

Cuatro escenarios para desarrollar la inmunidad COVID-19 (I)

01/09/2020

Las impresiones de un grupo de expertos inmunólogos sobre la manera de desarrollar inmunidad al SARS-CoV-2 se han recogido en un *paper* que publica [STAT](#) con el título: “*Cuatro escenarios para poder desarrollar inmunidad a la COVID-19*”. Debido al interesante abordaje de esta cuestión, hemos decidido dividir estos cuatro escenarios en dos entregas. A continuación se expone la primera de ellas:

A medida que el mundo lucha para eliminar el virus, muchos nos preguntamos cómo será el futuro y cómo aprenderemos a convivir con él. ¿Conservará la capacidad para hacernos enfermar tan gravemente?, ¿aprenderá y recordará nuestro sistema inmune cómo sobrellevar la nueva amenaza?, ¿protegerán las vacunas?, ¿durará su protección?

Estas acuciantes preguntas lo son aún más al conocerse los casos de reinfecciones en [Hong Kong](#) y Reno (esta última de mayor gravedad respecto de la primera infección). Vineet Menarchery, investigador de los coronavirus en la *University of Texas Medical Branch* de Galveston, dibuja cuatro escenarios acerca de cómo puede el humano interactuar en el tiempo con el SARS-CoV-2 o, en otras palabras, ¿qué tipo de inmunidad podemos esperar? Al considerar las posibilidades futuras cuando se habla de inmunidad humana, se plantean cuatro escenarios: inmunidad esterilizante, inmunidad funcional, inmunidad menguante (*waning*) y pérdida inmunitaria.

Inmunidad esterilizante

Disponer de una inmunidad esterilizante supondría el mejor escenario posible. Describe un sistema inmune armado frente a un enemigo al que es capaz de repeler antes de que tenga lugar la infección. Las infecciones consideradas como que se “pasan y listo” inducen unas respuestas inmunes robustas y duraderas solo con el primer encuentro con el patógeno, de manera que no nos podemos reinfectar. El sarampión se puede incluir en el catálogo de enfermedades que generan este tipo de inmunidad. La mala noticia es que los virus que infectan al humano vía las membranas mucosas de la garganta y de la nariz, como el SARS-CoV-2, no suelen inducen inmunidad esterilizante. La Dra. Koopmans, viróloga del *Erasmus Medical Center* de Rotterdam, es de la misma opinión. Por el contrario, el Dr. Florian Krammer, vacunólogo de la *Icahn School of Medicine at Mount Sinai Hospital* en New York, cree que algunas personas desarrollarán inmunidad esterilizante tras padecer COVID-19.

Una observación sobre este tipo de inmunidad: si la infección natural no la desencadena, podemos pensar que la vacunación tampoco lo hará. Malik Peiris, experto en coronavirus de la Universidad de Hong Kong y uno de los descubridores del SARS-CoV-1, apunta a que, hasta ahora, en los ensayos con primates no humanos de la mayoría de las vacunas experimentales, se ha observado que éstas protegen los pulmones frente a la enfermedad grave, pero no impiden la replicación del virus en las vías aéreas altas. Si el modelo primate predice cómo se comportarán las vacunas en el humano, esos estudios sugerirían que todavía mucha gente podría infectarse y expeler suficiente cantidad de virus que podría infectar a terceros, pero sin hacerles enfermar de gravedad o provocarles la muerte. Por supuesto que lo que queremos todos es que la inmunidad proteja al individuo, tanto de la infección como de la transmisión, pero puede ser que no se llegue a conseguir proteger de la infección del tracto respiratorio superior y evitar la transmisión porque es más que un reto.

Inmunidad funcional

Se puede conseguir. Es el escenario más plausible.

En este escenario el sistema inmune de las personas que han padecido la enfermedad o han sido vacunadas reconoce y lucha contra el virus, lo que no evita que lo contraiga en el futuro. No obstante, tras un contacto con el virus, el sistema inmune se pondría en marcha y evitaría desarrollar un cuadro clínico grave. Se padecería un cuadro catarral leve. Menachery y Peirik piensan que si has pasado COVID-19, la probabilidad de fallecer como consecuencia de un segundo episodio es muy baja, siempre que haya cierto nivel inmunitario.

Hay un gran debate y preocupación acerca de cuánto durará la respuesta inmune al virus. Unos pocos artículos científicos sugieren que algunas personas no desarrollarán altos títulos de anticuerpos, mientras que otros apuntan a que decaerán con rapidez. Todos los expertos consultados coinciden en que las respuestas inmunes son exactamente las que se esperan, y que el caso de Hong Kong lo que hace es apoyar esas suposiciones.

