



## Repercusión de la desfinanciación de la vacuna antineumocócica en una población con recursos bajos

Adrián Abbasi Pérez<sup>a</sup>, María Aparicio Rodrigo<sup>b</sup>, Carlos Ochoa Sangrador<sup>c</sup>

Publicado en Internet:  
26-octubre-2017

María Aparicio Rodrigo:  
marapa04@ucm.es

<sup>a</sup>Estudiante de Medicina. Universidad Complutense Madrid. España • <sup>b</sup>Pediatra. CS Entrevías. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid. España • <sup>c</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Virgen de la Concha. Zamora. España.

### Resumen

**Introducción:** en junio de 2010, la Comunidad de Madrid incluyó en el calendario vacunal infantil la vacuna neumocócica conjugada tridecavalente. Por razones presupuestarias, se retiró de la financiación en julio de 2012 y hasta enero de 2015. Nuestro objetivo fue evaluar cómo influyó este hecho en la cobertura vacunal y en la incidencia de enfermedad neumocócica invasiva, neumonía y otitis media aguda en una población de recursos económicos bajos y compararlo con los mismos datos publicados para el conjunto de la región.

**Material y métodos:** estudio de cohortes retrospectivo de los casos de enfermedad neumocócica y cobertura vacunal en los niños nacidos entre mayo de 2012 y octubre de 2014 del centro de salud Entrevías (Madrid, España).

**Resultados:** se encuentra una menor cobertura vacunal (66%; IC 95: 57,3 a 71,4) respecto a la media de la Comunidad de Madrid (77%). No hubo casos de enfermedad neumocócica invasiva y la incidencia de neumonías y otitis fue independiente del estado vacunal. El único factor asociado a la incidencia de otitis fue la asistencia a guardería.

**Conclusiones:** la desfinanciación de la vacuna neumocócica conjugada condicionó la disminución de la cobertura vacunal por debajo de la media regional en una población de bajos recursos. No se encontró aumento de incidencia de enfermedad neumocócica, probablemente debido a la persistencia del efecto rebaba o a un tamaño muestral insuficiente.

### Palabras clave:

- Cobertura de vacunación
- Infecciones neumocócicas
  - Neumonía neumocócica
- Otitis media
  - Vacunas neumocócicas

## Impact of the underfunding of the pneumococcal vaccine in a low income population

### Abstract

**Introduction:** since June 2010 the Community of Madrid included in the childhood vaccination schedule the conjugate vaccine against thirteen pneumococcal serotypes. By budgetary reasons, it was withdrawn from the financing public system in July 2012 to March 2015. Our goal was to evaluate how it influenced vaccination coverage and the incidence of acute otitis media, pneumonia and invasive pneumococcal disease in a low-income population, and compare them with published data for the whole region.

**Methods and materials:** retrospective cohort study of pneumococcal disease and vaccination rate in children born between May 2012 and October 2014, who are patients in the Health Center of Entrevías.

**Results:** there has been a reduction in the vaccination coverage (66 %, 95% CI: 57.3 to 71.4%) compared to the average of the Community of Madrid (77%). There were no cases of invasive pneumococcal disease, and the incidence of pneumonia and acute otitis media was independent of immunization status. The only factor associated to the incidence of acute otitis was the attendance to daycare center.

**Conclusions:** the defunding of the conjugate vaccine against thirteen pneumococcal serotypes caused a decrease of vaccination coverage in children a low-income population. In this study we found no increased incidence of pneumococcal disease, a fact that may be due to the persistence of the herd effect or to an insufficient sample size.

### Palabras clave:

- Immunization coverage
- Otitis media
- Pneumococcal infections
- Pneumococcal vaccines
  - Pneumonia, pneumococcal

Cómo citar este artículo: Abbasi Pérez A, Aparicio Rodrigo M, Ochoa Sangrador C. Repercusión de la desfinanciación de la vacuna antineumocócica en una población con recursos bajos. Rev Pediatr Aten Primaria. 2017;19:329-36.

## INTRODUCCIÓN

El neumococo, *Streptococcus pneumoniae*, es un coco grampositivo del que se conocen más de 90 serotipos. Tiene como único reservorio la nasofaringe, que se coloniza especialmente en niños menores de cuatro años, siendo menos frecuente en el adulto. El neumococo puede causar infecciones locales de mucosas (neumonías, otitis media aguda [OMA] o sinusitis) o puede propagarse por vía sanguínea produciendo enfermedad neumocócica invasiva (ENI) (neumonía neumocócica, meningitis, bacteriemia [forma más frecuente de ENI] o sepsis)<sup>1</sup>.

La primera vacuna contra el neumococo fue una vacuna polisacáridica que se aprobó en EE. UU. para pacientes mayores de dos años con riesgo de infección neumocócica. En menores de dos años, grupo de edad con mayor incidencia de ENI, es pobremente inmunógena.

En el año 2000 se completaron los ensayos clínicos con la primera vacuna neumocócica conjugada (VNC) que incluía los siete serotipos más prevalentes (VNC7)<sup>2</sup>. Esta mostró una excelente efectividad frente a la ENI causada por los serotipos contenidos en la vacuna<sup>2</sup>. La efectividad frente a las formas no invasivas, como la OMA y la neumonía, fue mucho más baja<sup>3</sup>.

Antes de la llegada de la VNC7, la incidencia de ENI en España oscilaba entre 60 y 170 casos por 100 000 niños menores de dos años de edad. La vacunación universal con VNC7 disminuyó la incidencia, pero dio lugar a un incremento de formas invasoras producidas por otros serotipos (19A, 1, 7F, 3 y 6A).

En el año 2010 se comenzó a comercializar la vacuna conjugada tridecavalente (VNC13), que incorpora los serotipos de la VNC7 junto a seis serotipos más (1, 3, 5, 6A, 7F y 19A). En la Comunidad de Madrid (CM) se inició la vacunación con VNC13, sustituyendo a la VNC7, en junio de 2010. Desde entonces se ha producido una disminución de la ENI en menores de 15 años desde 17 casos a 7,7 casos por cada 100 000 habitantes (una reducción del 57%).

En este mismo periodo la disminución de empiema, neumonía bacteriémica y meningitis neumocócica fueron del 46, 71 y 55% respectivamente. Resultados similares se han obtenido en otros países<sup>4-6</sup>.

En julio de 2012, por razones presupuestarias, se excluyó la VCN13 del calendario de vacunaciones sistemáticas infantiles de la CM, manteniéndose para grupos de riesgo, hasta enero de 2015, cuando volvió a introducirse. En este periodo, según el Boletín Epidemiológico de la CM, se produjo un descenso en la cobertura vacunal desde el 99,8% en el año 2011 al 77,1% en 2013, sin datos segregados por áreas básicas de salud<sup>5</sup>. Aunque los datos publicados recientemente por la CM indican que no ha habido un aumento global de la incidencia de ENI se desconoce la repercusión de esta medida en zonas de la región más desfavorecidas<sup>4</sup>.

El objetivo de este estudio fue analizar el efecto de la desfinanciación de la VCN13 sobre la cobertura vacunal y la incidencia de enfermedad neumocócica en una zona básica de la CM con muy bajos recursos económicos y la comparación de estas cifras con los datos globales oficiales.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se contó con el informe favorable de la Comisión Local de Investigación Sureste, siguiendo el protocolo establecido para acceder a los datos de las historias clínicas con fines de investigación.

El estudio incluyó a todos los pacientes nacidos entre mayo de 2012 y octubre de 2014 asignados a un cupo de Pediatría del centro de salud (CS) Entrevías (Madrid, España). Se eligió este periodo porque fue la cohorte de niños a los que la CM excluyó de la financiación la vacuna VCN13 (de julio de 2012 a enero de 2015). El listado de pacientes se obtuvo de la base de datos Cibeles, que incluye a toda la población de la CM con tarjeta sanitaria (con derecho a atención sanitaria). En esta población se determinó la cobertura con la vacuna VCN13 y la incidencia de enfermedad neumocócica invasiva y no invasiva (OMA y neumonías).

