

La importancia de la vacunación contra *Streptococcus pneumoniae*: reporte de caso

The importance of vaccination against *Streptococcus pneumoniae*: case report

Andrea Jacqueline Inés Rodas Figueroa *^{ORCID}, Sara Eloisa Rivera Molina **^{ORCID},
Sairy Natalia Pérez Murillo **^{ORCID}, Marcela Alejandra Orellana Morales ***^{ORCID},

* Médico en Servicio Social, Hospital María, Especialidades Pediátricas. Facultad de Ciencias Médicas,
Universidad Nacional Autónoma de Honduras.

** MD, Especialista en Infectología Pediátrica, Hospital María, Especialidades Pediátricas.

*** MD, MSc, Epidemiología, Hospital María, Especialidades Pediátricas.

RESUMEN

Antecedentes: *Streptococcus pneumoniae* (neumococo) es la principal causa de neumonía y meningitis en la población pediátrica. Se han identificado más de 100 serotipos de neumococo. Los serotipos prevalentes varían según las regiones y estos datos epidemiológicos son tomados en cuenta en el desarrollo de nuevas vacunas. Las vacunas frente a neumococo han tenido un gran impacto en la reducción de la enfermedad.

Descripción del caso clínico: lactante masculino, sin antecedentes personales patológicos, inmigrante, con esquema de vacunación incompleto. Ingresa con historia de tos, fiebre y dificultad respiratoria de 5 días de evolución. Radiografía de tórax: consolidación en lóbulo medio y derrame pleural derecho. En el Gram y cultivo de líquido pleural: se identifica *Streptococcus pneumoniae* como patógeno causal.

Conclusiones: se presenta un paciente sin antecedente de vacunación contra neumococo, en el que se identificó neumonía complicada con empiema por *S. pneumoniae*. La intervención más costoefectiva para reducir la carga de enfermedad neumocócica es la vacunación. Posterior a la introducción de las vacunas a los programas nacionales de vacunación, ocurre el fenómeno de reemplazo de serotipos circulantes, de acá surge la importancia del desarrollo de vacunas que amplíen la protección frente a serotipos no incluidos en las vacunas actuales.

Palabras Clave: *Streptococcus pneumoniae*, neumonía, vacuna neumocócica conjugada, reporte de caso.

ABSTRACT

Background: *Streptococcus pneumoniae* is the leading cause of pneumonia and meningitis in the pediatric population. More than 100 pneumococcal serotypes have been identified. The prevalent serotypes vary from region to region, and this epidemiological data is considered in the development of new vaccines. Pneumococcal vaccines have had a major impact in reducing disease.

Case description: male infant, with no pathologic personal history, immigrant, with incomplete vaccination schedule. He was admitted with a history of 5 days of cough, fever, and respiratory distress. Chest X-ray: consolidation in the middle lobe and right pleural effusion. Gram and culture of pleural fluid revealed *Streptococcus pneumoniae* as the causal pathogen.

Conclusions: we present a patient, with no pneumococcal vaccination, in whom pneumonia complicated with empyema due to *S. pneumoniae* was identified. The most cost-effective intervention to reduce the burden of pneumococcal disease is vaccination. After the introduction of vaccines to national vaccination programs, the phenomenon of replacement of circulating serotypes occurs, hence the importance of developing vaccines that extend protection against serotypes not included in current vaccines.

Keywords: *Streptococcus pneumoniae*, Pneumonia, Pneumococcal Conjugate Vaccine, Case Report

Correspondencia:

Andrea Jacqueline Inés Rodas Figueroa,
andrea.jrodas@gmail.com / Teléfono:(504) 3190-0245
Médico en Servicio Social, Hospital María, Especialidades Pediátricas
Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional Autónoma de Honduras.
Recibido: 13 Abril del 2022. Aceptado: 14 Junio del 2022.

