Anales de Pediatría xxx (xxxx) 504376

analesdepediatría

www.analesdepediatria.org

ORIGINAL

# Cambios en los serotipos neumocócicos causantes de bacteriemia en los niños de 3 a 59 meses tras la financiación pública de la VNC13 en España

**María Garrido Rodríguez[a,f], Ana María Borrull Senra[b,f], Susanna Hernández-Bou[b,f], Ane Artetxe Barroso[c,f], Bernat Servitje Verdaguer[d,f], Ángela Hurtado Mingo[e,f] y José Antonio Alonso-Cadenas[a,f,*], en representación del Grupo de Trabajo de Bacteriemia del Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría (SEUP)**

[a] *Servicio de Urgencias Pediátricas, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España*
[b] *Servicio de Urgencias Pediátricas, Hospital Sant Joan de Déu Barcelona, Esplugues de Llobregat, Barcelona, España*
[c] *Servicio de Urgencias Pediátricas, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo, Vizcaya, España*
[d] *Unidad de Urgencias Pediátricas, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Parc Taulí, Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí (I3PT-CERCA), Sabadell, Barcelona, España*
[e] *Servicio de Urgencias Pediátricas, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España*
[f] *Fundación para la Investigación Biomédica, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España*

Recibido el 9 de junio de 2026; aceptado el 31 de julio de 2026

**PALABRAS CLAVE**
*S. pneumoniae*;
Serotipos;
Vacuna VNC13

**Resumen**
*Introducción:* Desde la implantación de la vacunación antineumocócica universal, la prevalencia de la infección bacteriana invasiva (IBI) ha descendido y su epidemiología ha cambiado. Nuestro objetivo fue describir los cambios en la distribución de los serotipos de *Streptococcus pneumoniae* causantes de bacteriemia tras la financiación de la vacuna antineumocócica conjugada 13-valente (VNC13) en España.
*Material y métodos:* Análisis secundario de un registro retrospectivo (2017-2022; periodo posfinanciación) multicéntrico realizado en 7 servicios de urgencias pediátricas en los pacientes previamente sanos de 3-59 meses de edad con hemocultivo positivo para *S. pneumoniae*. Se comparó con un registro similar realizado entre 2011 y 2016 (periodo prefinanciación).

* Autor para correspondencia.
*Correo electrónico:* jalonsoc@salud.madrid.org (J.A. Alonso-Cadenas).

https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2026.504376
1695-4033/© 2026 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Cómo citar este artículo: M. Garrido Rodríguez, A.M. Borrull Senra, S. Hernández-Bou et al., Cambios en los serotipos neumocócicos causantes de bacteriemia en los niños de 3 a 59 meses tras la financiación pública de la VNC13 en España, Anales de Pediatría, https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2026.504376

*Resultados:* *S. pneumoniae* continuó siendo el microorganismo más prevalente en ambos periodos (266 casos [38,8%] en el periodo prefinanciación vs. 102 [36,6%] en el periodo posfinanciación, p > 0,05). Antes de su financiación predominaban los serotipos vacunales 19A, 1 y 14 (25,9% del total), mientras que tras la financiación los serotipos más frecuentes fueron 10A, 24 y 8 (22,7% del total), todos ellos no incluidos en la VNC13. La proporción de bacteriemias causadas por serotipos vacunales se redujo un 68,5% (37,2 vs. 11,7%; p < 0,001). Aunque la frecuencia global de desenlaces negativos fue similar en ambos periodos, en el periodo posfinanciación se observó una menor proporción de IBI grave y no se registraron fallecimientos.
*Conclusiones:* Tras la financiación de la VNC13, se ha producido un descenso de los serotipos vacunales, con incremento de serotipos no incluidos en la vacuna. Los datos sugieren una reducción de la gravedad de la enfermedad.
© 2026 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

**KEYWORDS**
*S pneumoniae*;
Serotypes;
PCV13 vaccine

**Changes in pneumococcal serotype distribution among children aged 3 to 59 months with bacteremia following public funding of PCV13 in Spain**

**Abstract**
*Introduction:* Since the implementation of universal pneumococcal vaccination, the prevalence of invasive bacterial infection (IBI) has declined and its epidemiology has changed. Our objective was to describe changes in the distribution of *Streptococcus pneumoniae* serotypes causing bacteremia following public funding of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) in Spain.
*Materials and methods:* Secondary analysis of a multicenter retrospective registry (2017-2022; public-funding period) including previously healthy children aged 3 to 59 months with blood cultures positive for *S pneumoniae* who were managed in seven pediatric emergency departments. We compared these data to data from a similar registry implemented between 2011 and 2016 (pre-funding period).
*Results:* *Streptococcus pneumoniae* remained the most prevalent microorganism in both periods (266 cases [38.8%] in the pre-funding period vs 102 [36.6%] in the public-funding period; *P*>.05). Before the public funding of PVC13, vaccine serotypes 19A, 1, and 14 predominated (25.9% of cases), whereas after funding, the most frequent serotypes were 10A, 24, and 8 (22.7% of cases), none of which are included in the PCV13. The proportion of bacteremia caused by vaccine serotypes decreased by 68.5% (37.2 vs 11.7%; *P*<.001). Although the overall frequency of adverse outcomes was similar in both periods, a lower proportion of severe IBI was observed in the public-funding period, and no deaths were recorded.
*Conclusions:* Following the introduction of public funding for PCV13, vaccine serotypes have declined, with a concomitant increase in nonvaccine serotypes. The findings suggest a reduction in disease severity.
© 2026 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

## Introducción

En nuestro medio, *Streptococcus pneumoniae* es el principal responsable de las infecciones bacterianas invasivas (IBI), concretamente sepsis, meningitis e infección focal con bacteriemia, en niños previamente sanos de entre 3 y 59 meses de edad[1,2]. Desde la comercialización de la primera vacuna antineumocócica, la epidemiología de este microorganismo y el impacto de las diferentes vacunas han sido ampliamente estudiados observándose un descenso en la prevalencia de las IBI provocadas por esta bacteria, así como un cambio en los serotipos circulantes[3,4].