Los datos se obtuvieron de las historias clínicas informatizadas del programa AP-Madrid<sup>®</sup>. De cada paciente incluido en el listado, se registró la fecha de nacimiento, edad gestacional, sexo y asistencia o no a guardería. En relación con la vacunación se registraron las dosis de vacuna VCN13 puestas y las fechas de administración de cada una. Solo se tuvieron en cuenta las dosis administradas entre el 1 de julio de 2012 y el 31 de diciembre de 2014. Se consideraron vacunados los niños que recibieron las dosis de vacunas correspondientes a su edad según ficha técnica (Prevenar13<sup>®</sup>), incluyendo en este grupo a los pacientes que recibieron las dosis a la edad habitual de vacunación cuando la vacuna estaba financiada y a los que las recibieron con retraso. Se consideraron no vacunados los pacientes que no recibieron ninguna dosis de vacuna VCN13 y los que recibieron una vacunación incompleta según la ficha técnica del producto.

Se registró la presencia o ausencia de enfermedades subyacentes que hicieran al paciente más susceptible de padecer enfermedad neumocócica: afectaciones pulmonares crónicas, cardiopatías congénitas cianóticas, síndrome de Down, diabetes *mellitus*, hepatopatías crónicas, fístulas del espacio subaracnoideo, asplenia y estados de inmunosupresión.

Se registraron los episodios codificados como OMA u otitis media supurada, incluyendo fecha del diagnóstico, nivel de atención al diagnóstico (primaria/hospitalario), otoscopia sugestiva de OMA, presencia o no de fiebre y datos clínicos compatibles con otitis. Se consideró el diagnóstico de OMA en el caso de la presencia sintomática de exudado en el oído medio (generalmente mucopurulento) (criterios diagnósticos del consenso de OMA)<sup>7</sup>.

Se registraron los episodios codificados como neumonía, incluyendo fecha del diagnóstico, datos sobre el nivel de atención al diagnóstico (primaria/hospitalario) y el tipo de diagnóstico (radiológico/clínico/laboratorio). Se consideró neumonía una infección aguda del tracto respiratorio inferior con una duración inferior a 14 días, adquirida en la comunidad, que produce tos o dificultad respiratoria y con evidencia radiológica de infiltrado pulmonar

agudo (criterios diagnósticos del consenso de neumonía adquirida en la comunidad)<sup>8</sup>. Además, se registraron los episodios compatibles con ENI (meningitis, septicemia).

A su vez, se extrajeron datos del Registro del Conjunto Mínimo Básico de Datos de Altas Hospitalarias y Cirugía Ambulatoria (CMBD) de la CM a través de la aplicación informática *consult@web* de Atención Primaria para la misma población seleccionado los siguientes códigos específicos de enfermedad neumocócica invasora que se recogen en la CIE-9-MC: 481 (neumonía neumocócica), 320.1 (meningitis neumocócica), 038.2 (septicemia neumocócica) y 567.1 (peritonitis neumocócica), registrados como diagnóstico principal o en el primer diagnóstico secundario y también los códigos 382.0, 382.4, 382.9 (otitis media aguda) y 482.9 (otras neumonías bacterianas), 485 (bronconeumonía organismo sin especificar), 486 (neumonía organismos no especificado). Con el mismo programa se obtuvo el listado de episodios registrados entre septiembre de 2012 y enero de 2015 en la historia clínica informatizada de Atención Primaria (programa AP-Madrid<sup>®</sup>) relacionados con infección neumocócica con los códigos CIAP: neumonía (R81), otitis (H71), meningitis (N71), sepsis y los episodios que, aunque tuvieran diferente codificación, incluyeran en su descripción alguna de las patologías señaladas. Estos datos se contrastaron con los obtenidos directamente de la historia clínica del paciente para evitar pérdida de datos.

Se comparó la cobertura vacunal con VCN13 en el CS Entrevías con la cobertura vacunal con VCN13 en la CM durante el periodo de estudio. También se comparó la incidencia de enfermedad potencialmente causada por neumococo en pacientes no vacunados en relación con los pacientes vacunados, teniendo en cuenta el número de dosis de vacuna recibidos antes del diagnóstico.

Se realizó un estudio de estadística descriptiva con estimación de frecuencias absolutas y relativas de variables cualitativas y medidas de tendencia y dispersión de variables cuantitativas. Se calcularon intervalos de confianza de las principales medidas. Se exploró la asociación entre variables cualitativas

mediante el test de  $\chi^2$  o pruebas exactas. Además, se realizó el análisis de supervivencia para estimar la asociación de tiempo hasta la aparición de una primera otitis por el método de Kaplan Meier y Log-Rank (resultados no publicados).

El tamaño de la muestra se calculó para estimar la proporción de sujetos vacunados, con una precisión del 10% y un intervalo de confianza del 95% (IC 95), con una proporción esperada del 50% (la situación más desfavorable), resultando 96 sujetos.

## RESULTADOS

Se seleccionó una muestra inicial de 201 niños. Se excluyeron siete pacientes por carecer de datos en la historia clínica. Finalmente se estudiaron un total de 194 pacientes. La edad media de la población fue de 17 meses (IC 95: 16 a 19), con una mediana de 18 meses y un límite inferior de 0 y superior de 30 meses.

El 66% de los pacientes fue adecuadamente vacunado (en la fecha correspondiente o con desfase respecto al calendario habitual). El IC 95 de la cobertura vacunal fue de 57,3 a 71,4%. No hubo diferencias en cuanto al sexo, edad gestacional o asistencia a guardería del grupo de niños vacunados respecto a los no vacunados, aunque la edad de los niños vacunados fue menor que la de los no vacunados (Tabla 1).

No hubo ningún caso de ENI. Se registraron un total de 48 OMA en la población de estudio durante el periodo analizado: 33 casos entre los vacunados (26,2% de este grupo) y 15 casos entre los no vacunados (23,1% de este grupo). La edad media fue de 13 meses (IC 95: 11 a 14). La edad de comienzo de OMA fue a los tres meses. El 35,4% (17 casos) se

produjo antes de la vacunación, un 33,3% (16 casos) tras la primovacuna (tres dosis en el primer año) y antes de la dosis de recuerdo y un 31,3% (15 casos) tras la vacunación completa (Fig. 1). No hubo diferencias significativas entre los grupos. La incidencia de otitis fue independiente del estado de vacunación, la edad gestacional y el sexo.

La asistencia a la guardería se asoció a una mayor incidencia de OMA: un 36,8% (25/68) en niños que fueron a guardería frente a un 20,6% (21/102) en niños que no fueron ( $p = 0,02$ ; riesgo relativo [RR]: 1,78; IC 95: 1,09 a 2,92). No se dispone de datos sobre asistencia a guardería en 24 casos. En la Tabla 2 se puede ver la incidencia acumulada de OMA a diferentes edades y su relación con asistencia o no a guardería previamente a la OMA. La edad de la primera OMA fue significativamente menor ( $p = 0,031$ ) en los expuestos previamente a guardería (mediana: 12 meses; rango intercuartílico: 6) que en los que no (mediana: 18 meses; rango intercuartílico: 9).

Catorce niños (29%) tuvieron OMA de repetición: seis tuvieron dos episodios, siete tuvieron tres episodios y uno tuvo cuatro episodios. De ellos, diez no acudían a la guardería, diez estaban vacunados y solo uno de los vacunados tuvo la OMA de repetición antes de la vacunación.