Introducción

El neumococo o *Streptococcus pneumoniae* es un diplococo Gram positivo. (1) Su nombre proviene de su capacidad de producir neumonía, sobre todo en menores de 5 años. (2–4) Estructuralmente, el neumococo cuenta con una cápsula de polisacáridos que le protege de la fagocitosis, este es considerado su factor de virulencia más importante. Otras características de las que depende la virulencia del neumococo son: su serotipo, composición química y el tamaño del polisacárido capsular, el cual es la base del desarrollo de las vacunas antineumocócicas. (3,5) Con base a las diferencias antigénicas capsulares, se han identificado más de 100 serotipos de *S. pneumoniae* (6), de los cuales al menos 10 son responsables de la Enfermedad Neumocócica Invasora (ENI). Los serotipos identificados varían según región geográfica, edad y periodo de estudio. (2,5) Según el reporte del Sistema de Redes de Vigilancia de los Agentes Responsables de Neumonías y Meningitis Bacterianas (SIREVA II) 2018, en Honduras los serotipos 14, 19F y 23A son los más prevalentes en <5 años y los serotipos 9V, 10A, 13, 12F y 10F en >5 años. (3,7) Entre las enfermedades causadas por *S. pneumoniae*, las neumonías y las meningitis son las más graves. (8) Según la Organización Panamericana de la Salud, el 95% de los casos de neumonía y el 99% de las muertes por neumonía neumocócica suceden en niños menores de 5 años de países de bajos ingresos. (8) La vacunación es un pilar fundamental para reducir la carga de la enfermedad por *Streptococcus pneumoniae*.

Presentación de Caso

Lactante mayor masculino de 30 meses de vida, originario de Haití. El paciente junto a su madre y hermana migraron de su país hace 2 meses hacia Estados Unidos de América. Viviendo durante este tiempo en refugios concurridos y utilizando transporte público. El paciente sin antecedentes personales patológicos de importancia, sin embargo, su esquema de vacunación se encontraba incompleto para su edad, ya que solo contaba con la vacuna contra el virus de Hepatitis B aplicada a su nacimiento. Ingresó al Hospital María, Especialidades Pediátricas, en Tegucigalpa, referido desde un establecimiento de salud de primer nivel por

sospecha de infección por SARS-CoV-2. A su ingreso, con historia de 5 días de tos seca, sin predominio de horario, no cianotizante, no emetizante, acompañada de 3 días de fiebre, subjetivamente alta, sin predominio de horario, atenuada con paracetamol. Además, desde hace 2 días con dificultad respiratoria caracterizada por tiraje intercostal y taquipnea. Ingresó directamente a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) para pacientes con COVID-19. A su ingreso presentó escala de coma Glasgow 15/15, con presión arterial 112/64 mmHg, presión arterial media 80 mmHg, frecuencia cardíaca 173 latidos por minuto, frecuencia respiratoria 60 respiraciones por minuto, SaO₂= 77% sin oxígeno suplementario, con uso de músculos accesorios (tiraje supraclavicular e intercostal). A la percusión pulmonar matidez en hemitorax derecho y a su auscultación roncus y crépitos basales izquierdo e hipoventilación basal derecha. Se ingresó con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad complicada con derrame y sospecha de COVID-19, recibiendo oxígeno suplementario con dispositivo de alto flujo y colocación de sonda endopleural en la UCIP, evidenciando hallazgos en la radiografía de tórax donde se observó consolidado en lóbulo medio más derrame derecho, ver figura No. 1.

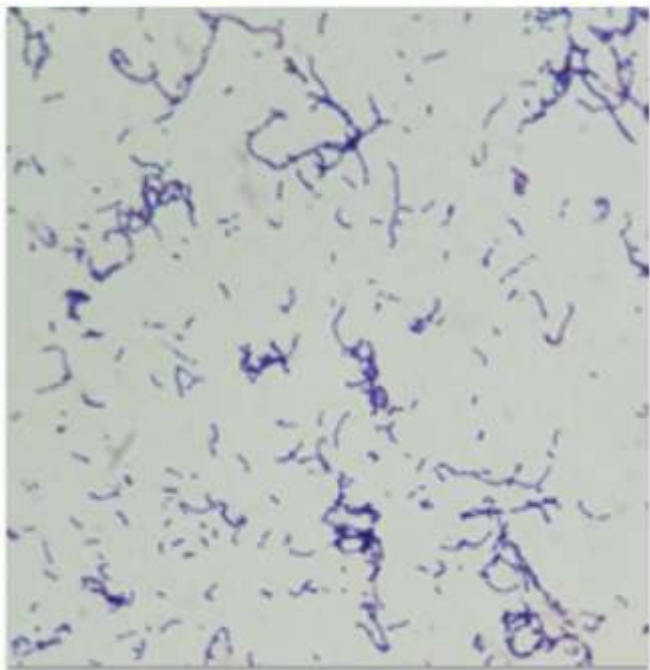
Figura No.1 Radiografía de tórax del paciente al ingreso al hospital.



