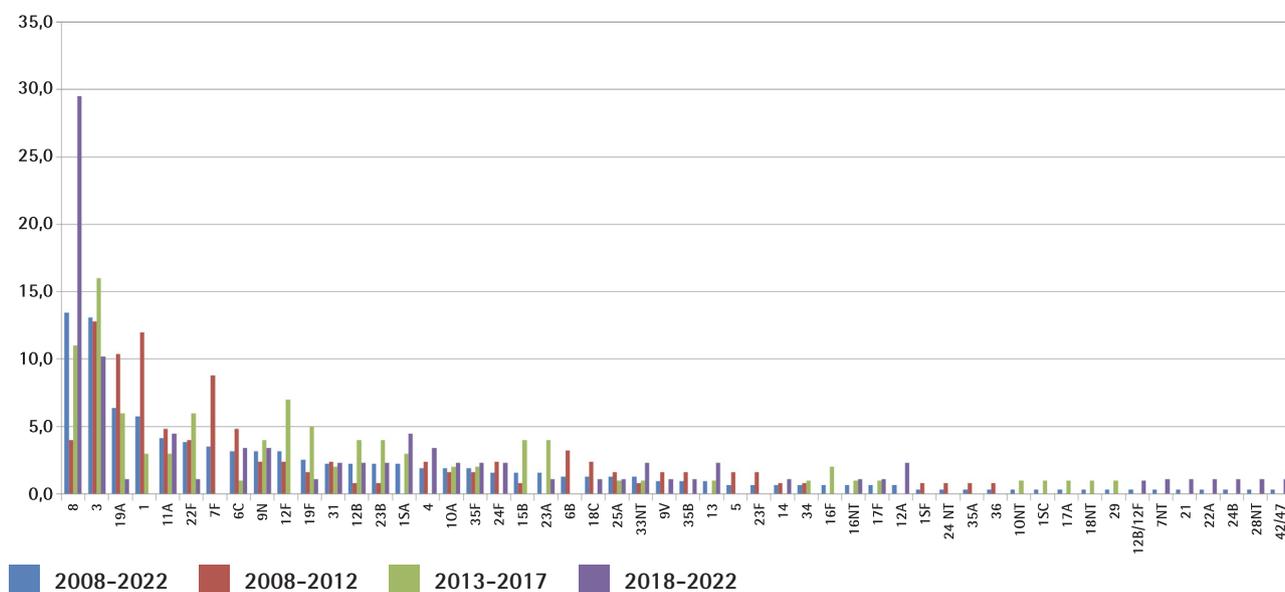


Figura 1 Evolución de los serotipos (%) de *S. pneumoniae* aislados en el HUG durante 2008-2022