Se diagnosticaron seis neumonías, dos de ellas antes de la vacunación, dos tras la primovacuna y dos después de la vacunación completa. Tres de los seis niños iban a la guardería. Las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

## DISCUSIÓN

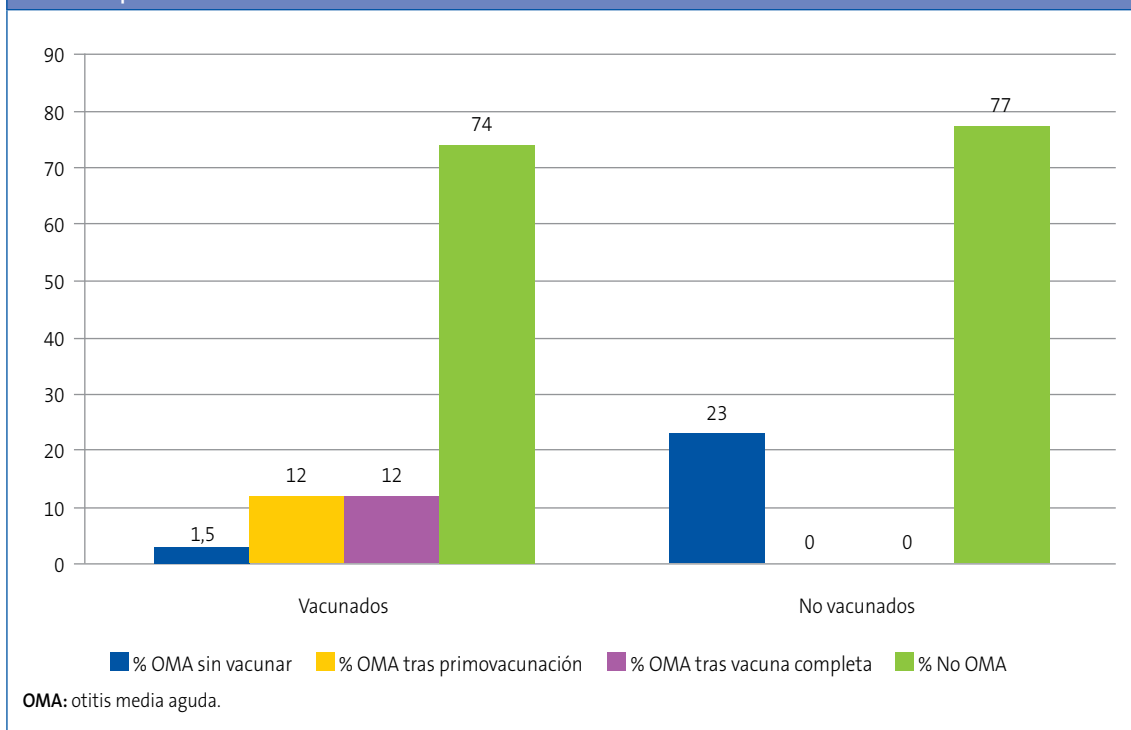
Tras la desfinanciación de la VCN13 en la CM, coincidiendo con los recortes presupuestarios de 2012,

Tabla 1. Características generales de los pacientes vacunados con VCN13 y no vacunados

	Vacunados (n = 126)	Vacunación ausente o incompleta (n = 65)	
Sexo varón/mujer	63/63 (50%)	36/29 (55%)	$p = 0,48$
Meses de edad: media (desviación estándar)	16,22 (8,77%)	19,6 (9,65%)	$p = 0,016$
< 37 semanas de edad gestacional	11/126 (5%)	50/65 (4%)	$p = 1,000$
Asistencia a guardería (sobre 170)	49/119 (41%)	19/51 (37%)	$p = 0,731$

VCN13: vacuna conjugada neumocócica tridecavalente.

**Figura 1.** Prevalencia de OMA en niños vacunados con la vacuna conjugada neumocócica tridecavalente (antes de vacunar, tras la primovacuna, después de la vacunación completa para su edad) y los niños no vacunados durante el periodo de estudio



en el CS Entrevías se registró una reducción significativa de la cobertura vacunal, desde un 98% a un 64,9% (IC 95: 57,3 a 71,4), siendo la del conjunto de la CM del 77,1%<sup>5</sup>.

No se encontró un aumento de la patología relacionada con el neumococo. Una explicación a este hecho podría ser la persistencia del efecto rebaño de una vacuna recién desfinanciada. Si la medida se hubiera mantenido en el tiempo es posible que los resultados hubieran sido distintos.

Estudios realizados en Kenia y en Massachusetts<sup>9</sup> concluyen que se consigue mantener la inmunidad de grupo cuando las tasas vacunales en niños menores de dos años son al menos del 65%. Algunos autores<sup>3</sup> sugieren que podría haber algún grado de protección indirecta con coberturas tan bajas como el 40%.

Para que se produzca este efecto, es clave la reducción de portadores nasofaríngeos. La VCN13 reduce alrededor del 50% la tasa de colonización nasofaríngea de los serotipos 1, 6A, 7F y 19A en

**Tabla 2.** Incidencia acumulada de otitis a diferentes edades según la asistencia o no a guardería previa a la otitis

Periodo de edad	OMA en niños con guardería previa OMA/total (%)	OMA en niños sin guardería previa OMA/total (%)	% de niños que iban a la guardería	p
< 6 meses	0/3 (0,0%)	3/167 (1,8%)	1,8%	p = 1
< 12 meses	5/24 (20,8%)	16/146 (11,0%)	14,1%	p = 0,031
< 18 meses	18/49 (36,7%)	21/121 (17,4%)	28,8%	p = 0,006
< 24 meses	22/57 (38,6%)	22/113 (19,5%)	33,5%	p = 0,007

OMA: otitis media aguda.

comparación con la VCN7, pero no afecta a la colonización por el serotipo 3 al no alcanzar títulos protectores de anticuerpos. El mayor descenso en las tasas de colonización se produce en el 19A, y es posible que este hecho se relacione con la excelente efectividad que la VCN13 ha mostrado frente a este serotipo en la CM. El nicho ecológico creado por la desaparición de estos serotipos en la faringe es ocupado por otros serotipos no-VNC13, aunque parecen tener menor capacidad invasiva que los serotipos VNC13<sup>3</sup>. La VNC13 reduce la colonización nasofaríngea no solo en los niños vacunados sino también en los niños no vacunados y en adultos<sup>3</sup>.

La inmunización infantil protege indirectamente a grupos que no reciben la vacuna mediante la reducción de la circulación de los serotipos contenidos en la misma. La prevención de la enfermedad invasiva por neumococo en adultos a través de la inmunidad de grupo se ha demostrado beneficiosa y poderosamente rentable<sup>10</sup>.

Dada la baja incidencia de ENI (7,7 casos por cada 100 000 habitantes < 15 años)<sup>11</sup>, era esperable que no encontráramos casos en nuestro estudio. En 2007, la CM acordó iniciar un sistema de vigilancia epidemiológica de ENI, publicándose anualmente sus resultados a través del estudio Heracles. Las conclusiones de este<sup>6,11</sup> y de estudios similares<sup>2,12</sup> evidencian una disminución significativa de la tasa de incidencia acumulada de ENI producida por los serotipos contenidos en la vacuna en los niños de todas las edades. En nuestra región, pese a la suspensión de la vacunación universal con VCN13, la disminución de ENI ha continuado. Con unas coberturas estimadas del 70% la reducción de la tasa de ENI por cualquier serotipo y por los serotipos vacunales ha sido 68 y 84% respectivamente con respecto al periodo anterior al uso de lavacuna<sup>3</sup>. En contraste, la efectividad de la vacuna en la enfermedad no invasiva es más difícil de valorar y existen menos estudios que lo analicen.

La principal limitación de este estudio a la hora de valorar la enfermedad no invasiva por neumococo se debe a que en estas enfermedades no se realiza habitualmente estudio microbiológico, ni aun en el caso de que el paciente resulte hospitalizado. Así, a

la hora de valorar la diferencia en la incidencia de OMA y neumonías entre los niños vacunados y no vacunados, encontramos la limitación de la incertidumbre etiológica.