Fuente: expediente clínico

Se inició cobertura antimicrobiana con ceftriaxona y clindamicina cubriendo *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilinas y *Staphylococcus aureus* meticilino sensible, como posibles microorganismos causales de neumonía complicada con derrame. Se observó que el derrame pleural no resolvió (70%), por lo que requirió reemplazo de una nueva sonda endopleural por toracostomía, donde se reportó líquido intrapleural de aspecto turbio y purulento. Laboratorialmente identificando en citoquímica del líquido pleural: físico: pH 7.0, color amarillo, aspecto turbio, coágulo presente, polimorfonucleares de 75%, mononucleares 25%, químico: LDH 8564 U/L (LDH sérico 272.27 U/L), Glucosa 3.0 mg/dL, Proteínas 3.51 g/dL (proteínas séricas: 5.24 g/dL) y examen en fresco: levaduras no se observan, eritrocitos 25-30 por campo, leucocitos incontables, conteo celular de 7650 células/mm³. Con bacterias escasas. En la tinción de Gram se observó cocos Gram positivos en cadenas cortas y por medio de cultivo se identifica *Streptococcus pneumoniae* (no fue posible realizar antibiograma) y no se logró identificar el serotipo, ver figura No. 2.

Figura No. 2 Tinción de Gram de líquido pleural, en la cual se identificaron cocos Gram positivos en cadenas (*Streptococcus pneumoniae*).



Fuente: expediente clínico

El RT-PCR para SARS-CoV-2 fue reportado negativo. Complementando estudios de imagen se realizó una tomografía axial computarizada de tórax la cual reportó neumotórax en hemitórax derecho, lóbulo medio e inferior colapsados y en su interior broncograma aéreo, con derrame pleural en aproximadamente 50cc y el parénquima pulmonar izquierdo se observó consolidación en segmento apicoposterior, se llegó a impresionar diagnóstico de hidroneumotórax derecho con atelectasias vs consolidación en el lóbulo medio e inferior derecho. A los 5 días del inicio de la cobertura antibiótica, la evolución clínica y radiológica fue satisfactoria, tolerando descensos en el aporte de oxígeno suplementario y permaneció afebril, logrando traslado a otro establecimiento de salud donde tuvo una evolución satisfactoria y finalizó su cobertura antibiótica.

Discusión

El *Streptococcus pneumoniae* (neumococo) representa una de las principales causas de morbimortalidad en la población pediátrica. (2) La Organización Mundial de la Salud estima que más de 1.1 millones de niños menores de 5 años mueren anualmente por neumonía a nivel mundial. El *S. pneumoniae* es la principal causa de neumonía bacteriana adquirida en la comunidad, causando aproximadamente 13.8 millones de casos al año de forma global. (4) Entre todas las causas de fallecimientos por *S. pneumoniae*, la neumonía representa el 81% y la meningitis el 12%. (8) El neumococo también causa otitis media aguda (OMA) y, aunque normalmente el curso clínico es favorable, este diagnóstico altera las actividades diarias de los pacientes y sus familias, conlleva elevados costos en salud y consumo de antibióticos. Más del 80% de los niños sufren al menos un episodio de OMA antes de cumplir los 3 años de edad y el 40% de los niños presenta al menos 6 episodios antes de cumplir 7 años. (5) La OMS ha identificado al *S. pneumoniae* como un patógeno importante, responsable de más de 50% de las muertes por infecciones respiratorias de vías inferiores. (12) La enfermedad neumocócica es la primera causa de muerte prevenible por vacunación, en todas las poblaciones. (13) Las infecciones por *S. pneumoniae*, se tratan con antibioticoterapia