La primera vacuna antineumocócica comercializada fue la vacuna polisacárida 23-valente en 1983; este tipo de vacunas no genera una respuesta inmunitaria suficiente en menores de 2 años[5]. No fue hasta el año 2000 cuando apareció la primera vacuna antineumocócica conjugada, la vacuna 7-valente (VNC7), que incluía los siguientes serotipos: 4, 6 B, 9 V, 14, 18C, 19F y 23F, siendo la primera con capacidad de inducir una respuesta inmunitaria eficaz en menores de 2 años[5,6]. En 2009 se comercializó la vacuna 10-valente (VNC10) añadiendo los serotipos 1, 5 y 7 F y en 2010, la vacuna antineumocócica conjugada 13-valente (VNC13), incorporando además los serotipos 3, 6 A y 19A.

En España, esta última vacuna fue financiada por el sistema sanitario público e incluida en el calendario vacunal nacional en 2016[7].

En los últimos años se han desarrollado vacunas con mayor cobertura. La vacuna antineumocócica 15-valente (VNC15) y la vacuna antineumocócica 20-valente (VNC20), disponibles en España desde 2022 y 2024, respectivamente[7,8]. Desde 2024 son las recomendadas por la Asociación Española de Pediatría[9], y desde 2025 están incluidas en el calendario oficial del Ministerio de Sanidad[10].

Aunque la VNC13 ha sido sustituida por vacunas conjugadas de mayor valencia, sigue siendo fundamental conocer el impacto epidemiológico que su financiación universal e implementación ha tenido en la evolución reciente de las bacteriemias producidas por *S. pneumoniae* en nuestro país. Por ello, nuestro objetivo primario fue analizar la evolución de los serotipos de *S. pneumoniae* causantes de bacteriemia en niños febriles de entre 3 y 59 meses de edad que acuden a los servicios de urgencias pediátricos (SUP), comparando el periodo previo y posterior a la financiación pública de la VNC13 en España. Además, como objetivo secundario, se analizaron las características clínicas y epidemiológicas de estos pacientes.

## Material y métodos

Análisis secundario de un registro observacional, retrospectivo y multicéntrico realizado entre enero de 2017 y diciembre de 2022 (periodo posfinanciación) en 7 SUP de 4 comunidades autónomas: Madrid (Hospital Niño Jesús y Hospital Gregorio Marañón), País Vasco (Hospital de Cruces), Cataluña (Hospital Sant Joan de Déu, Hospital Parc Taulí y Hospital de Mataró) y Andalucía (Hospital Virgen del Rocío). Todos los hospitales eran de tercer nivel, excepto el Hospital de Mataró, que era de segundo nivel. Los hospitales participantes fueron reclutados a través del Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría (SEUP).

Los hemocultivos se procesaron inicialmente en los propios centros. La mayoría de las muestras fueron serotipificadas en el Instituto de Salud Carlos III (Instituto Nacional de Microbiología, Majadahonda, Madrid). La serotipificación se realizó mediante la reacción de Quellung, la técnica *Dot Blot* con antisueros específicos y/o la tipificación capsular por reacción en cadena de la polimerasa.

Se incluyeron los pacientes previamente sanos de entre 3 y 59 meses de edad con un hemocultivo, obtenido en el SUP durante el periodo de estudio, positivo para una bacteria patógena. Se excluyeron los pacientes portadores de dispositivos mecánicos (catéter venoso central, derivación ventrículo peritoneal o implante coclear), inmunodeprimidos (proceso linfoproliferativo, insuficiencia renal crónica, receptor de trasplante, drepanocitosis), aquellos sometidos a una intervención quirúrgica o procedimiento diagnóstico invasivo en los 10 días previos y los pacientes con un hemocultivo contaminado. Posteriormente se realizó un subanálisis con los pacientes que tenían un hemocultivo positivo para *S. pneumoniae*.

La epidemiología de los serotipos neumocócicos se comparó con la de un registro similar, realizado previamente por el mismo grupo de trabajo en 22 SUP entre enero de 2011 y diciembre de 2016 (periodo prefinanciación).

Se recogieron edad, sexo, antecedentes personales, estado vacunal, serotipo neumocócico aislado, diagnóstico final, destino y evolución clínica. En el periodo prefinanciación (2011-2016) el diagnóstico de sepsis se estableció según los criterios de Goldstein[11]. En el periodo posfinanciación (2017-2022), los pacientes diagnosticados de sepsis según estos criterios (2005) fueron reclasificados aplicando los criterios de Phoenix publicados en 2024[12].

El registro de los pacientes fue cumplimentado por el investigador principal de cada hospital mediante un formulario estandarizado. El estudio fue aprobado por el comité ético del hospital coordinador (R-0097/23) y por los comités éticos de cada hospital participante.

### Definiciones

Cobertura vacunal adecuada: recepción de 2 o más dosis de vacuna antineumocócica (VNC7, VNC10 o VNC13) durante el periodo prefinanciación, y VNC13 durante el periodo posfinanciación[13].

Fallo vacunal en el periodo posfinanciación: aparición de una IBI causada por un serotipo incluido en la VNC13 en un paciente que había recibido al menos 2 dosis de dicha vacuna[13].

Triángulo de evaluación pediátrica (TEP): herramienta utilizada para evaluar la impresión clínica inicial del niño[14].

Bacteriemia sin foco: aislamiento de una bacteria patógena en sangre en un niño febril con buen estado general, exploración física normal o con hallazgos leves, y sin foco infeccioso identificable.

Infección focal con bacteriemia asociada: infección localizada (por ejemplo, ósea, cutánea o pulmonar) con diseminación hematógena.

Meningitis: aislamiento o detección molecular de un patógeno bacteriano en líquido cefalorraquídeo (LCR) o aislamiento de una bacteria patógena en un hemocultivo con pleocitosis en el LCR.

Sepsis: clasificación según los criterios de Goldstein et al.[11] y Phoenix[12].

IBI grave: sepsis / *shock* séptico, meningitis o coexistencia de sepsis y meningitis.

Complicaciones: eventos clínicos nuevos durante el episodio de bacteriemia que requirieron una intensificación del tratamiento, ingreso en una unidad de cuidados intensivos, cirugía o la aparición de disfunción orgánica.

Secuelas: manifestaciones clínicas persistentes más de 30 días después del episodio de bacteriemia, atribuibles a la infección o a sus complicaciones (déficits neurológicos, daño orgánico, alteraciones funcionales o necesidad de tratamientos prolongados).

Desenlace negativo: presencia de IBI grave, complicaciones agudas, secuelas o fallecimiento.