Para disminuir el sesgo de error diagnóstico, dado que los criterios diagnósticos son clínicos, se tuvieron en cuenta los contemplados en los consensos de la Asociación Española de Pediatría para otitis<sup>7</sup> y neumonías<sup>8</sup>. Se recogieron los datos de la historia clínica relacionados con ellos y solo se consideraron los diagnósticos que los incluyeron.

El hecho de no encontrar diferencias significativas en la incidencia de OMA entre niños vacunados y no vacunados, a pesar de que la cohorte de no vacunados fue de mayor edad (mayor tiempo de exposición a otitis), reflejaría el modesto beneficio (de entre 0-9% en ensayos clínicos aleatorizados y de 17-23% en no aleatorizados) de las vacunas conjugadas para prevenir esta enfermedad en pacientes de bajo riesgo, como sugieren algunos estudios, probablemente por incluir un número limitado de serotipos<sup>13</sup>.

Fortanier *et al.*<sup>14</sup> realizaron en 2014 un metanálisis de 11 ensayos aleatorizados que incluían 48 426 niños de hasta siete años vacunados con la VCN7, con conclusiones similares.

Los serotipos adicionales incluidos en la VCN13 (particularmente el 19A) proveen de protección adicional contra la OMA. En EE. UU. la proporción de aislamiento de neumococo del oído medio de los serotipos vacunales se redujo del 50% en 2011 al 29% en 2013; el serotipo 19A pasó del 34 al 10%<sup>15</sup>.

Otros estudios revelan mejores datos. En Israel el uso de VNC7 seguido de VNC13 ha conseguido la disminución de la OMA causada por los serotipos vacunales y de todas las OMA del 77% y 60% respectivamente<sup>16</sup>.

Estudios a largo plazo<sup>17</sup> han mostrado una disminución de casos de otitis media complicada y crónica con la VCN13, así como una reducción de la inserción de tubos de ventilación. Los autores de la revisión reconocen que los resultados de los estudios incluidos son variables debidos en parte a criterios de medición diferentes y por tanto los datos deben interpretarse con cautela.

Nuestros resultados muestran una menor incidencia de neumonía en niños vacunados respecto a no vacunados, pero el reducido tamaño de la muestra y de casos (cuatro casos en niños parcialmente o no vacunados frente a dos en niños con vacunación completa) no permite sacar conclusiones. Para las neumonías con consolidación radiológica, la VNC13 tiene una efectividad que oscila entre el 15 y el 40%<sup>3</sup> y reduce tanto las hospitalizaciones como las visitas al Servicio de Urgencias por neumonía en un 27 y un 8%, respectivamente, según los datos de un estudio en EE. UU. tras dos años de la introducción de la VNC13<sup>18</sup>.

Si bien es cierto que la falta de diferencias respecto a la incidencia de enfermedad no invasiva por neumococo puede ser debida al tamaño de la muestra, calculada para demostrar diferencias en la cobertura vacunal, no debemos olvidar, tanto para las OMA como las neumonías, el efecto rebaño que podría ser el causante de esta ausencia de diferencias. Los resultados de estudios recientes realizados en nuestra comunidad<sup>11</sup> apoyarían esta hipótesis.

Análogamente, se registró la edad gestacional de cada niño para estudiar la prematuridad como un posible factor de riesgo en el desarrollo de enfermedad neumocócica, pero no se encontraron diferencias en la incidencia de OMA o neumonías al comparar los niños mayores y menores de 37 semanas de edad gestacional.

En nuestro estudio se encontró una mayor incidencia de OMA en niños que fueron a guardería, dato que coincide con el de estudios publicados previamente<sup>19</sup>. El neumococo se transmite por mecanismo directo de persona a persona como consecuencia de un contacto íntimo prolongado. La cohabitación en espacios reducidos (prisiones, campamentos, refugios...) se asocia con epidemias<sup>4</sup> y la asistencia a guarderías se asocia a un incremento de riesgo de OMA y de OMA con derrame<sup>19</sup>.

La desfinanciación de la VCN13 en la CM conllevó una disminución de la cobertura vacunal en una zona económicamente desfavorecida respecto a la media regional. Si bien estos datos no parecen tener implicaciones clínicas, deben ser considerados por las administraciones a la hora de tomar decisiones sobre la financiación de vacunas.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no presentar conflictos de intereses en relación con la preparación y publicación de este artículo.

## ABREVIATURAS

**CM:** Comunidad de Madrid • **CMBD:** Conjunto Mínimo Básico de Datos de Altas Hospitalarias y Cirugía Ambulatoria • **CS:** centro de salud • **ENI:** enfermedad neumocócica invasiva • **IC:** intervalo de confianza del 95% • **OMA:** otitis media aguda • **VNC:** vacuna neumocócica conjugada • **VNC13:** vacuna neumocócica conjugada tridecavalente • **VNC7:** vacuna neumocócica conjugada heptavalente.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Van Hoek AJ, Sheppard CL, Andrews NJ, Waight PA, Slack MPE, Harrison TG, et al. Pneumococcal carriage in children and adults two years after introduction of the thirteen valent pneumococcal conjugate vaccine in England. *Vaccine*. 2014;32:4349-55.
2. Zangeneh TT, Baracco G, Al-Tawfiq JA. Impact of conjugate pneumococcal vaccines on the changing epidemiology of pneumococcal infections. *Expert Rev Vaccines*. 2011;10:345-53.
3. Comité Asesor de Vacunas de la AEP. Neumococo. En: Manual de vacunas en línea de la AEP [en línea] [consultado el 24/10/2017]. Disponible en <http://vacunasaep.org-documentos/manual/cap-31>
4. Enfermedad invasora por *Streptococcus pneumoniae*. En: Servicio Madrileño de Salud [en línea] [consultado el 24/10/2017]. Disponible en <https://goo.gl/KwN2us>
5. Enfermedad neumocócica invasora en la Comunidad de Madrid. Año 2014. *Bol Epidemiol Comunidad de Madrid*. 2015;21:5-55.
6. Picazo J, Ruiz-Contreras J, Casado-Flores J, Giangaspro E, García-de-Miguel MJ, Hernández-Sampelayo T, et al. Impact of introduction of conjugate vaccines in the vaccination schedule on the incidence of pediatric invasive

- pneumococcal disease requiring hospitalization in Madrid 2007 to 2011. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32:656-61.
7. Del Castillo Martín F, Baquero Ortigao F, Calle Cabrera T, López Robles M, Ruiz-Canela J, Alfayate Migueleza S, et al. Documento de consenso sobre etiología, diagnóstico y tratamiento de la otitis media aguda. *An Pediatr (Barc).* 2012;77:345.e1-e8.
  8. Andrés Martín A, Moreno Pérez D, Alfayate Miguélez S, Couceiro Gianzo JA, García García ML, Korta Muruac J, et al. Etiología y diagnóstico de la neumonía adquirida en la comunidad y sus formas complicadas. *An Pediatr (Barc).* 2012;76:162.e1-e18.
  9. Klugman KP. Herd protection induced by pneumococcal conjugate vaccine. *Lancet Glob Health.* 2014;2:e365-66.
  10. Loo J, Conklin L, Fleming-Dutra KE, Knoll N, Park DE, Kirk J. Systematic review of the indirect effect of pneumococcal conjugate vaccine dosing schedules on pneumococcal disease and colonization. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33:161-71.
  11. Picazo J, Ruiz-Contreras J, Casado-Flores J, Negreira S, García-de-Miguel MJ, Hernández-Sampelayo T, et al. Expansion of serotype coverage in the universal pediatric vaccination calendar: short-term effects on age- and serotype-dependent incidence of invasive pneumococcal clinical presentations in Madrid, Spain. *Clin Vaccine Immunol.* 2013;20:1524-30.
  12. Waight PA, Andrews NJ, Ladhani NJ, Sheppard CL, Slack MP, Miller E. Effect of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in England and Wales 4 years after its introduction: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2015;15:629-33.
  13. Taylor S, Marcjasio P, Vergison A, Harriague J, Hausdorff WP, Haggard M. Impact of pneumococcal conjugate vaccination on otitis media: a systematic review. *Clin Infect Dis J.* 2012;54:1765-73.
  14. Fortanier AC, Venekamp RP, Boonacker CWB, Hak E, Schilder AGM, Sanders EAM, et al. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing otitis media (review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2014:3-17.
  15. Cohen R, Levy C, Bingen E, Koskas M, Nave I, Varon E. Impact of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal nasopharyngeal carriage in children with acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31:297-301.
  16. Ben-Shimol S, Givon-Lavi N, Leibovitz E, Raiz R, Greenberg D, Dagan R. Near-elimination of otitis media caused by 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV) serotypes in Southern Israel shortly after sequential introduction of 7-valent/13-valent vaccine. *Clin Infect Dis.* 2014;59:1724-32.
  17. Dagan R, Pelton S, Bakaletz L, Cohen R. Prevention of early episodes of otitis media by pneumococcal vaccines might reduce progression to complex disease. *Lancet Infect Dis.* 2016;16:480-92.
  18. Griffin MR, Mitchel E, Moore MR, Whitney CG, Grijalva CG. Declines in pneumonia hospitalizations of children aged <2 years associated with the use of pneumococcal conjugated vaccines. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2014;63:995-8.
  19. Ochoa Sangrador C. ¿Cuánto aumenta el riesgo de otitis media aguda la asistencia a guardería? *Evid Pediatr.* 2007;3:108.