la cual, con el paso del tiempo se vuelve un desafío con la aparición de multidrogoresistencia. (13) En Honduras, el neumococo se ha detectado en laboratorios como el agente etiológico principal de meningitis y neumonías. Está reportado que el 4% de las hospitalizaciones en Honduras corresponden a neumonías. (9) El reservorio natural del *S. pneumoniae* es la nasofaringe humana. La colonización es el paso inicial antes de producir manifestaciones clínicas, esto implica la formación de estructuras especializadas llamadas biopelículas que pueden persistir por meses sin causar enfermedad. (3-5,10,11) La vía de transmisión del neumococo es a través de la vía aérea por secreciones nasofaríngeas, por contacto directo de una persona susceptible a gotículas infecciosas, causa diversas enfermedades. (3,4) Su ingreso a través de la nasofaringe al área paranasal causa sinusitis, al migrar al oído medio causa otitis media aguda, o por inhalación puede llegar a los pulmones y causar neumonía. Además, a través de su diseminación puede llegar a causar enfermedades sistémicas como bacteriemia y meningitis. La manifestación clínica más común es la otitis media aguda, siendo *S. pneumoniae* el responsable en 25-50% de los casos. (2) Las enfermedades por neumococo pueden ser invasivas cuando se identifica el microorganismo en un líquido normalmente estéril, como el líquido articular, sanguíneo, pleural o cefalorraquídeo, como se describió en el caso. La enfermedad neumocócica invasiva (ENI), presentaciones clínicas más graves, son la neumonía bacteriémica, empiema, meningitis, artritis y las bacteriemias. Todas las personas son susceptibles a una infección por *S. pneumoniae*, sin embargo, los grupos más vulnerables son: menores de 2 años, mayores de 65 años, comorbilidades como enfermedades crónicas pulmonares, renales, inmunológicas, cardíacas, fumadores, diabéticos, asplenia anatómica o funcional. Otros factores de riesgo que aumentan la vulnerabilidad a enfermedades neumocócicas son el hacinamiento, la pobreza, la exposición al humo de tabaco e infecciones recurrentes de vías respiratorias superiores. (1) La infección por *S. pneumoniae* se da más frecuente entre los 2 meses y 3 años de vida, la colonización en nasofaringe es común en los

pacientes pediátricos, sobre todo en niños que no han recibido lactancia materna, niños en desnutrición, en aquellos que viven en hacinamiento y aquellos que han presentado infecciones virales recientes. (2) Se estima que el 25 -60% de los niños menores de 4 años están colonizados por neumococo, (4) de ahí la importancia de la vacunación.

La inmunidad contra la enfermedad neumocócica se puede adquirir de forma pasiva por vía transplacentaria o de forma activa a través de la inmunización con vacunas o posterior a la infección. Las vacunas antineumocócicas son las intervenciones más costoefectivas para la prevención de la enfermedad. Estas, han tenido un impacto importante en la disminución de la mortalidad asociada. Estudios de modelaje en países de bajos y medianos ingresos estiman que después de 2019, se experimentará una considerable reducción en la mortalidad por enfermedades prevenibles por vacunación, incluyendo *S. pneumoniae*. (13)

Existen diferentes tipos de vacunas en la actualidad, entre ellas la Vacuna Neumocócica Conjugada (PCV, por sus siglas en inglés) y la Vacuna de Polisacáridos para Neumococo (PPV, por sus siglas en inglés).