### Análisis estadístico

La descripción de las variables cuantitativas se realizó mediante media y desviación estándar cuando seguían una distribución normal y mediante mediana e intervalo intercuartílico (RIC), cuando no lo seguían. La normalidad de

la distribución se evaluó mediante la prueba de Shapiro-Wilk. Las variables categóricas se describieron mediante frecuencias absolutas y relativas. Para la comparación entre grupos se empleó la prueba de Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher para variables cualitativas, y ANOVA de una vía o Kruskal-Wallis para variables cuantitativas, según correspondiera. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. Se aplicó un ajuste de Bonferroni para comparaciones múltiples. Los análisis estadísticos se realizaron con Stata® versión 17 (StataCorp LLC, College Station, Texas, EE. UU.).

## Resultados

En el periodo prefinanciación (2011-2016), los 22 centros participantes atendieron un total de 3.936.827 episodios en urgencias. De ellos, 686 pacientes cumplieron los criterios de inclusión y en 266 (0,0068%) se aisló *S. pneumoniae* en el hemocultivo. En el periodo posfinanciación (2017-2022), los 7 SUP participantes atendieron 2.190.833 episodios en urgencias. De ellos, 278 pacientes cumplieron los criterios de inclusión y en 102 (0,0047%) se aisló *S. pneumoniae* en el hemocultivo, que continuó siendo el microorganismo más frecuentemente aislado en ambos periodos. La frecuencia de hemocultivos positivos para *S. pneumoniae* en relación con el total de episodios atendidos en urgencias disminuyó del 0,0068 al 0,0047% (RR: 0,69; IC 95%: 0,55-0,87; $p = 0,001$).

La microbiología de los aislamientos en ambos periodos se resume en el Apéndice 1 del material adicional.

La tabla 1 muestra el número de episodios atendidos en urgencias, desglosados por centro y año, durante el periodo posfinanciación.

La cobertura vacunal completa aumentó significativamente en el periodo posfinanciación respecto al periodo prefinanciación (92,0 vs. 52,7%), un incremento relativo del 74,6% (IC 95%: 30,3-47,6; $p < 0,001$).

Los serotipos neumocócicos aislados en ambos periodos se muestran en la figura 1. En el periodo prefinanciación, se identificó el serotipo del 96,2% (245/266) de los aislamientos de *S. pneumoniae*; 99 de los 266 casos (37,2%) eran serotipos incluidos en la VNC13. En el periodo posfinanciación, se identificó el serotipo del 84,4% (86/102) de los aislamientos y 13 de los 102 casos (11,7%) correspondieron a serotipos vacunales. Esto supone una reducción relativa del 68,5% (37,2 vs. 11,7%; IC 95%: 16,0-35,0%; $p < 0,001$) en la proporción de bacteriemias causadas por serotipos incluidos en la VNC13.

Los 3 serotipos más frecuentemente aislados en el periodo prefinanciación fueron 19A (n = 25; 9,4%), 1 (n = 23; 8,6%) y 14 (n = 21; 7,9%). En contraste, en el periodo posfinanciación los serotipos predominantes fueron 10A (n = 9; 8,9%), 24 (n = 8; 7,9%) y 8 (n = 6; 5,9%).

En el periodo posfinanciación, 13 pacientes presentaron IBI causada por serotipos vacunales (serotipo 3 [n = 5], serotipo 14 [n = 3], serotipo 19A [n = 4] y serotipo 19F [n = 1]). De ellos, 7 habían recibido una pauta vacunal adecuada y, por tanto, se consideraron fallos vacunales (serotipo 3 [n = 2], serotipo 14 [n = 1], serotipo 19A [n = 3] y serotipo 19F [n = 1]). En otros 4 casos, el estado vacunal era desconocido y en los 2 restantes, el estado vacunal era incompleto.

Las características clínicas, el destino y los desenlaces se muestran en la tabla 2, mientras que las complicaciones agudas y las secuelas se detallan en la tabla 3.

Tuvieron complicaciones 34 (12,8%) pacientes en el periodo prefinanciación y 22 (28,4%) en el periodo posfinanciación; 13 (4,9%) niños desarrollaron secuelas en el periodo prefinanciación y 9 (8,8%) en el periodo posfinanciación. No se objetivaron diferencias significativas en la frecuencia global de desenlaces negativos, aunque en el periodo posfinanciación hubo menos IBI grave ($p = 0,055$), y ningún fallecimiento.

Tras la reclasificación de los pacientes diagnosticados de sepsis en el periodo posfinanciación —ya que no se dispone de los datos necesarios del periodo prefinanciación para realizar el mismo análisis—, únicamente 5 de 102 pacientes (4,9%) cumplían criterios de sepsis según los criterios de Phoenix[12], frente a 18 de 102 (17,6%) clasificados como sépticos según los criterios de Goldstein et al.[11], lo que supone una reducción relativa del 72,2% (IC 95%: 28,0-89,8%) en los casos clasificados como sepsis.

## Discusión

El principal hallazgo de este estudio es el cambio en el patrón de serotipos causantes de bacteriemia por *S. pneumoniae* tras la financiación de la VNC13 en España, compatible con un fenómeno de reemplazo ecológico[15,16].

A pesar de los avances en prevención y que su incidencia está disminuyendo, *S. pneumoniae* continúa siendo el principal microorganismo causante de bacteriemia en niños previamente sanos de entre 3 y 59 meses de edad. Este hallazgo mantiene vigente la relevancia del estado vacunal en la evaluación del niño febril, ya que sigue siendo un factor clave en la estratificación del riesgo y en la toma de decisiones diagnósticas en los SUP[17]. Aunque el impacto de la vacunación frente a *S. pneumoniae* ha sido notable, su efecto poblacional es menos contundente que el observado con otros patógenos encapsulados, como *Haemophilus influenzae*[18] o *Corynebacterium diphtheriae*[19], en los que la introducción de programas vacunales transformó radicalmente la epidemiología de la enfermedad.