## Impact of the underfunding of the pneumococcal vaccine in a low-income population

Adrián Abbasi Pérez<sup>a</sup>, María Aparicio Rodrigo<sup>b</sup>, Carlos Ochoa Sangrador<sup>c</sup>

Published online:  
26-october-2017

María Aparicio Rodrigo:  
marapa04@ucm.es

<sup>a</sup>Estudiante de Medicina. Universidad Complutense Madrid. España • <sup>b</sup>Pediatra. CS Entrevías. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid. España • <sup>c</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Virgen de la Concha. Zamora. España.

### Abstract

**Introduction:** since June 2010 the Community of Madrid included in the childhood vaccination schedule the conjugate vaccine against thirteen pneumococcal serotypes. By budgetary reasons, it was withdrawn from the financing public system in July 2012 to March 2015. Our goal was to evaluate how it influenced vaccination coverage and the incidence of acute otitis media, pneumonia and invasive pneumococcal disease in a low-income population, and compare them with published data for the whole region.

**Methods and materials:** retrospective cohort study of pneumococcal disease and vaccination rate in children born between May 2012 and October 2014, who are patients in the Health Center of Entrevías.

**Results:** there has been a reduction in the vaccination coverage (66 %, 95% CI: 57.3 to 71.4%) compared to the average of the Community of Madrid (77%). There were no cases of invasive pneumococcal disease, and the incidence of pneumonia and acute otitis media was independent of immunization status. The only factor associated to the incidence of acute otitis was the attendance to daycare center.

**Conclusions:** the defunding of the conjugate vaccine against thirteen pneumococcal serotypes caused a decrease of vaccination coverage in children a low-income population. In this study we found no increased incidence of pneumococcal disease, a fact that may be due to the persistence of the herd effect or to an insufficient sample size.

### Palabras clave:

- Immunization coverage
- Otitis media
- Pneumococcal infections
- Pneumococcal vaccines
  - Pneumonia, pneumococcal

## Repercusión de la desfinanciación de la vacuna antineumocócica en una población con recursos bajos

### Resumen

**Introducción:** en junio de 2010, la Comunidad de Madrid incluyó en el calendario vacunal infantil la vacuna neumocócica conjugada tridecavalente. Por razones presupuestarias, se retiró de la financiación en julio de 2012 y hasta enero de 2015. Nuestro objetivo fue evaluar cómo influyó este hecho en la cobertura vacunal y en la incidencia de enfermedad neumocócica invasiva, neumonía y otitis media aguda en una población de recursos económicos bajos y compararlo con los mismos datos publicados para el conjunto de la región.

**Material y métodos:** estudio de cohortes retrospectivo de los casos de enfermedad neumocócica y cobertura vacunal en los niños nacidos entre mayo de 2012 y octubre de 2014 del centro de salud Entrevías (Madrid, España).

**Resultados:** se encuentra una menor cobertura vacunal (66%; IC 95: 57,3 a 71,4) respecto a la media de la Comunidad de Madrid (77%). No hubo casos de enfermedad neumocócica invasiva y la incidencia de neumonías y otitis fue independiente del estado vacunal. El único factor asociado a la incidencia de otitis fue la asistencia a guardería.

**Conclusiones:** la desfinanciación de la vacuna neumocócica conjugada condicionó la disminución de la cobertura vacunal por debajo de la media regional en una población de bajos recursos. No se encontró aumento de incidencia de enfermedad neumocócica, probablemente debido a la persistencia del efecto rebaño o a un tamaño muestral insuficiente.

### Palabras clave:

- Cobertura de vacunación
- Infecciones neumocócicas
  - Neumonía neumocócica
- Otitis media
  - Vacunas neumocócicas

**How to cite this article:** Abbasi Pérez A, Aparicio Rodrigo M, Ochoa Sangrador C. Repercusión de la desfinanciación de la vacuna antineumocócica en una población con recursos bajos. Rev Pediatr Aten Primaria. 2017;19:329-36.

## INTRODUCTION

*Streptococcus pneumoniae*, known as pneumococcus, is a gram-positive coccus of which more than 90 serotypes are known. Its sole reservoir is the nasopharynx, especially of individuals aged less than 4 years, with colonization being less frequent in adults. Pneumococcus can cause local infections of mucosal tissues (pneumonia, acute otitis media [AOM] or sinusitis) or can spread to the bloodstream, resulting in invasive pneumococcal disease (IPD) (pneumococcal pneumonia, meningitis, bacteraemia [most frequent form of IPD] or sepsis).<sup>1</sup>

The first pneumococcal vaccine was the polysaccharide vaccine licensed in 1977 in the United States for patients aged more than 2 years at risk of pneumococcal infection. This vaccine elicited a poor immune response in individuals aged less than 2 years, in whom the incidence of IPD is higher.

In 2000, clinical trials for the first pneumococcal conjugate vaccine (PCV), which included the 7 most prevalent serotypes (PCV-7), were completed.<sup>2</sup> This vaccine exhibited an excellent effectiveness against IPD caused by vaccine serotypes.<sup>2</sup> Its effectiveness against non-invasive forms of disease, such as AOM and pneumonia, was considerably lower.<sup>3</sup>

Before the introduction of the PCV-7, the incidence of IPD in Spain ranged between 60 and 70 cases per 100 000 children aged less than 2 years. Routine vaccination with PCV-7 achieved a reduction in its incidence, but gave rise to an increase in invasive disease caused by other serotypes (19A, 1, 7F, 3 and 6A).

In 2010, the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV-13), which includes the PCV-7 serotypes and six other (1, 3, 5, 6A, 7F and 19A) entered the Spanish market. The Community of Madrid (CM) started to vaccinate with PCV-13 instead of PCV-7 in June 2010. Since then, the incidence of IPD in children aged less than 15 years has decreased from 17 to 7.7 cases per 100 000 inhabitants (a 57% reduction). In this same period, the number of cases of empyema, bacteraemic pneumococcal

pneumonia and pneumococcal meningitis dropped by 46%, 71% and 55% respectively. Its use in other countries has achieved similar results.<sup>4-6</sup>

In July 2012, due to budgetary restrictions, the PCV-13 was withdrawn from the routine immunisation schedule of the CM, and only maintained for vaccination of at-risk groups until January 2015, when it was reintroduced. According to the Boletín Epidemiológico (Epidemiological Report) of the CM, during this period the vaccination coverage decreased from 99.8% in 2011 to 77.1% in 2013; the data were not stratified by basic health zone.<sup>5</sup> Although the data recently published by the CM suggest that there has not been an overall increase in the incidence of IPD, we do not know the impact that the removal of the vaccine may have had in low-income areas.<sup>4</sup>

The aim of this study was to assess the impact of eliminating funding for the PCV-13 vaccine on vaccination coverage and the incidence of pneumococcal disease in a basic health zone of the CM corresponding to a very low-income area, and to compare these data with the official data for the entire CM.