Entre 1923 y 1925, se comenzaron a formular vacunas, basadas en la caracterización de la cápsula de polisacáridos de ciertos serotipos del *S. pneumoniae*. En la década de 1970, se trabajó en el desarrollo de nuevas vacunas antineumocócicas, catalogando serotipos de neumococo y llevando a cabo ensayos clínicos de vacunas 7-valentes y 12-valentes, que luego evolucionaron hasta incluir hasta 14 serotipos. En 1983, algunas compañías comenzaron a producir la vacuna que incluía 23 serotipos (PPV23), esta vacuna induce una respuesta inmune independiente de células T, lo cual implica que brinde una inmunogenicidad débil en menores de 2 años y no produzca una respuesta anamnésica a ninguna edad. (5) Después del 2000, se comenzaron a producir las vacunas neumocócicas conjugadas (PCV). Las PCV fueron desarrolladas al conjugar los polisacáridos de superficie a proteínas transportadoras, las cuales favorecen una respuesta inmune dependiente de células T y brindan protección a niños pequeños. (10,12)

En el 2000, se aprobó la primera vacuna antineumocócica conjugada: PCV 7-valente. Para el 2015 ya se contaba con las vacunas PCV10 y PCV13, las cuales rápidamente sustituyeron a PCV7 en más de 130 países a nivel mundial. La vacuna PCV13 contiene los serotipos encontrados con mayor frecuencia en Latinoamérica. En Latinoamérica, la vacuna PCV13 se encuentra disponible en los programas públicos de vacunación de todos los países a excepción de Brasil, El Salvador, Chile y Ecuador donde se administra la PCV10. (3)

La PPV23 está indicada para la inmunización activa frente a la enfermedad causada por los serotipos de neumococos incluidos en la vacuna y se recomienda a personas de 2 años de edad o mayores que presenten un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad por la enfermedad neumocócica. (4,12) En Honduras, desde el 1 de abril de 2011, se vacunan a los niños con 3 dosis de la vacuna PCV13 a los 2, 4 y 6 meses de edad. (9)

¿Cuál ha sido el impacto de la introducción de las vacunas antineumocócicas?

Las vacunas son muy efectivas, su cobertura varía de una región a otra por los diferentes serotipos de *S. pneumoniae* que circulan. (10) Las PCV proveen mejor inmunogenicidad y capacidad para afectar el estado de portador nasofaríngeo, lo que brinda el nivel más alto de protección para los niños vacunados y un nivel satisfactorio de protección para la población no vacunada. (14) La vacuna reduce la incidencia de portadores, logrando una protección indirecta en la población no vacunada, conocida como efecto rebaño. Este efecto se debe a la alta concentración de anticuerpos en la mucosa nasofaríngea y posiblemente por las células B de memoria en este mismo sitio. (10) El impacto de la inmunización contra la ENI, neumonía y otitis media es producto de la reducción de la enfermedad producida por los serotipos incluidos en cada una de las formulaciones, observándose un incremento variable de la enfermedad por serotipos no vacunales y dependiendo del contexto geográfico. (5) Después de la introducción de las vacunas antineumocócicas, la reducción de la incidencia de enfermedades invasivas neumocócicas ha variado a través de las naciones de 37 - 80%. (2)

¿Por qué se debe continuar la investigación para el desarrollo de nuevas vacunas contra el neumococo?

La transmisión de serotipos vacunales ha disminuido después de la introducción de PCV10 y PCV13, confirmando la importancia de estas en los programas de vacunación a nivel mundial. (14,15) Sin embargo, luego de años de introducción de las PCV se ha observado el fenómeno de reemplazo: la reducción en la incidencia de infecciones causadas por los serotipos incluidos en las vacunas y el incremento de los serotipos no vacunales. En la actualidad, nuevas vacunas están en desarrollo y el objetivo principal es ampliar la protección frente a serotipos no incluidos en las PCV autorizadas. (12) Debido al fenómeno de reemplazo, se han desarrollado vacunas con serotipos adicionales, por ejemplo, la PCV15, que incluye los serotipos 22F y 33F. (10,14) Actualmente, además de las PCV10 y PCV13, se dispone de vacunas aprobadas en adultos que incluyen 15 y 20 serotipos. Otras vacunas, como las que incluyen 21 y 24 serotipos se encuentran en diferentes etapas de investigación. (16)

Es crucial mantener altos niveles de cobertura en todos los países, este esfuerzo requiere compromiso político continuo, fondos, y compromiso de la sociedad civil al promover los beneficios de la vacuna, mejorar la confianza al público y brindando seguridad y eficacia de las vacunas, reforzando los programas de inmunización a través de educación, entrenamiento y supervisión. Identificar los serotipos que afectan a las diferentes poblaciones por regiones es importante para determinar la vacuna más efectiva para cada población. En Honduras, no se realiza tipificación a todos los aislamientos de *S. pneumoniae*, por lo que se desconoce cuáles son los serotipos circulantes prevalentes posterior a la introducción de la vacuna PCV13. Adicionalmente, no existen datos sobre la susceptibilidad que estos serotipos poseen a diferentes antimicrobianos.