En nuestro estudio observamos una reducción aproximada del 31% en la frecuencia de aislamiento de *S. pneumoniae* en hemocultivos, en relación con el total de episodios atendidos en urgencias tras la financiación de la VNC13. Este resultado debe interpretarse con cautela, ya que utiliza como denominador el número total de episodios atendidos en urgencias; no obstante, creemos que refleja un cambio relevante en la práctica clínica, con un menor número de bacteriemias neumocócicas atendidas en los SUP. Se objetivó un descenso aproximado del 70% en la carga de enfermedad atribuible a serotipos incluidos en la VNC13, hallazgo concordante con estudios previos de enfermedad invasiva neumocócica realizados en Andalucía (68,1%)[20], Cataluña (51-75%)[21], EE. UU. (84%-99%)[16,22] y Madrid (91%)[23]. Las diferencias observadas entre los distintos trabajos probablemente se deban a que los 3 últimos estudios abarcan periodos de seguimiento más prolongados. Nuestros hallazgos sugieren que la reducción de los serotipos vacunales podría haber contribuido especialmente al descenso de las formas clínicas más graves, ya que en el periodo posfi-

**Tabla 1** Episodios atendidos en los servicios de urgencias pediátricas, desglosados por hospital y año, y frecuencia anual de bacteriemias por *S. pneumoniae* durante el periodo posfinanciación

| | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Hospital Niño Jesús | 67.144 | 65.301 | 66.523 | 51.998 | 60.601 | 77.712 |
| Hospital Gregorio Marañón | 58.763 | 58.455 | 57.208 | 31.535 | 47.905 | 61.671 |
| Hospital de Cruces | 53.014 | 50.759 | 49.961 | 31.641 | 39.880 | 53.743 |
| Hospital Sant Joan de Dèu | 104.074 | 101.626 | 105.629 | 74.945 | 100.290 | 115.537 |
| Hospital Parc Taulí | 35.696 | 35.057 | 35.057 | 19.943 | 30.768 | 40.828 |
| Hospital de Mataró | 16.674 | 16.708 | 15.940 | 8.107 | 11.680 | 16.684 |
| Hospital Virgen del Rocío | 60.174 | 56.675 | 57.416 | 37.190 | 48.932 | 61.389 |
| Total de episodios atendidos en SUP, n | 395.539 | 384.581 | 387.734 | 255.359 | 340.056 | 427.564 |
| Bacteriemias por *S. pneumoniae*, n | 16 | 27 | 28 | 6 | 11 | 14 |
| Frecuencia total de bacteriemias por *S. pneumoniae*, % | 0,0040 | 0,0070 | 0,0072 | 0,0023 | 0,0032 | 0,0033 |

La frecuencia total se calculó como el número de bacteriemias por *S. pneumoniae* dividido por el número total de episodios atendidos en urgencias durante cada año.

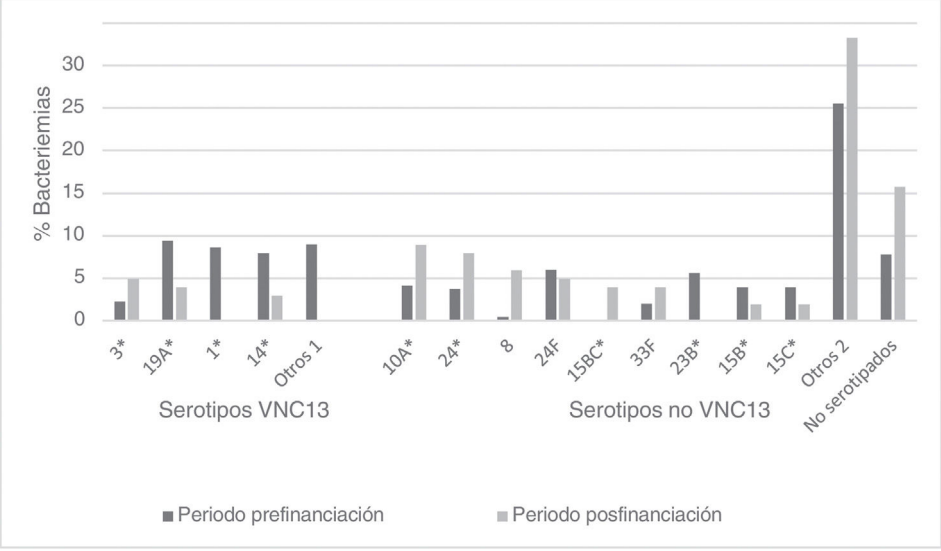


**Figura 1** Distribución de los serotipos del *Streptococcus pneumoniae* en los 2 periodos.
*VNC13:* vacuna neumocócica conjugada 13-valente. Los serotipos marcados con asterisco (*) están relacionados con infecciones bacterianas invasivas graves.
*Otros:* el resto de los serotipos se aislaron en porcentajes de escasa relevancia. Serotipos incluidos en el apartado Otros 1 prefinanciación: 6A*, 6B*, 7F*, 18C, 19F* y 23 F*. Serotipos incluidos en el apartado Otros 2 prefinanciación: 33A*, 33, 37, 35B,28/25F, 31*, 27, 25F, 25A, 24B, 24A*, 23A*, 22F*, 21, 20, 17F, 16F*, 16, 15F*, 15A*, 13, 12F, 11F, 11B, 9 N y 6 C.
Serotipos incluidos en el apartado Otros 2 posfinanciación: 12F*, 12FA, 15A*, 15AF, 16, 17F*, 19F, 20, 22F*, 22FA*, 23A, 24A, 28A, 33FA, 37, 35B*, 38, 35F*, 6 C y 9 N.
Cuando los serotipos no pueden identificarse claramente, como en el caso de los serotipos 15B y 15C, se representan como 15BC, esto ocurre también con los serotipos 15AF, 22FA, 33FA, 28/25F.

nanciación ninguna IBI grave estuvo causada por serotipos vacunales, mientras que en el periodo prefinanciación una proporción relevante de los casos graves sí correspondía a serotipos incluidos en la VNC13 (9 de los 33 serotipos).

Sin embargo, observamos una urgencia de serotipos no vacunales, predominando en nuestro medio los serotipos 10A, 24 y 8, lo que confirma el fenómeno de reemplazo ecológico descrito en otros estudios[19,20]. Este patrón coincide parcialmente con los descritos en otras cohortes nacionales e internacionales, en las que también han emergido con frecuencia serotipos como 24F[15,20,24,25], 10A[15,24–26], 3[20,24,25,27] y 15B/C[15,25].

Mención especial merece el serotipo 3, este serotipo se caracteriza porque la estructura distintiva y las propiedades electroquímicas de su polisacárido capsular impiden de forma significativa la opsonofagocitosis, un mecanismo antibacteriano primordial frente al neumococo[28–30].