El hecho de que alguien se pueda reinfectar no sorprende, pero en ese caso, la reinfección no originó enfermedad, según Peiris. La Dra. Angela Rasmussen de la *Columbia University* de Nueva York comentó que es difícil dar una respuesta definitiva dada la limitada experiencia con este nuevo coronavirus, pero no ve razones para creer que el sistema inmune vaya a comportarse con este virus respiratorio de una manera distinta a como lo hace con otros. Hasta la fecha la evidencia apoya la existencia de una inmunidad funcional, pero la única manera de conocer cuánto tiempo dura es mediante el seguimiento a largo plazo para comprobar si decae la respuesta.

La idea, por tanto, es: tus niveles de anticuerpos pueden descender pero tu memoria inmune no desaparece. Ello quiere decir que cuando tu sistema inmune queda "impregnado" (*priming*) y se reencuentra con el virus, la producción de

anticuerpos se dispara en tiempo y cantidad. Otro descubridor del SARS-CoV-1, Christian Drosten, del *Institute of Virology at Berlin's Charité University Hospital*, describe un futuro que se ajusta a lo expuesto por sus colegas: es posible reinfectarse, pero de manera sintomática o con una clínica leve y con escasa replicación vírica. Este dato, según Drosten, es un gran "bonus". Si la gente vuelve a infectarse no generará altos niveles de SARS-CoV-2 en el tracto respiratorio y, por tanto, no contribuirá mucho a la diseminación del virus. La enfermedad, con el tiempo, no solo será menos peligrosa, sino que también será menos frecuente.

Otra esperanzadora parte de este escenario tiene relación con los niños pequeños. El Dr. Krammer, a este respecto, espera que los niños pequeños que se enfrentan por primera vez al virus pueden reinfectarse varias veces a lo largo de sus vidas, pero éstas no provocarán enfermedad grave, incluso cuando sean añosos. Vislumbra este escenario en ausencia de vacunas, pero su existencia no hará más que acelerar el proceso.

Mientras que este segundo escenario parece esperanzador, hay que poner una nota de precaución: **"esta protección será a nivel individual y sería posible que quedaran bolsas de población que nunca se ha infectado o que no han recibido la vacuna. Ellos podrán padecer una enfermedad grave"**.

Traducido y adaptado por José A. Navarro-Alonso M.D.

Pediatra. Comité Editorial A.E.V.

janavarroalonso@gmail.com

Prohibida la reproducción total o parcial de esta información sin citar su fuente

La F.D.A. de los Estados Unidos y las críticas del presidente Trump

01/09/2020

Según noticias de [STAT](#), el Presidente Donald Trump ha iniciado una cruzada contra la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos en relación a la aprobación de las vacunas candidatas frente a la COVID-19. Algunos oficiales sanitarios de esa agencia han comentado que los ataques del presidente dañan a su credibilidad y temen que los incentivos políticos - las elecciones presidenciales del 3 de noviembre- puedan interferir en sus decisiones. A este respecto, debe considerarse que una aprobación prematura de las vacunas candidatas puede debilitar la confianza de la población americana en cuanto a su seguridad.

El pasado sábado, Trump acusó a la FDA de formar parte de una conspiración política (*deep state*) para dañar su campaña para la reelección. Hay que tener en cuenta que la FDA es una agencia política y que a su director lo nombran los políticos. Y aunque la clase política siempre ha interferido con la Agencia, tanto con republicanos como con demócratas, nunca lo han hecho tanto como con esta Administración, y menos aún, socavando el prestigio de sus empleados.

Como recientes injerencias en esta pandemia destaca la emisión de autorizaciones de uso en emergencia para la hidroxiclороquina y el plasma sanguíneo de pacientes recuperados de COVID19, siendo muy criticadas por la

Administración Trump cuando la FDA decidió rescindir su aprobación.

¿Habrá una vacuna para finales de año? Una entrevista con el Dr. Paul Offit (Parte II)

01/09/2020

En [Medscape Infectious Diseases](#) se publica la transcripción de una entrevista al Dr. Paul Offit, profesor de pediatría del CHOP (*Children's Hospital of Philadelphia*), que se realizó el pasado 14 de agosto con el título "*How likely is a COVID-19 vaccine by the end of the year?*" y se ha traducido por su manifiesto interés. Dada su extensión, hemos considerado conveniente fraccionarla en dos entregas. He aquí la segunda de ellas:

Pregunta. Usted pertenece al comité asesor que aprueba las vacunas en la FDA. ¿Emitirá recomendaciones este organismo?