¿Cuáles son las limitantes en el desarrollo de nuevas vacunas frente *S. pneumoniae*?

Los mayores retos están relacionados con la complejidad, los elevados costos y el tiempo que conlleva el desarrollo de nuevas vacunas. El desarrollo de vacunas frente al neumococo se

dificulta debido a la diversidad y limitada inmunogenicidad de la cápsula de polisacáridos de *S. pneumoniae*. (2) Específicamente las vacunas neumocócicas de polisacáridos, tienen como limitante que no inducen memoria inmunológica, y la protección tiene una duración entre 3 y 5 años, y son poco inmunogénicas en niños menores de 2 años. (10) Las vacunas aprobadas han demostrado su impacto a través de la disminución de la enfermedad neumocócica. Sin embargo, el fenómeno de reemplazo refleja la capacidad de adaptación del *S. pneumoniae*, la cual conlleva cierta ventaja en relación a la velocidad en la que se desarrollan nuevas vacunas, las cuales deben pasar múltiples fases antes de su aprobación y disponibilidad en los programas de vacunación nacionales.

Conclusiones

Se presentó el caso de un paciente de 30 meses de edad con esquema de vacunación incompleto, ingresó en estado crítico a la Unidad de Cuidados Intensivos por enfermedad pleuropulmonar complicada. El paciente presentó una enfermedad potencialmente prevenible por vacunación, este caso refleja la importancia de las vacunas frente *S. pneumoniae*, las cuales son un pilar fundamental en la reducción de la incidencia de la enfermedad, disminuyendo la morbimortalidad asociada, evitando el impacto emocional en los pacientes y sus familiares, además de reducir significativamente los costos directos e indirectos y la resistencia a antimicrobianos. Debido al fenómeno de reemplazo, es de vital importancia el desarrollo acelerado de nuevas vacunas que protejan contra los principales serotipos circulantes.

Agradecimientos: agradecemos al Hospital María, Especialidades Pediátricas por proveer su apoyo e información para la documentación de este reporte de caso.

Bibliografía

1. Janoff EN, Musher DM. *Streptococcus pneumoniae*. In: Dolin R, Blaser MJ, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases* [Internet]. Ninth Edition. Philadelphia: Elsevier; 2020. p. 2473–91. Available from: <http://www>.
2. Fitzwater SP, Chandran A, Santosham M, Johnson HL. The worldwide impact of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatric Infectious Disease Journal* [Internet]. 2012 May [cited 2022 Feb 10];31(5):501–8. Available from: https://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2012/05000/The_Worldwide_Impact_of_the_Seven_valent_16.aspx
3. Delgado NS, Rojas DM, Lugo J. Serotipos vacunales y no vacunales de *Streptococcus pneumoniae* en niños de Latinoamérica: revisión del último reporte SIREVA II. *CES Medicina* [Internet]. 2020 Dec 9 [cited 2022 Feb 13];34(3):179–87. Available from: <https://revistas.ces.edu.co/index.php/medicina/article/view/5583>
4. Jansá RC, París JM, Jiménez JAQ, González-Moro JMR. Vacunación en neumococo. Actuación en la farmacia comunitaria. *Farmacéuticos Comunitarios* [Internet]. 2016 Jun 30 [cited 2022 Feb 13];8(2):35–47. Available from: <https://raco.cat/index.php/FC/article/view/320801>
5. de Moraes JC, Pérez Porcuna XM, Nieto-Guevara J, Eisman A, Torres B, Gonzalez Redondo JL, et al. Vacunación frente a la enfermedad neumocócica con vacunas conjugadas: ¿qué es lo que verdaderamente importa? *Vacunas*. 2020 Jan 1;21(1):23–40.
6. *Streptococcus pneumoniae: Information for Clinicians* | CDC [Internet]. [cited 2022 Mar 22]. Available from: <https://www.cdc.gov/pneumococcal/clinicians/streptococcus-pneumoniae.html>
7. Organización Panamericana de la Salud. Informe regional de SIREVA II, 2018. Informe regional de SIREVA II, 2018. Washington D.C.: Pan American Health Organization; 2018.