Aunque está incluido en la VNC13, fue el serotipo vacunal más frecuentemente aislado (≈5%) en el periodo posfinanciación y el único serotipo vacunal que aumentó

**Tabla 2** Epidemiología, características clínicas, destino y desenlaces de los pacientes con bacteriemia por *Streptococcus pneumoniae*, antes y después de la financiación de la VNC13

| | Pacientes | | Valor dep |
|---|---|---|---|
| | Periodo prefinanciación VNC13 (n = 266) | Periodo posfinanciación VNC13 (n = 102) | |
| *Edad (meses), mediana (RIC)* | 19 (18-25) | 21 (16-25) | 0,79 |
| *Sexo (varones), n (%)* | 148 (55,6) | 49 (48,9) | 0,31 |
| *Estado vacunal completo, n (%)* | 127/241 (52,7) | 94 (92,2) | < 0,001 |
| *Diagnóstico final, n (%)* | | | 0,13 |
| Bacteriemia sin foco | 75 (28,2) | 33 (32,3) | |
| Infección focal con bacteriemia asociada | 105 (39,5) | 47 (46,1) | |
| IBI grave | 86 (32,3)[a] | 22 (21,6)[b] | |
| Meningitis | 39 (14,6) | 15 (14,7) | |
| Sepsis (*Goldstein et al.* 2005) | 58 (21,8) | 18 (17,6) | |
| *Destino, n (%)* | | | 0,61 |
| Alta a domicilio | 87 (32,7) | 28 (27,4) | |
| Ingreso en planta de hospitalización | 141 (53,0) | 59 (57,9) | |
| Ingreso en la UCIP | 38 (14,3) | 15 (14,7) | |
| *Desenlace negativo*[c]*, n (%)* | 102(38,3) | 31 (30,4) | 0,19 |
| IBI grave | 86 (32,3) | 22 (21,6) | 0,055 |
| Complicaciones agudas[d] | 34 (12,8) | 22 (21,6) | 0,04 |
| Secuelas | 13 (4,9) | 9 (8,8) | 0,15 |
| Fallecimiento | 5 (1,8) | - | 0,33 |

IBI: infección bacteriana invasiva; RIC: rango intercuartílico; UCIP: unidad de cuidados intensivos; VNC13: vacuna antineumocócica conjugada 13-valente.

[a] 11 pacientes fueron diagnosticados de sepsis y meningitis.

[b] 11 pacientes fueron diagnosticados de sepsis y meningitis.

[c] Número de pacientes totales que sufrieron un desenlace negativo; un mismo paciente puede sufrir varios desenlaces negativos.

[d] Número de pacientes que presentaron complicaciones agudas; el número de complicaciones totales está recogido en la tabla 2.

**Tabla 3** Desenlaces negativos (complicaciones agudas y secuelas) de los pacientes en el periodo prefinanciación y posfinanciación de la vacuna antineumocócica conjugada 13-valente

| | Desenlaces negativos | |
|---|---|---|
| | Periodo prefinanciación (n = 38)[a] | Periodo posfinanciación (n = 23)[a] |
| *Complicaciones agudas, n (%)*[b,c] | | |
| Neurológicas | 26 (55,3) | 7 (24,1) |
| Respiratorias | 10 (21,2) | 4 (13,8) |
| Cardiovasculares | 3 (6,4) | 10 (34,5) |
| Quirúrgicas | 3 (6,4) | 5 (17,3) |
| Nefro / urológicas | 2 (4,3) | 2 (6,9) |
| Hematológicas | 2 (4,3) | 1 (3,4) |
| Endocrino/ metabólicas | 1 (2,1) | — |
| Total | 47 | 29 |
| *Secuelas, n (%)*[b,c] | | |
| Neurológicas | 13 (81,3) | 5 (55,6) |
| Respiratorias | — | 3 (33,3) |
| Cardiovasculares | 1 (6,2) | — |
| Nefro / urológicas | 2 (12,5) | 1 (11,1) |
| Total | 16 | 9 |

Debido a que un mismo paciente puede presentar múltiples desenlaces negativos, la suma total de estos excede el número de pacientes.

[a] Número de pacientes que sufrieron complicaciones y/o secuelas.

[b] Periodo prefinanciación, 47 complicaciones en 34 pacientes y 16 secuelas en 13 pacientes.

[c] Periodo posfinanciación, 29 complicaciones en 22 pacientes y 9 secuelas en 9 pacientes.

proporcionalmente respecto al periodo prefinanciación, en consonancia con otros trabajos nacionales que han descrito su persistencia e incluso un aumento relativo tras la introducción de la vacuna[23,24,27]. Este serotipo se ha asociado a neumonía complicada, lo que aumenta su relevancia clínica[23,31]. Aunque la VNC13 muestra una protección adecuada frente al conjunto de serotipos vacunales[23,32,33], el serotipo 3 presenta un comportamiento inmunológico diferente: menor tasa de respondedores (93,9 vs. 99-100%), títulos de anticuerpos más bajos y ausencia de un claro efecto *booster* tras dosis sucesivas[32]. Estas diferencias inmunológicas podrían traducirse en una mayor repercusión clínica, con más fallos vacunales; de hecho, en nuestro estudio el serotipo 3 representó el 28,7% de todos los fallos vacunales detectados.

Desde el punto de vista preventivo, nuestros resultados sugieren que las vacunas conjugadas de mayor valencia (VNC15 y VNC20) podrían ofrecer una cobertura más adecuada frente a los serotipos actualmente circulantes en nuestro medio. La VNC15 habría cubierto el 9,7% de nuestra muestra posfinanciación y la VNC20 el 31,4%.

La VNC15 ha mostrado una respuesta inmune más robusta frente al serotipo 3 en comparación con la VNC13 y la VNC20[34–37], un hallazgo relevante dada la persistencia de este serotipo en la enfermedad invasiva pediátrica. Por su parte, la VNC20 incluye serotipos emergentes predominantes en nuestra cohorte, como 8, 10A y 15B, por lo que podría adaptarse mejor al patrón epidemiológico actual[38,39]. Aunque ambas vacunas han demostrado seguridad e inmunogenicidad adecuadas[35,39], algunos estudios han observado una menor inmunogenicidad frente a ciertos serotipos compartidos con vacunas previas[40], con posible repercusión sobre la protección frente a la colonización y los efectos indirectos de la vacunación[41].