Respuesta. Sí, y me remito a la respuesta de su comisionado que se publicó en la revista [JAMA](#): "Dada la potencial difusión de una vacuna, se precisa de una discusión transparente antes de autorizar el uso de una vacuna en aras de que el público comprenda la evidencia que apoya su seguridad y eficacia".

El Dr. Anthony Fauci ha dicho que si la vacuna tiene una

efectividad del 50%-60%, es suficiente.

Espero que sea superior. La respuesta a la pregunta es: ¿a qué porcentaje de la población necesitas vacunar para poder detener la diseminación del virus? Y la respuesta depende de dos cosas: la contagiosidad del virus y la eficacia de la vacuna. Si asumimos un número reproductivo (R_0 de 2) y si asumimos una efectividad del 75%, sería razonable y factible que tendríamos que vacunar a 2/3 de la población, y si es del 50%, necesitarías vacunar al 100%.

¿Piensa que se reclutarán niños para los ensayos clínicos?

Hasta donde conozco, el límite inferior de edad de los participantes en los ensayos actualmente en fase III es de 18 años.

¿Y qué pasa con los de más de 65 años?

Sí, están participando en los ensayos y, además, son un grupo prioritario.

¿Qué hay acerca de los datos que sugieren que la vacuna puede ser menos efectiva en las personas con obesidad y sobrepeso?

Es posible. Se trata de un grupo en riesgo de padecer enfermedad grave, quizás porque no generan una adecuada respuesta inmune para deshacerse del virus.

A propósito de la estrategia de los anticuerpos monoclonales, ¿su mecanismo de acción sería como el de las vacunas?

La gran diferencia es que esos anticuerpos dirigidos frente al

receptor binding domain de la *spike* del SARS-CoV-2 tienen una vida media, como mucho, que no llega a los seis meses, mientras que las vacunas generan una respuesta inmune activa que, al menos teóricamente, van a tener una vida media muy superior.

Su respuesta, ¿reforzaría el concepto de que si padeces COVID-19 tienes inmunidad posterior?, ¿pueden ayudar los anticuerpos monoclonales en el desarrollo de una vacuna?

Correcto. Si, por ejemplo, administras esos anticuerpos neutralizantes, mides la cantidad presente en el suero y compruebas si estás o no protegido. Ello te puede indicar qué cantidad de anticuerpos son necesarios para estar protegido. Podrían, en cierto sentido, informar el desarrollo de las vacunas respecto al subrogado de protección.

¿Estamos fiando todo nuestro futuro únicamente a una vacuna?, ¿tenemos un plan B? Muchas personas dicen que no abrirán las escuelas o no se volverá al trabajo hasta que no haya una vacuna. Y cuando una encuesta dice que más de la mitad de los encuestados no están dispuestos a recibir una vacuna o que no la van a recibir en los primeros tres meses tras su comercialización, ¿cómo nos va a ayudar todo esto si carecemos de plan B?

Tendremos una vacuna. Me sorprendería si a la vista de los anticuerpos neutralizantes generados, las vacunas no fueran efectivas. Desconozco cuánto durará la protección, pero será efectiva como los anticuerpos monoclonales.

En relación a los que dicen que no se vacunarán, la pregunta formulada no es la correcta. Si me pregunta ¿recibiría la vacuna frente al COVID-19?, mi respuesta sería negativa hasta no disponer de los datos, y especialmente, los referidos a mi

grupo de edad, la de los mayores de 65 años. Por tanto, la pregunta sería: ¿recibiría una vacuna con una efectividad del 75%, que te protegiera al menos durante un año, que se haya ensayado en más de 20.000 personas y que sea segura? Seguro que aumentaría el número de los que responderían afirmativamente. Pero las respuestas también estarían en función de cómo esté la pandemia, del comportamiento del virus.

¿Dispondremos de suficiente tiempo para poder evaluar la seguridad de la vacuna?

La mejor respuesta la pudo dar el que yo considero como el padre de la vacunología moderna, Maurice Hilleman, que dijo: *“no respiraré aliviado hasta que no hayamos administrado los primeros tres millones de dosis”*. Tendremos que asegurarnos que los sistemas de vigilancia postcomercialización como el *Vaccine Safety Datalink* que nos va a proporcionar datos de seguridad en más de veinte millones de personas, estén en óptimo funcionamiento. Estos sistemas nos permitirán conocer los efectos adversos extraordinariamente infrecuentes como los que pueden ocurrir en uno de un millón de dosis de vacunas administradas.