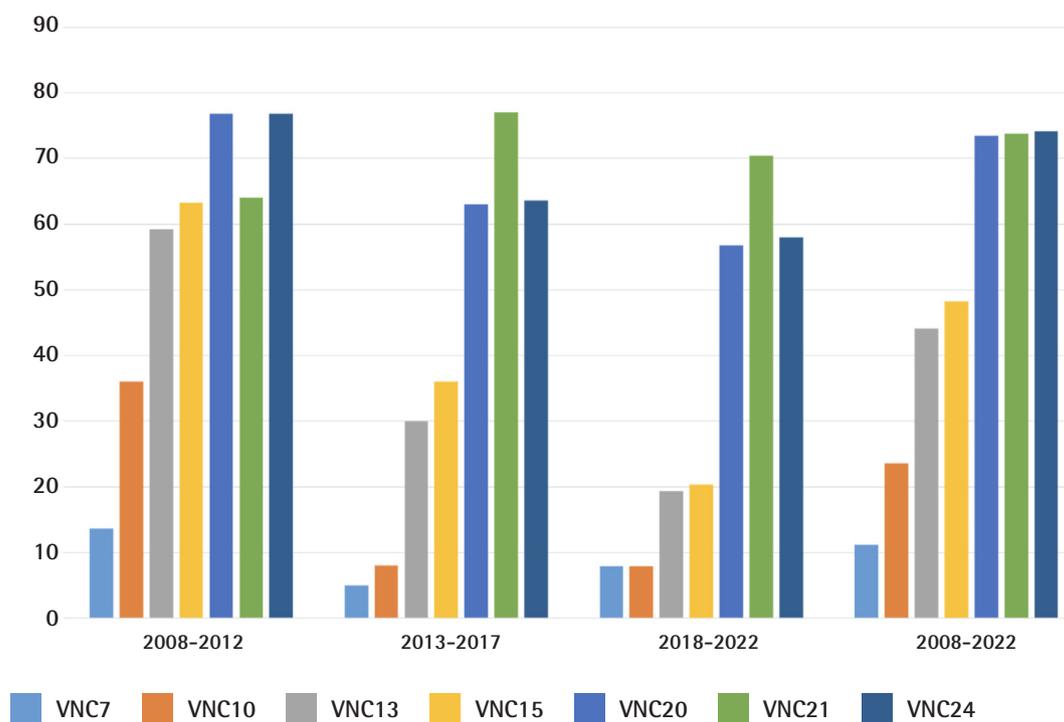


Figura 2 Cobertura potencial de las diferentes VNC (pasadas, presentes y futuras) según los periodos de estudio.

L y 2 mg/L respectivamente. En la Tabla 2 se resumen los resultados de sensibilidad a penicilina, eritromicina y levofloxacino en función del periodo de aislamiento.

DISCUSIÓN

La introducción de vacunas conjugadas ha tenido un gran impacto en la epidemiología de la ENI y sus perfiles de sensibilidad antibiótica asociada [13,14, 15]. El descenso de la frecuencia de los serotipos vacunales ha sido acompañado de un aumento de los casos producidos por otros serotipos no incluidos en las vacunas conjugadas. Así, al comparar los dos primeros periodos de estudio, como consecuencia de la inclusión en el año 2010, de VNC13 en lugar de VNC7 en el calendario vacunal, se observó un descenso en la frecuencia de los nuevos serotipos cubiertos. El serotipo 1, principal causante de ENI en el primer periodo, descendió de forma significativa y muy acusada. Otros serotipos de la VNC13 también disminuyeron como el 19A y especialmente, el 7F, no aislándose ningún caso de este último serotipo a partir del primer periodo. No obstante, estos cambios se acompañaron de un aumento de otros serotipos no incluidos en VNC13 como son el serotipo 8 que alcanzó en el último periodo casi el 30% de los aislamientos. El aumento significativo de los serotipos cubiertos por la vacuna en desarrollo VNC21 puede reflejar un efecto de reemplazo por serotipos no cubiertos hasta el momento por este tipo de vacunas. El cambio en el calendario

de vacunación del adulto en el año 2018 dado por la sustitución de la VNC23 por la VNC13, refuerza en el tercer periodo de estudio, los resultados ya obtenidos previamente por la inmunización infantil con esta vacuna. Sin embargo, pese al empleo de la VNC13 tanto en la población infantil como adulta, el serotipo 3 continúa siendo frecuente (no ha experimentado cambios significativos entre periodos, oscilando del 16% en 2013-2017 al 10,2 % en 2018-2022). El papel de VNC15 frente al serotipo 3 está en debate, se ha informado que esta vacuna induce una mayor capacidad fagocítica e inmunógena que la VNC13 [16]. Como se mencionó previamente, esta nueva vacuna está aceptada para su uso pediátrico.

En el momento presente, se consideran dos opciones de vacunación del adulto con las nuevas VNC15 y VNC20. La pauta única con VNC20 o la pauta secuencial con VNC15 seguida de la VNP23 [17]. La primera de estas pautas es la que se ha incorporado al calendario de vacunación del adulto en la Comunidad de Madrid. Un dato a destacar es el notable incremento de la ENI asociada al serotipo 8 (aumento significativo del segundo al tercer periodo). Este serotipo no cubierto por la VNC13, ni por la VNC15, empezó a ser un serotipo emergente en España y en el resto de Europa en años anteriores, llegando a constituir en la actualidad el principal serotipo responsable de ENI en el HUG [13]. Junto con el serotipo 8, se observó en el último periodo de estudio un menor incremento del serotipo 11A (no alcanzó significación esta-