Las características epidemiológicas de nuestra cohorte fueron similares en ambos periodos, con una distribución por edad comparable a la descrita en la literatura[2,25]. No obstante, destaca el marcado aumento de la cobertura vacunal tras la financiación de la vacuna neumocócica (52,7 vs. 92,0%), lo que supone un incremento relativo del 74,6% y refuerza el papel de la financiación pública como determinante clave en la aceptación vacunal.

En cuanto a la presentación clínica, las formas de enfermedad observadas fueron similares en ambos periodos, hallazgo concordante con estudios previos que muestran que, aunque desciende la incidencia de enfermedad neumocócica invasiva, las principales formas de presentación clínica permanecen relativamente estables[23,27]. Asimismo, aunque la frecuencia global de desenlaces negativos fue comparable entre ambos periodos, su distribución fue distinta, con una menor proporción de IBI grave y ausencia de fallecimientos en el periodo posfinanciación, lo que podría indicar una menor gravedad de las bacteriemias neumocócicas en el periodo posfinanciación. Además, durante el periodo posfinanciación, los centros experimentaron un descenso marcado de la actividad asistencial en 2020 y una recuperación posterior. Este contexto, con menor afluencia de casos leves y una mayor selección de los pacientes más complejos, podría haber contribuido a una proporción relativamente mayor de complicaciones, sin implicar un aumento real de la gravedad de la enfermedad. No obstante, la persistencia de complicaciones agudas y secuelas recuerda que la enfermedad neumocócica invasiva continúa asociando una morbimortalidad considerable. En nuestro estudio, la frecuencia de secuelas fue similar a la descrita en cohortes pediátricas españolas con enfermedad neumocócica invasiva[27], aunque inferior a la comunicada en otras series internacionales que incluían una mayor proporción de los pacientes con comorbilidades o factores de riesgo para enfermedad neumocócica invasiva[26].

En conjunto, nuestros hallazgos confirman el cambio epidemiológico producido tras la financiación de la VNC13, evidencian la necesidad de mantener una vigilancia microbiológica activa y respaldan la adaptación de las estrategias vacunales según la evolución de los serotipos circulantes, así como el impulso de programas de investigación para desarrollar nuevas vacunas serotipo / independientes, como aquellas basadas en proteínas (PspA), en células completas inactivas o vivas atenuadas, todas ellas en fases tempranas de desarrollo[42].

## Limitaciones

Nuestro estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, no existieron criterios estandarizados entre los distintos centros para la obtención de hemocultivos, lo que podría haber condicionado un sesgo de selección, excluyendo potencialmente los pacientes con bacteriemia y buen estado general en los que no se consideró necesaria la realización de una analítica sanguínea. En segundo lugar, su diseño retrospectivo implica limitaciones inherentes a la calidad y disponibilidad de los datos recogidos, pudiendo haberse producido errores de clasificación diagnóstica, especialmente en aquellos casos en los que el diagnóstico final se estableció a partir de la revisión de la historia clínica. En tercer lugar, se comparan 2 cohortes multicéntricas con diferente tamaño muestral y distinto número de centros participantes, lo que puede limitar la comparabilidad entre periodos y la extrapolación de los resultados al conjunto de la población pediátrica española. Además, el registro original fue diseñado para el estudio global de bacteriemias y no específicamente para bacteriemias por *S. pneumoniae*, por lo que no se recogieron variables microbiológicas potencialmente relevantes, como los perfiles de sensibilidad antibiótica o información más detallada sobre determinados serotipos. Asimismo, el periodo posfinanciación incluye años correspondientes a la pandemia de COVID-19 y la etapa pospandémica, etapas en las que se produjeron alteraciones sustanciales en la circulación de patógenos respiratorios, en la interacción entre microorganismos y en los patrones de utilización de los servicios sanitarios, lo que podría haber influido parcialmente en la epidemiología observada. Por otra parte, la frecuencia de bacteriemias por *S. pneumoniae* fue realizada en relación con las visitas totales en urgencias, por imposibilidad de recoger datos más exactos al tratarse de un registro retrospectivo, como se ha indicado previamente. Finalmente, nuestro análisis se centra exclusivamente en bacteriemias, por lo que otras formas de enfermedad neumocócica invasiva —como neumonías complicadas con cultivo pleural positivo y hemocultivo negativo— quedan fuera del análisis,

pudiendo infrarrepresentarse el impacto de determinados serotipos, especialmente aquellos más asociados a afectación pleuropulmonar, como el serotipo 3.

En nuestro medio se han llevado a cabo varios estudios epidemiológicos sobre las IBI por *S. pneumoniae* tanto en población adulta y pediátrica[43] como en población pediátrica exclusivamente[20,23,24], pero hasta donde conocemos, este trabajo es el primer estudio multicéntrico español específicamente centrado en la epidemiología de las bacteriemias por *S. pneumoniae* en niños previamente sanos menores de 5 años tras la financiación universal de la VNC13, aportando información relevante para la práctica clínica y para la planificación de futuras estrategias vacunales.

## Conclusiones

Tras la financiación de la VNC13 se ha producido un cambio significativo en la epidemiología de las bacteriemias por *S. pneumoniae* en niños previamente sanos menores de 5 años en España, con un marcado descenso de los serotipos vacunales y un aumento proporcional de serotipos no incluidos en la vacuna, compatible con un fenómeno de reemplazo ecológico.

Los serotipos emergentes identificados en nuestro estudio, especialmente 10A, 24 y 8, sugieren que las vacunas conjugadas de mayor valencia, particularmente la VNC20, podrían ofrecer una mejor cobertura frente al patrón actual de circulación de serotipos en nuestro medio, aunque será necesario confirmar este beneficio mediante más estudios.

## Financiación

Ninguna.

## Conflicto de intereses

Ninguno.