## MATERIALS AND METHODS

We obtained the approval of the Comisión Local de Investigación Sureste (Local Research Committee of Southeast Madrid), and we adhered to the established protocol for accessing data from electronic health records for the purpose of research.

The study included all patients born between May 2012 and October 2014 assigned to the Paediatrics caseload of the Entrevías Primary Care Centre (PCC) of Madrid, Spain. We chose this period because it corresponded to the cohort of children for which the CM removed funding for the PCV-13 (from July 2012 to January 2015). We obtained the list of patients from the Cibeles database, which has records for the entire population of individuals in the CM who hold a public health card (with the right to access public health care services). For this population, we determined the coverage for the

PCV-13 vaccine and the incidence of pneumococcal disease, invasive as well as non-invasive (AOM and pneumonia).

We collected the data from the electronic health records of the AP-Madrid<sup>®</sup> primary care database. For each patient included in the Cibeles register, we collected the date of birth, gestational age at birth, sex and childcare centre attendance. In regards to vaccination, we collected data on the received doses of PCV-13 and the dates of their administration. We only took into account doses administered between July 1, 2012 and December 31, 2014. We considered that children had been vaccinated if they had received the vaccine doses that corresponded to their age based on the summary of product characteristics for the vaccine (Prevenar13<sup>®</sup>), including patients who received the doses at the recommended ages for vaccination while the vaccine was publicly funded, as well as those vaccinated with catch-up doses at older ages. We considered that children had not been vaccinated if they received no doses of PCV-13 or had an incomplete vaccination status according to the specifications of the summary product characteristics.

We collected data for the presence or absence of underlying diseases that could make patients more vulnerable to pneumococcal disease: chronic lung disease, cyanotic congenital heart disease, Down syndrome, diabetes mellitus, chronic liver disease, subarachnoid space fistulae, asplenia and immunosuppression.

We collected data for episodes of disease coded as AOM or suppurative otitis media, including the date of diagnosis, care setting at diagnosis (primary care/hospital), otoscopic findings suggestive of AOM, presence or absence of fever and clinical manifestations compatible with otitis. We defined AOM as the symptomatic presence of discharge (usually mucopurulent) in the middle ear (consensus diagnostic criteria for AOM).<sup>7</sup>

We also collected data for episodes coded as pneumonia, including the date of diagnosis, care setting at diagnosis (primary care/hospital) and type of diagnosis (radiological/clinical/laboratory). We

defined pneumonia as an acute lower respiratory tract infection lasting fewer than 14 days, acquired in the community, manifesting with cough or breathing difficulties and with radiological evidence of acute pulmonary infiltrates (consensus diagnostic criteria for community-acquired pneumonia).<sup>8</sup> We also recorded information on episodes compatible with IPD (meningitis, septicaemia).

Furthermore, we retrieved data for the same population from the Minimum Basic Data Set (MBDS) records for hospital discharges or outpatient surgeries in the CM through the consult@web Primary Care software application, searching for the following codes for invasive pneumococcal disease included in the ICD-9-MC: 481 (pneumococcal pneumonia), 320.1 (pneumococcal meningitis), 038.2 (pneumococcal septicaemia) and 567.1 (pneumococcal peritonitis), entered as the primary diagnosis or the first secondary diagnosis, and also for codes 382.0, 382.4, 382.9 (acute otitis media), 482.9 (bacterial pneumonia, unspecified), 485 (bronchopneumonia, organism unspecified) and 486 (pneumonia, organism unspecified). We used the same application to obtain a list of the episodes recorded between September 2012 and January 2015 in the primary care electronic health records (AP-Madrid<sup>®</sup>) associated with pneumococcal infection and with the following CIPC codes: pneumonia (R81), otitis (H71), meningitis (N71), sepsis; as well as episodes coded with other diagnoses but whose description included any of the diseases mentioned above. We compared these data with the data included in the individual health records of each patient to prevent missing data.

We compared the PCV-13 vaccination coverage at the Entrevías PCC with the PCV-13 vaccination coverage in the entire CM for the period under study. We also compared the incidence of disease potentially caused by pneumococcus in unvaccinated versus vaccinated patients, taking into account the number of doses of vaccine received prior to diagnosis.

We performed a descriptive analysis with calculation of absolute and relative frequencies for qualitative variables and measures of central tendency and dispersion for quantitative variables. We calculated

the confidence intervals of the main measurements. We assessed the association between qualitative variables with the  $\chi^2$  or Fisher exact tests. Furthermore, we performed survival analysis to estimate the time elapsed to the onset of the first otitis episode by the Kaplan-Meier method and long-rank test (results not shown).

We calculated the sample size needed to estimate the proportion of vaccinated individuals with an accuracy of 10% and a 95% confidence interval (95 CI), for an expected proportion of 50% (the most unfavourable possibility), which was of 96 subjects.

## RESULTS

We selected an initial sample of 201 children. We excluded 7 patients who did not have electronic health records. A total of 194 patients were included in the final analysis. The mean age of the sample was 17 months (95 CI: 16 to 19), with a median of 18 months and a range of 0 to 30 months.

Sixty-six percent of patients were correctly vaccinated (at the scheduled age or with delays in relation to the official immunisation schedule). The 95 CI for the vaccination coverage was 57.3% to 71.4%. We found no differences in terms of sex, gestational age or attendance to childcare centres between the vaccinated and unvaccinated groups of children, although vaccinated children were younger compared to unvaccinated children (Table 1).

There were no cases of IPD. There were a total of 48 cases of AOM in our sample during the period under study: 33 cases in vaccinated children (26.2% of this subset) and 15 cases in unvaccinated children (23.1% of this subset). The mean age was 13 months (95 CI: 11 to 14). The age at onset of AOM

was 3 months. Of all cases, 35.4% (17 cases) occurred before vaccination, 33.3% (16 cases) after the primary series (3 doses administered in the first year of life) and before the booster dose, and 31.3% (15 cases) after vaccination was completed (Figure 1). We found no significant differences between the groups. The incidence of otitis was not associated with vaccination status, gestational age or sex.

Attendance to childcare centres was associated with a higher incidence of AOM: 36.8% (25/68) of children who attended childcare versus 20.6% (21/102) of children who did not ( $P = .02$ ; relative risk [RR]: 1.78; 95 CI: 1.09 to 2.92). We could not obtain data on childcare attendance in 24 cases. Table 2 shows the cumulative incidence of AOM at different ages and its association with childcare attendance or lack thereof prior to onset of AOM. The age at the first episode of AOM was significantly younger ( $P = .031$ ) in children enrolled in childcare before the onset (median: 12 months; interquartile range: 6) compared to those that had not been in childcare (median: 18 months; interquartile range: 9).

Fourteen children (29%) had recurrent AOM: six had 2 episodes, seven had 3 episodes and one had 4 episodes. Of these children, 10 did not attend childcare and 10 were vaccinated, and only 1 among the vaccinated had recurrent AOM before vaccination.