Tabla 1		Datos de los 6 serotipos más frecuentes por periodo									
2008-2022			2008-2012			2013-2017			2018-2022		
Serotipos	Inclusión en Vacunas conjugadas	N (%)	Serotipos	Inclusión en Vacunas conjugadas	N (%)	Serotipos	Inclusión en Vacunas conjugadas	N (%)	Serotipos	Inclusión en Vacunas conjugadas	N (%)
8	VNC20, VNC21, VNC24	42 (13,4%)	3	VNC13, VNC15, VNC20, VNC21, VNC24	16 (12,8%)	3	VNC13, VNC15, VNC20, VNC21, VNC24	16 (16%)	8	VNC20, VNC21, VNC24	26 (29,5%)
3	VNC13, VNC15, VNC20, VNC21, VNC24	41 (13,1%)	1	VNC10, VNC13, VNC15, VNC20, VNC24	15 (12%)	8	VNC20, VNC21, VNC24	11 (11%)	3	VNC13, VNC15, VNC20, VNC21, VNC24	9 (10,2%)
19A	VNC13, VNC15, VNC20, VNC21, VNC24	20 (6,4%)	19A	VNC13, VNC15, VNC20, VNC21, VNC24	13 (10,4%)	12F	VNC20, VNC21, VNC24	7 (7%)	11A	VNC20, VNC21, VNC24	4 (4,5%)
1	VNC10, VNC13, VNC15, VNC20, VNC24	18 (5,8%)	7F	VNC10, VNC13, VNC15, VNC20, VNC21, VNC24	11 (8,8%)	19A	VNC13, VNC15, VNC20, VNC24	6 (6%)	15A	VNC21	4 (4,5%)
11A	VNC20, VNC21, VNC24	13 (4,2%)	6C	VNC21	6 (4,8%)	22F	VNC15, VNC21	6 (6%)	4	VNC10, VNC13, VNC15, VNC20, VNC24	3 (3,4%)
22F	VNC15, VNC21	12 (3,8%)	11A	VNC20, VNC21, VNC24	6 (4,8%)	19F	VNC7, VNC10, VNC13, VNC15, VNC20, VNC21, VNC24	5 (5%)	6C	VNC21	3 (3,4%)

*En cada uno de los tres quinquenios se indican los 6 serotipos que supusieron más del 50% de todos los serotipos identificados, según su cobertura por diferentes vacunas conjugadas. Para el total del estudio los 6 serotipos más frecuentes representaron en conjunto el 46,7% de los aislamientos.

dística), tampoco cubierto por las vacunas hasta ahora disponibles (ni por la VNC15), pero sí por la VNC20. Otros serotipos también de interés son el 15A y el 6C (ambos incluidos en la nueva VNC21, pero no en otras vacunas conjugadas). No obstante, el posible papel que desempeñen en el futuro las nuevas vacunas en desarrollo está por aún por definir. La VNC21, si bien incorpora nuevos serotipos no considerados en otras vacunas conjugadas, excluye al mismo tiempo algunos de los serotipos cubiertos por VNC previas. Este hecho quizá pudiera suponer un riesgo potencial de reaparición de serotipos ya en descenso (1, 4, 5, 6B, 9V, 19F, 23F). No obstante, estos aspectos deberán ser, en su caso, evaluados en el futuro. Entre los nuevos serotipos cubiertos por la VNC24; 2, 17F, y 20B son por el momento poco frecuentes. Sólo el 9N es relativamente relevante en la Comunidad de Madrid [18].

Por último, en relación a los patrones fenotípicos de susceptibilidad antimicrobiana, cabe destacar una disminución de resistencia a penicilina en el último periodo (CMI90 cuatro veces menor en este tercer periodo con respecto al primero), posiblemente como resultado del uso de la VNC13, que como se ha indicado presenta cobertura frente al serotipo 19A, uno de los serotipos asociados en años previos a mayor tasa de resistencia a penicilina [19]. No obstante, en este último periodo (2018-2022), como ya se ha comentado también comienza a observarse un aumento del serotipo 11A. Este serotipo está ac-

tualmente asociado con resistencia a penicilina [15, 20].