## Agradecimientos

Arístides Rivas García (Madrid), Iris Collazo Vallduriola (Mataró), Iker Gangoiti (Bizkaia), Roberto Velasco (Sabadell), Mercedes de la Torre Espí (Madrid), Laura Herrero (Gipuzkoa), M. Ángeles García (Madrid), Juana Barja (Madrid), Sara García (Las Palmas), Zulema Lobato (Barcelona), Berta Brussosa (Barcelona), Carla Pascual (Barcelona), Maria Landa (Bizkaia), Usune González (Bizkaia), Sofía Mesa (Madrid), Ramón Fernández-Álvarez (Asturias), Begoña Fernández (Asturias), Mariano Plana (Huesca), Carmen Pérez (Islas Baleares), Goizalde López (Gipuzkoa), José Rodríguez (Murcia), Clara García-Bermejo (Madrid), Francisca Aguilar (Córdoba), Esther Oliva (Barcelona), M. Nathalie Campo (Valladolid), Juncal Mena (Valladolid) y Claudia Coderch (Barcelona). Asimismo, queremos expresar nuestro agradecimiento a Nieves de Lucas, del SAMUR de Madrid, y a los miembros del Grupo de Estudio de Bacteriemias del Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría (SEUP).

## Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2026.504376.

## Bibliografía

1. Ferreira M, Santos M, Rodrigues J, Diogo C, Resende C, Baptista C, et al. Epidemiology of bacteremia in a pediatric population – A 10-year study. Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed). 2023;41:85–91.
2. Gomez B, Hernandez-Bou S, Garcia-Garcia JJ, Mintegi S. Bacteremia in previously healthy children in Emergency Departments: Clinical and microbiological characteristics and outcome. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2015;34:453–60.
3. Martin NG, Sadarangani M, Pollard AJ, Goldacre MJ. Hospital admission rates for meningitis and septicaemia caused by *Haemophilus influenzae Neisseria meningitidis*, and *Streptococcus pneumoniae* in children in England over five decades: A population-based observational study. Lancet Infect Dis. 2014;14:397–405.
4. Patel SM, Shaik-Dasthagirisaheb YB, Congdon M, Young RR, Patel MZ, Mazhani T, et al. Evolution of pneumococcal serotype epidemiology in Botswana following introduction of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. Melo-Cristino J, editor. PLoS One. 2022;17:e0262225.
5. Ospina-Henao S, Torres JP, Brea J, Ávila-Agüero ML. Vacunas conjugadas contra neumococo en pediatría, su impacto en la Salud Pública. Andes Pediatr. 2023;94:246–53.
6. Dirección General de Salud, Pública. Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid. Revisión de la estrategia de vacunación frente a neumococo en población menor de 18 años. Madrid: Consejería de Sanidad; 2024.
7. MSD. La Comisión Europea amplía la indicación de la vacuna conjugada antineumocócica 15-valente de MSD para incluir a lactantes niños y adolescentes. Madrid: MSD; 2022 [consultado 15 Abr 2026] Disponible en: https://www.msd.es/news/la-comision-europea-amplia-la-indicacion-de-la-vacuna-conjugada-antineumococica-15-valente-de-msd-para-incluir-a-lactantes-ninos-y-adolescentes/
8. Pfizer. La Comisión Europea aprueba la indicación de la vacuna conjugada 20-valente (VNC20) de Pfizer para ayudar a proteger a lactantes y niños frente a la enfermedad neumocócica. Madrid: Pfizer [consultado 15 Abr 2026] Disponible en: https://www.pfizer.es/noticias/noticias-2024/la-comisi%C3%B3n-europea-aprueba-la-indicaci%C3%B3n-pedi%C3%A1trica-de-la-vacuna-conjugada-20-valente-vnc-20-de-pfizer-para-ayudar-a-proteger-a-los-lactantes-y-ni%C3%B1os-frente-a-la-enfermedad-neumoc%C3%B3cica
9. Comité Asesor de Vacunas e Inmunizaciones (CAV-AEP). Calendarios de inmunización en España. En: Manual de inmunizaciones de la AEP. Madrid: Asociación Española de Pediatría; 2024 [consultado 5 May 2026] Disponible en: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://vacunasaep.org/sites/vacunasaep.org/files/cav-aep_calendario-2024_final_01-02_0.pdf
10. Ministerio de Sanidad. En: Calendario recomendado año 2025. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2024 [consultado 5 May 2026] Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/calendario/calendario/Calendario_Todalavida_2025.htm
11. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics*. Pediatr Crit Care Med. 2005;6:2–8.