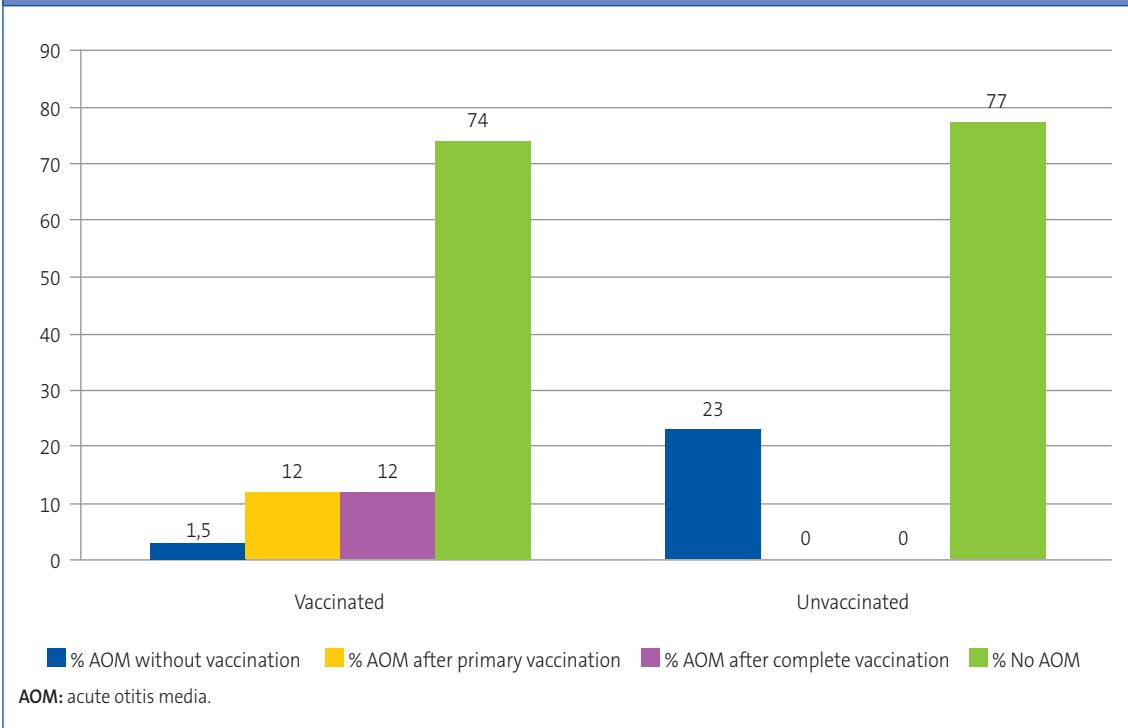
There were 6 cases of pneumonia, 2 of them diagnosed before vaccination, 2 after primary vaccination and 2 after completion of vaccination. Three of these six children attended childcare centres. The differences were not statistically significant.

**Table 1. General characteristics of patients vaccinated with PCV-13 and unvaccinated patients**

	Vaccinated (n = 126)	Incomplete or no vaccination (n = 65)	
Sex, male / female	63/63 (50%)	36/29 (55%)	$P = .48$
Months of age: mean (standard deviation)	16.22 (8.77)	19.6 (9.65)	$P = .016$
< 37 weeks' gestational age	11/126 (5%)	50/65 (4%)	$P = 1.000$
Enrolment in childcare (out of 170)	49/119 (41%)	19/51 (37%)	$P = .731$

PCV-13: 13-valent pneumococcal conjugate vaccine.

**Figure 1.** Prevalence of AOM in children vaccinated with the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (before vaccination, after primary vaccination, after complete vaccination according to their age) and children who were unvaccinated during the period under study



## DISCUSSION

After funding was withdrawn for the PCV-13 in the CM as part of the budget cuts of 2012, there was a significant reduction in the vaccination coverage of patients in the Entrevías PCC, which dropped from 98% to 64.9% (95 CI: 57.3 to 71.4), while the rate in the CM overall dropped to 77.1%.<sup>5</sup>

We did not find an increase in pneumococcal disease. One possible explanation is the persistence of the herd immunity induced by this vaccine,

which had only recently lost funding. The results may have been different if the lack of public funding had lasted longer.

Studies conducted in Kenya and Massachusetts<sup>9</sup> concluded that herd immunity can be achieved when the vaccination coverage in children aged less than 2 years is of at least 65%. Some authors<sup>3</sup> suggest that the vaccine may offer some degree of indirect protection with coverage rates as low as 40%.

An essential factor in achieving herd immunity is the reduction in the prevalence of nasopharyngeal

**Table 2.** Cumulative incidence of otitis at different ages by attendance to childcare centre prior to onset of otitis

Age group	AOM in children in childcare prior to onset/total (%)	AOM in children not in childcare prior to onset/total (%)	% children who attended childcare	P
< 6 months	0/3 (0.0%)	3/167 (1.8%)	1.8%	P = 1
< 12 months	5/24 (20.8%)	16/146 (11.0%)	14.1%	P = .031
< 18 months	18/49 (36.7%)	21/121 (17.4%)	28.8%	P = .006
< 24 months	22/57 (38.6%)	22/113 (19.5%)	33.5%	P = .007

AOM: acute otitis media.

carriage. Vaccination with PCV-13 reduces colonization of the nasopharynx by serotypes 1, 6A, 7F and 19A by approximately 50% compared to the PCV-7, but does not change the prevalence of carriage of serotype 3, as the PCV-13 does not achieve higher antibody titres. The greatest reduction in carriage has been found in serotype 19A, which may be due to the outstanding effectiveness exhibited by the PCV-13 against this serotype in the CM. The ecological niche created by the disappearance of these serotypes from the nasopharynx is occupied by other non-PCV-13 serotypes, although they seem to be less invasive than the vaccine serotypes.<sup>3</sup> The use of PCV-13 reduces nasopharyngeal colonization not only in the vaccinated subpopulation but also in unvaccinated children and adults.<sup>3</sup> Childhood immunisation indirectly protects groups of unvaccinated individuals through a reduction in the circulation of vaccine serotypes. There is evidence that prevention of pneumococcal invasive disease in adults through herd immunity is a beneficial and very cost-effective result of vaccination.<sup>10</sup>

Given the low incidence of IPD (7.7 cases per 100 000 inhabitants aged < 15 years),<sup>11</sup> we expected not to find any cases in our study. In 2007, the CM decided to start an epidemiologic surveillance system and published its results in the Heracles study. The findings of this study<sup>6,11</sup> and similar works<sup>2,12</sup> evince a significant reduction in the cumulative incidence of IPD caused by vaccine serotypes in children of all ages. In the region of Madrid, despite the discontinuation of routine vaccination with PCV-13, the reduction in the incidence of IPD has persisted. With a vaccination coverage estimated at around 70%, the reduction in the incidence of IPD by all serotypes and by vaccine serotypes has been of 68% and 84%, respectively, compared to the period preceding the introduction of the vaccine.<sup>3</sup> On the other hand, the effectiveness of the vaccine against non-invasive disease is difficult to assess, and there are fewer studies on the subject. The main limitation of our study in assessing non-invasive pneumococcal disease is that microbial culture is not usually performed in these patients,

even if they are admitted to hospital. Thus, our assessment of the differences in the incidence of AOM and pneumonia between vaccinated and unvaccinated children is limited by the uncertainty regarding the aetiology of the disease.

To reduce the risk of bias due to misdiagnosis, and since the diagnostic criteria applied to these cases were clinical, we applied the criteria established by consensus by the Asociación Española de Pediatría for the diagnosis of otitis<sup>7</sup> and pneumonia.<sup>8</sup> We collected the clinical data associated to these diagnoses in the health records, and only considered cases in which the diagnosis was supported by documented clinical manifestations.

The fact that we did not find a significant difference in the incidence of AOM between vaccinated and unvaccinated children, despite the unvaccinated cohort being older (longer duration of exposure), could reflect the modest protection (of between 0-9% according to randomised controlled trials and 17-23% to non-randomised trials) conferred by conjugated vaccines against this disease in low-risk patients, which is probably due to vaccines including a limited number of serotypes, as suggested by other authors.<sup>13</sup>

In 2014, Fortanier *et al*<sup>14</sup> performed a meta-analysis of 11 randomised controlled trials that included a total of 48 426 children aged up to 7 years vaccinated with PCV-7, and reached similar conclusions.