Una limitación de este estudio radica en que el periodo total de tiempo se dividió en quinquenios para intentar agrupar un número relativamente amplio de cepas para su comparación. Sin embargo, los años 2018-2019 se corresponden a la fase tardía post-VNC13 mientras que, en los años 2020, 2021 y 2022 el número de casos de ENI pudo verse claramente influido y alterado como resultado de efectos asociados con la pandemia (medidas de contención, sobrecarga sanitaria asistencial, infra-diagnóstico y sub-notificación). Este hecho pudo suponer un efecto artefacto en los resultados observados. Como conclusión, nuestro estudio muestra una reducción importante en la frecuencia de la ENI ocasionada por serotipos incluidos en VNC13 en nuestro entorno asistencial. Sin embargo, están emergiendo serotipos no cubiertos por esta vacuna, lo que señala el interés que puedan representar otras nuevas vacunas conjugadas en los próximos años y que pueden condicionar en el futuro de manera indirecta la evolución de los patrones de sensibilidad o resistencia.

FINANCIACIÓN

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este estudio.

Tabla 2		Resultados de sensibilidad a penicilina, eritromicina y levofloxacino.		
		2008-2012	2013-2017	2018-2022
Penicilina	Sensibles	89 (71,2%)	77 (77%)	71 (80,7%)
	Sensibles cuando se incrementa la exposición	35 (28%)	19 (19%)	17 (19,3%)
	Resistentes	1 (0,8%)	4 (4%)	0 (0%)
	CMI ₅₀ (mg/L)	0,023	0,023	0,023
	CMI ₉₀ (mg/L)	1	0,38	0,25
Eritromicina	Sensibles	95 (76%)	85 (85%)	68 (77,2%)
	Sensibles cuando se incrementa la exposición	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,1%)
	Resistentes	30 (24%)	15 (15%)	19 (21,6 %)
	CMI ₅₀ (mg/L)	0,125	0,125	0,125
	CMI ₉₀ (mg/L)	>256	>256	>256
Levofloxacino	Sensibles a dosis estándar	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	Sensibles cuando se incrementa la exposición	119 (95,2%)	97 (97%)	86 (97,7%)
	Resistentes	6 (4,8%)	3 (3%)	2 (2,3%)
	CMI ₅₀ (mg/L)	1	1,5	1,5
	CMI ₉₀ (mg/L)	1,5	2	2

CONFLICTO DE INTERESES

Juan Carlos Sanz ha asistido a reuniones científicas, congresos y ponencias con financiación de Pfizer. El resto de autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Latasa Zamalloa P, Sanz Moreno JC, Ordoñas Gavín M, Barranco Ordoñez MD, Insúa Marisquerena E, Gil de Miguel Á, et al. Trends of invasive pneumococcal disease and its serotypes in the Autonomous Community of Madrid. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2018; 36:612-620. doi: 10.1016/j.eimc.2017.10.026.
- Musher DM, Anderson R, Feldman C. The remarkable history of pneumococcal vaccination: an ongoing challenge. *Pneumonia (Nathan)*. 2022; 14:5-5. doi: 10.1186/s41479-022-00097-y.
- Calendario de vacunación del adulto Comunidad de Madrid (2020). Disponible en: <http://www.madrid.org/bvirtual/BVCM050122.pdf>
- Platt HL, Cardona JF, Haranaka M, Schwartz HI, Narejos Perez S, Dowell A, 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; 3: 162-172. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.08.049.
- Simon JK, Staerke NB, Hemming-Harlo M, Layle S, Dagan R, Shekar T, et al. Lot-to-lot consistency, safety, tolerability, and immunogenicity of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, in healthy adults aged ≥50 years: A randomized phase 3 trial (PNEU-TRUE). *Vaccine*. 2022; 23: 1342-1351. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.12.067.
- European Medicines Agency. Vaxneuvance (pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine, 15-valent, adsorbed). An overview of Vaxneuvance and why it is authorised in the EU/EMA/804710/2022. EMEA/H/C/005477. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/vaxneuvance-epar-medicine-overview_en.pdf
- Shirley M. 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine: A Review of Its Use in Adults. *Drugs*. 2022; 82:989-999. doi: 10.1007/s40265-022-01733-z.
- European Medicines Agency Approves Pfizer's 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Against Invasive Pneumococcal Disease and Pneumonia in Adults Tuesday, February 15, 2022. Disponible en: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/european-medicines-agency-approves-pfizers-20-valent>.
- Calendario de Vacunación Para Toda La Vida 2023. Servicio de Prevención de la Enfermedad: Sudirección General de Prevención y Promoción de la Salud. Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad. Comunidad de Madrid. Disponible en: https://www.comunidad.madrid/sites/default/files/doc/sanidad/prev/doc_tecnico_calendario_de_vacunacion_para_toda_la_vida.pdf
- Merck Announces U.S. FDA has Granted Breakthrough Therapy Designation for V116, the Company's Investigational 21-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine, for the Prevention of Invasive Pneumococcal Disease and Pneumococcal Pneumonia in Adults 4/14/2022. Disponible en: https://s2.q4cdn.com/584635680/files/doc_news/Merck-Announces-U.S.-FDA-has-Granted-