12. Sanchez-Pinto LN, Bennett TD, DeWitt PE, Russell S, Rebull MN, Martin B. Development and Validation of the Phoenix Criteria for Pediatric Sepsis and Septic Shock. JAMA. 2024;331:675–86.
13. Comité Asesor de Vacunas e Inmunizaciones (CAV-AEP). Neumococo. En: Manual de inmunizaciones de la AEP. Asociación Española de Pediatría: Madrid; 2025 [consultado 5 May 2026] Disponible en: https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-31
14. Dieckmann RA, Brownstein D, Gausche-Hill M. The Pediatric Assessment Triangle: A Novel Approach for the Rapid Evaluation of Children. Pediatr Emerg Care. 2010:26.
15. Latasa Zamalloa P, Sanz Moreno JC, Ordobás Gavín M, Barranco Ordoñez MD, Insúa Marisquerena E, Gil de Miguel Á, et al. Evolución de la enfermedad neumocócica invasora y sus serotipos en la Comunidad de Madrid. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2018;36:612–20.
16. Baxter R, Aukes L, Pelton SI, Yee A, Klein NP, Gruber WC, et al. Impact of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine on Invasive Pneumococcal Disease After Introduction Into Routine Pediatric Use. J Pediatric Infect Dis Soc. 2021;10:141–50.
17. Mintegi Raso S, Gómez Cortés B, Velasco Zúñiga R. Lactante febril. En: Sociedad Española de Urgencias de Pediatría (SEUP), editor. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en urgencias de pediatría. Madrid: SEUP; 2024. p. 7–9.
18. Four E, Nutr PE, Nutr PE, Timchalk M, Nutr E, Antibiotic-lock BM, et al. Rapid disappearance of *Haemophilus influenzae*. Lancet. 1992;340:592–4.
19. Truelove SA, Keegan LT, Moss WJ, Chaisson LH, Macher E, Azman AS, et al. Clinical and Epidemiological Aspects of Diphtheria: A Systematic Review and Pooled Analysis. Clin Infect Dis. 2020;21205:89–97.
20. de Felipe B, Obando Pacheco P, Carazo Gallego B, López Martín D, Santos Pérez JL, González Jiménez Y, et al. Molecular Epidemiology of Paediatric Invasive Pneumococcal Disease in Andalusia, Spain. Epidemiol Infect. 2022;150:1–31.
21. Ciruela P, Izquierdo C, Broner S, Muñoz-almagro C, Hernández S. The changing epidemiology of invasive pneumococcal disease after PCV13 vaccination in a country with intermediate vaccination coverage. Vaccine. 2026;36:7744–52.
22. Centers for Disease Control, Prevention. Pneumococcal surveillance. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention. 2026 [consultado 12 Jul 2026] Disponible en: https://www.cdc.gov/pneumococcal/php/surveillance/
23. Picazo JJ, Ruiz-Contreras J, Casado-Flores J, Negreira S, Baquero-Artigao F, Hernández-Sampelayo T, et al. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease in children under 15 years old in Madrid Spain, 2007 to 2016: The HERACLES clinical surveillance study. Vaccine. 2019;37:2200–7.
24. de Sevilla MF, Alcaraz-Soler C, Soldevila N, Izquierdo C, Esteva C, Moraga-Llop F, et al. Clinical manifestations, serotype distribution, and incidence of pediatric invasive pneumococcal disease in Catalonia (Spain), 2018-2022. Eur J Pediatr. 2025;184:323.
25. Levy C, Estivaux A, Varon E, Béchet S, Ouldali N, Hau I, et al. Pediatric Invasive Pneumococcal Disease Spectrum Before Third-Generation Pneumococcal Conjugate Vaccine Implementation. J Pediatric Infect Dis Soc. 2025;14:10–6.
26. Coronas E, Martinot A, Varon E, Wallet F, Dubos F. Stable Incidence of Invasive Pneumococcal Disease in Children in Northern France From 2014 Through 2018. Pediatr Infect Dis J. 2021;40:688–93.
27. Martínez-Osorio J, García-García JJ, Moraga-Llop F, Díaz A, Hernández S, Solé-Ribalta A, et al. Enfermedad neumocócica invasiva en niños menores de 60 meses, antes y después de la introducción de la vacuna conjugada 13-valente. An Pediatr (Engl Ed). 2022;96:501–10.
28. Kim JO, Weiser JN. Association of pneumococcal capsule with resistance to opsonization. Infect Immun. 1998;66:1–7.
29. Geno KA, Gilbert GL, Song JY, Skovsted IC, Klugman KP, Jones C, et al. Pneumococcal capsules and their types: Past, present, and future. Clin Microbiol Rev. 2015;28:871–99.
30. Li Y, Weinberger DM, Thompson CM, Trzciński K, Lipsitch M. Surface charge of *Streptococcus pneumoniae* predicts serotype distribution. Infect Immun. 2013;81:4519–24.
31. Antachopoulos C, Tsolia MN, Tzanakaki G. pneumoniae Serotype 3 in Children Immunized with 13-Valent. Vaccine Rep. 2014;33:81–3.
32. Esposito S, Tansey S, Thompson A, Razmpour A, Liang J, Jones TR, et al. Safety and Immunogenicity of a 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Compared to Those of a 7-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Given as a Three-Dose Series with Routine Vaccines in Healthy Infants and Toddlers. Clin Vaccine Immunol. 2010;17:1017–26.
33. Vanderkooi OG, Scheifele DW, Girgenti D, Halperin SA, Patterson SD, Gruber WC, et al. Safety and Immunogenicity of a 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Healthy Infants and Toddlers Given With Routine Pediatric Vaccinations in Canada. Pediatr Infect Dis J. 2012;31:72–7.
34. Ryman J, Sachs JR, Yee KL, Banniettis N, Weaver J, Weiss T. Predicted serotype-specific effectiveness of pneumococcal conjugate vaccines V114 and PCV20 against invasive pneumococcal disease in children. Expert Rev Vaccines. 2023;23:60–8.
35. Lupinacci R, Rupp R, Wittawatmongkol O, Jones J, Quinones J, Ulukol B, et al. A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, active-comparator-controlled study to evaluate the safety, tolerability, and immunogenicity of a 4-dose regimen of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, in healthy infants (PNEU-PED). Vaccine. 2023;41:1142–52.
36. Wagner G, Gartlehner G, Thaler K, Ledinger D, Feyertag J, Klerings I, et al. Immunogenicity and safety of the 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, a systematic review and meta-analysis. NPJ Vaccines. 2024;9:257.
37. Chapman TJ, Olarte L, Dbaibo G, Houston AM, Tamms G, Lupinacci R, et al. PCV15, a pneumococcal conjugate vaccine, for the prevention of invasive pneumococcal disease in infants and children Expert Review of Vaccines. Taylor and Francis Ltd; 2024. p. 137–47.
38. Principi N, Argentiero A, Campana B, Esposito S. PCV20 in pediatric pneumococcal prevention: Expanded coverage, remaining challenges. Front Immunol. 2026;16:1707345.
39. Senders S, Klein NP, Lamberth E, Thompson A, Drozd J, Trammel J, et al. Safety and Immunogenicity of a 20-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Healthy Infants in the United States. Pediatr Infect Dis J. 2021;40:944–51.
40. Pacheco-Haro MD, de Arenas-Arroyo SN, Díaz-Goñi V, Velasco-Lucio EJ, Castellares-González CI, Reynolds-Cortez V, et al. Immunogenicity of a 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Versus a 13-Valent Vaccine in Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vaccines (Basel). 2025;13:1156.
41. Wong A, Warren JL, Fitch L, Perniciaro S, Dagan R, Weinberger DM. Estimating the Serotype-Specific Association Between the Concentration of Vaccine-Induced Serum Antibodies and

Protection Against Pneumococcal Colonization. J Infect Dis. 2025;232:e27–34.

42. Silva PH, Vázquez Y, Campusano C, Retamal-Díaz A, Lay MK, Muñoz CA, et al. Non-capsular based immunization approaches to prevent Streptococcus pneumoniae infection Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. Frontiers Media S.A. 2022;12:949469.

43. Diab-Casares L, Tormo-Palop N, Hernández-Felices FJ, Artal-Muñoz V, Floría-Baquero P, Martin-Rodríguez JL, et al. Predominant pneumococcal serotypes in isolates causing invasive disease in a spanish region: An examination of their association with clinical factors, antimicrobial resistance, and vaccination coverage. J. Clin Med. 2025;14:1612.