The additional serotypes included in the PCV-13 (especially 19A) provide increased protection against AOM. In the United States, the proportion of vaccine serotype isolates from middle ear samples dropped from 50% of the total in 2011 to 29% in 2013, with the proportion of serotype 19A isolates dropping from 34% to 10%.<sup>15</sup>

Other studies report more favourable data. In Israel, the use of PCV-7 followed by PCV-13 achieved a reduction of 77% in the incidence of AOM caused by vaccine serotypes and of 60% in the incidence of AOM of any aetiology.<sup>16</sup>

Long-term studies<sup>17</sup> have found a decrease in the incidence of chronic and complicated otitis media

with the use of the PCV-13, as well as a reduction in ventilation tube insertion. The authors of this review acknowledge that there was variability among the included studies, partly due to differences in their assessment criteria, so that its results should be interpreted with caution.

Our results showed a lower incidence of pneumonia in vaccinated children compared to unvaccinated children, but we could not reach firm conclusions due to the small sample size and number of cases (4 cases in unvaccinated or partially vaccinated children versus 2 cases in completely vaccinated children). When it comes to the incidence of pneumonia with radiological evidence of consolidation, the effectiveness of the PCV-13 ranges between 15% and 40%,<sup>3</sup> with vaccination achieving a reduction of 27% in hospital admissions and 8% in emergency department visits due to pneumonia according to a study conducted in the United States two years after the introduction of the PCV-13.<sup>18</sup>

While it is possible that we did not find differences in the incidence of non-invasive pneumococcal disease due to the sample size, which we had initially calculated to assess differences in vaccination coverage, we should keep in mind that herd immunity could be the reason that there were no differences in the incidence of AOM or pneumonia. The results of other studies recently carried out in the CM support this hypothesis.<sup>11</sup>

Similarly, we collected data on gestational age at birth to assess whether preterm birth could be a risk factor for the development of pneumococcal

disease, but we did not find differences in the incidence of AOM or pneumonia when we compared children born before and after 37 weeks' gestation.

In our study, we found a higher incidence of AOM in children who attended childcare centres, which was consistent with the findings of previous studies.<sup>19</sup> Pneumococcus is transmitted by direct person-to-person contact after prolonged physical contact. There is evidence that crowding (in prisons, camping facilities, shelters...) is associated with outbreaks,<sup>4</sup> and attendance to childcare centres with an increased risk of AOM and AOM with effusion.<sup>19</sup>

The removal of funding for the PCV-13 in the CM led to a decrease in vaccination coverage in an area with incomes below the regional average. Whereas these data do not seem to be clinically relevant, they must be taken into consideration by governing bodies when making decisions regarding vaccine funding.

## CONFLICTS OF INTEREST

The authors have no conflicts of interest to declare in relation to the preparation and publication of this article.

## ABBREVIATIONS

**AOM:** acute otitis media • **BMDS:** Basic Minimum Data Set for hospital discharge and outpatient surgery • **CI:** confidence interval • **CM:** Community of Madrid • **IPD:** invasive pneumococcal disease • **PCC:** primary care centre • **PCV:** pneumococcal conjugate vaccine • **PCV-13:** 13-valent pneumococcal conjugate vaccine • **PCV-7:** 7-valent pneumococcal conjugate vaccine.

## REFERENCES

1. Van Hoek AJ, Sheppard CL, Andrews NJ, Waight PA, Slack MPE, Harrison TG, et al. Pneumococcal carriage in children and adults two years after introduction of the thirteen valent pneumococcal conjugate vaccine in England. *Vaccine*. 2014;32:4349-55.
2. Zangeneh TT, Baracco G, Al-Tawfiq JA. Impact of conjugate pneumococcal vaccines on the changing epidemiology of pneumococcal infections. *Expert Rev Vaccines*. 2011;10:345-53.
3. Comité Asesor de Vacunas de la AEP. Neumococo. In: *Manual de vacunas en línea de la AEP* [online] [accessed 24/10/2017]. Available at <http://vacunasaep.org-documentos/manual/cap-31>
4. Enfermedad invasora por *Streptococcus pneumoniae*. In: *Servicio Madrileño de Salud* [online] [accessed 24/10/2017]. Available at: <https://goo.gl/KwN2us>

5. Enfermedad neumocócica invasora en la Comunidad de Madrid. Año 2014. *Bol Epidemiol Comunidad de Madrid*. 2015;21:5-55.
6. Picazo J, Ruiz-Contreras J, Casado-Flores J, Giangaspro E, García-de-Miguel MJ, Hernández-Sampelayo T, *et al.* Impact of introduction of conjugate vaccines in the vaccination schedule on the incidence of pediatric invasive pneumococcal disease requiring hospitalization in Madrid 2007 to 2011. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32:656-61.
7. Del Castillo Martín F, Baquero Ortigao F, Calle Cabrera T, López Robles M, V Ruiz Canela J, Alfayate Migueleza S, *et al.* Documento de consenso sobre etiología, diagnóstico y tratamiento de la otitis media aguda. *An Pediatr (Barc)*. 2012;77:345.e1-e8.
8. Andrés Martín A, Moreno Pérez D, Alfayate Miguélez S, Couceiro Gianzo J A, García García M L, Korta Muruac J, *et al.* Etiología y diagnóstico de la neumonía adquirida en la comunidad y sus formas complicadas. *An Pediatr (Barc)*. 2012;76:162.e1-e18.
9. Klugman KP. Herd protection induced by pneumococcal conjugate vaccine. *Lancet Glob Health*. 2014; 2:e365-66.
10. Loo J, Conklin L, Fleming-Dutra KE, Knoll N, Park DE, Kirk J. Systematic review of the indirect effect of pneumococcal conjugate vaccine dosing schedules on pneumococcal disease and colonization. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33:161-71.
11. Picazo J, Ruiz-Contreras J, Casado-Flores J, Negreira S, García-de-Miguel MJ, Hernández-Sampelayo T, *et al.* Expansion of serotype coverage in the universal pediatric vaccination calendar: short-term effects on age- and serotype-dependent incidence of invasive pneumococcal clinical presentations in Madrid, Spain. *Clin Vaccine Immunol*. 2013;20:1524-30.
12. Waight PA, Andrews NJ, Ladhani NJ, Sheppard CL, Slack MP, Miller E. Effect of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in England and Wales 4 years after its introduction: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2015;15:629-33.
13. Taylor S, Marcjasio P, Vergison A, Harriague J, Hausdorff WP, Haggard M. Impact of pneumococcal conjugate vaccination on otitis media: a systematic review. *Clin Infect Dis J*. 2012;54:1765-73.
14. Fortanier AC, Venekamp RP, Boonacker CWB, Hak E, Schilder AGM, Sanders EAM, *et al.* Pneumococcal conjugate vaccines for preventing otitis media (review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2014:3-17.
15. Cohen R, Levy C, Bingen E, Koskas M, Nave I, Varon E. Impact of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal nasopharyngeal carriage in children with acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31:297-301.
16. Ben-Shimol S, Givon-Lavi N, Leibovitz E, Raiz R, Greenberg D, Dagan R. Near-elimination of otitis media caused by 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV) serotypes in Southern Israel shortly after sequential introduction of 7-valent/13-valent vaccine. *Clin Infect Dis*. 2014;59:1724-32.
17. Dagan R, Pelton S, Bakaletz L, Cohen R. Prevention of early episodes of otitis media by pneumococcal vaccines might reduce progression to complex disease. *Lancet Infect Dis*. 2016;16:480-92.
18. Griffin MR, Mitchel E, Moore MR, Whitney CG, Grijalva CG. Declines in pneumonia hospitalizations of children aged <2 years associated with the use of pneumococcal conjugated vaccines. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014;63:995-8.
19. Ochoa Sangrador C. ¿Cuánto aumenta el riesgo de otitis media aguda la asistencia a guardería? *Evid Pediatr*. 2007;3:108.