8. Neumococo - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. [cited 2022 Feb 14]. Available from: <https://www.paho.org/es/temas/neumococo>
9. Gerardo Banegas O, Alemán G, Mejía N. Artículo de Opinión PROYECCIONES DEL IMPACTO CON LA INTRODUCCIÓN DE LA VACUNA ANTINEUMOCOCIC A EN HONDURAS. *Acta Pediátrica Hondureña*. 2011;123–8.
10. Potin M. Vacunas anti-neumocócicas en población pediátrica: actualización. *Revista chilena de infectología* [Internet]. 2014 Aug 1 [cited 2022 Feb 13];31(4):452–6. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182014000400011&lng=es&nrm=iso&tlng=es
11. Black S, Eskola J, Whitney C, Shinefield H. Pneumococcal conjugate vaccine and pneumococcal common protein vaccines. In: Plotkins S, Orenstein W, Offit P, editors. *Vaccines*. Fifth. 2008. p. 531–67.
12. Oliveira GS, Oliveira MLS, Miyaji EN, Rodrigues TC. Pneumococcal Vaccines: Past Findings, Present Work, and Future Strategies. *Vaccines* 2021, Vol 9, Page 1338 [Internet]. 2021 Nov 17 [cited 2022 Mar 8];9(11):1338. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-393X/9/11/1338/html>
13. Li X, Mukandavire C, Cucunubá ZM, Echeverria Londono S, Abbas K, Clapham HE, et al. Estimating the health impact of vaccination against ten pathogens in 98 low-income and middle-income countries from 2000 to 2030: a modelling study. *The Lancet* [Internet]. 2021 Jan 30 [cited 2022 Feb 10];397(10272):398–408. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S014067362032657X/fulltext>
14. Esposito S, Principi N. Safety and tolerability of pneumococcal vaccines in children. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2016 Jun 2;15(6):777–85.
15. Tvedskov ESF, Hovmand N, Benfield T, Tinggaard M. Pneumococcal carriage among children in low and lower-middle-income countries: A systematic review. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2022 Feb 13];115:1–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34800691/>
16. Fairman J, Agarwal P, Barbanel S, Behrens C, Berges A, Burky J, et al. Non-clinical immunological comparison of a Next-Generation 24-valent pneumococcal conjugate vaccine (VAX-24) using site-specific carrier protein conjugation to the current standard of care (PCV13 and PPV23). *Vaccine* [Internet]. 2021 May 27 [cited 2022 Mar 22];39(23):3197–206. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33965258/>
17. van Zandvoort K, Checchi F, Diggle E, Eggo RM, Gadroen K, Mulholland K, et al. Pneumococcal conjugate vaccine use during humanitarian crises. *Vaccine* [Internet]. 2019 Oct 23 [cited 2022 Feb 13];37(45):6787–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31562004/>
18. Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M, Jansen KU, Jayawardene D, Devlin C, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults. *Vaccine*. 2013 Aug 2;31(35):3577–84.
19. Lisa A. Jackson, Kathleen M. Neuzil. Pneumococcal polysaccharide vaccines. In: Plotkin S, Orenstein W, Offit P, editors. *Vaccines*. Fifth. Saunders; 2008.
20. Valente C, Hinds J, Gould KA, Pinto FR, de Lencastre H, Sá-Leão R. Impact of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on *Streptococcus pneumoniae* multiple serotype carriage. *Vaccine* [Internet]. 2016 Jul 25 [cited 2022 Mar 7];34(34):4072–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27325351/>