Breakthrough-Therapy-Designation-for-V116-the-Companys-Investigational-21-Valent-Pneumococcal-Co-TKB9V.pdf

11. Merck Presents Positive Results from Phase 1/2 Study Evaluating V116, the Company's Investigational Pneumococcal Conjugate Vaccine for Adults 6/21/2022. Disponible en: https://s2.q4cdn.com/584635680/files/doc_news/Merck-Presents-Positive-Results-from-Phase-12-Study-Evaluating-V116-the-Companys-Investigational-Pneumococcal-Conjugate-Vaccine-for-A-D3BIN.pdf
12. Chichili GR, Smulders R, Santos V, Cywin B, Kovanda L, Van Sant C, et al. 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; 40:4190-4198. doi: 10.1016/j.vaccine.2022.05.079.
13. 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. doi: 10.1093/cid/ciaa1483.
14. Sempere J, González-Camacho F, Domenech M, Llamosí M, Del Río I, López-Ruiz B, et al. A national longitudinal study evaluating the activity of cefditoren and other antibiotics against non-susceptible *Streptococcus pneumoniae* strains during the period 2004-20 in Spain. *J Antimicrob Chemother*. 2022; 77:1045-1051. doi: 10.1093/jac/dkab482.
15. Sempere J, Llamosí M, López Ruiz B, Del Río I, Pérez-García C, Lago D, 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, 2004-20: a national surveillance study. *Lancet Microbe*. 2022; 3: e744-e752. doi: 10.1016/S2666-5247(22)00127-6.
16. Stacey HL, Rosen J, Peterson JT, Williams-Diaz A, Gakhar V, Sterling TM, et al. Safety and immunogenicity of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV-15) compared to PCV-13 in healthy older adults. *Hum Vaccin Immunother*. 2019; 15:530-539. doi: 10.1080/21645515.2018.1532249.
17. Kobayashi M, Farrar JL, Gierke R, Britton A, Childs L, Leidner AJ, 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: 10.15585/mmwr.mm7104a1.
18. Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid. Nº 5. Volumen 27. Septiembre-Octubre 2022. Disponible en: <https://gestion3.madrid.org/bvirtual/BVCM050769.pdf>.
19. Càmarà J, Grau I, González-Díaz A, Tubau F, Calatayud L, Cubero M, et al. A historical perspective of MDR invasive pneumococcal disease in Spanish adults. *J Antimicrob Chemother*. 2021 Jan 19; 76: 507-515. doi: 10.193/jac/dkaa465.
20. de Miguel S, Pérez Abeledo M, Ramos B, García L, Arce A, Martínez-Arce R, et al. Evolution of Antimicrobial Susceptibility to Penicillin in Invasive Strains of *Streptococcus pneumoniae* during 2007-2021 in Madrid, Spain. *Antibiotics* 2023; 12, 289. doi: 10.3390/antibiotics12020289.