Traducido y adaptado por José A. Navarro-Alonso M.D.

Pediatra. Comité Editorial A.E.V.

janavarroalonso@gmail.com

Prohibida la reproducción total o parcial de esta información sin citar su fuente

Fallos de la vacuna antineumocócica conjugada 13-valente en niños vacunados de edad apropiada de 2 a 59 meses de edad, España

01/09/2020

Hernández S, Moraga Llop F, Díaz A et al. Failures of 13-valent conjugated pneumococcal vaccine in age-appropriated vaccinated children 2-59 months of age, Spain. *Emerg Infect Dis* 2020;26:1147-1155

Estudio prospectivo en niños de 2 a 59 meses que fueron diagnosticados de enfermedad neumocócica invasora entre enero de 2012 y junio de 2016 en tres hospitales pediátricos de Cataluña, donde la cobertura de vacunación infantil con PnC antes de incluirla en el calendario sistemático de la Comunidad Autónoma alcanzaba el 63%. Los casos analizados estaban correctamente vacunados para su edad y se plantea conocer los fallos de vacunación.

Detectaron 24 casos de fallos de vacunación siendo los serotipos más comúnmente identificados el 3 (16), 19A (5 casos) y un caso para cada uno de los tipos 1, 6B y 14. La edad media fue de 31.3 meses y el 62% tenían edades entre 24 y 59 meses. Los casos se dieron en niños sin trastornos clínicos subyacentes y se asociaron a neumonía complicada (OR: 6.65 IC 95%: 1.91-23.21) y a diagnóstico por PCR (OR: 5.18 con IC 95%: 1.84-14.59).

Los autores concluyen que la mayoría de los casos en Cataluña

se asocian a neumonías complicadas en niños sin factores de riesgo y el serotipo 3 es el más habitual. Aunque se incrementen las coberturas de vacunación, opinan que no descenderá significativamente los casos por este serotipo aunque sí los otros detectados.

- [Fallos de la vacuna antineumocócica conjugada 13-valente en niños vacunados de edad apropiada de 2 a 59 meses de edad, España](#)

Eficacia y seguridad de una dosis de refuerzo de vacuna antimeningocócica ACYW-TT administrada a los 10 años de la vacunación primaria con vacuna conjugada o la polisacarídica y su persistencia a largo plazo

01/09/2020

Quiambao B, Peyrani P, Lin P et al. Efficacy and safety of a booster dose of the meningococcal A, C, Y, W-tetanus toxoid conjugate vaccine administered 10 years after primary vaccination and long-term persistence of tetanus toxoid conjugate or polysaccharide vaccine. Hum Vacc Immunother

Un ensayo previo con la vacuna antimeningocócica tetravalente conjugada con toxoide tetánico en adolescentes de 11 a 17 años demostró una muy buena inmunogenicidad en comparación con la misma vacuna pero sin *carrier* proteico. En este estudio de extensión se evalúa la seguridad e inmunogenicidad a los diez años tras haber recibido un *priming* con una de las dos vacunas.

La inmunogenicidad la midieron mediante la actividad bactericida sérica utilizando complemento de conejo. De 229 enrolados, 169 y 58 recibieron la conjugada o la simple, respectivamente. Al mes de la dosis de recuerdo la respuesta para cada uno de los serogrupos osciló entre 81.5% al 95.7% para la vacuna conjugada y entre el 66.7% y el 94.1% para la polisacárida, respectivamente. Ambos grupos de vacunados tenían similares porcentajes para los serogrupos A, Y y W, excepto para el serogrupo C, siendo éstos fueron mayores para los que recibieron la vacuna conjugada. Asimismo, el porcentaje de sujetos con rABS mayor o igual a 1:8 osciló entre el 71.8% y el 90.8% para los de la vacuna conjugada. El menor correspondió al serogrupo W y el mayor para el serogrupo Y. No se detectó ninguna nueva señal de alarma respecto a la seguridad de ambas vacunas.

Los autores concluyen que una dosis de recuerdo de la vacuna conjugada (Pfizer) desencadena una robusta y funcional respuesta inmune a los diez años de haber recibido esa misma vacuna o una polisacárida simple no conjugada.

- [Eficacia y seguridad de una dosis de refuerzo de vacuna antimeningocócica ACYW-TT administrada a los 10 años de la vacunación primaria con vacuna conjugada o la polisacarídica y su persistencia a largo plazo](#)

Inmunogenicidad y seguridad de una vacuna antimeningocócica tetravalente conjugada con toxoide tetánico en personas ≥ 56 años: un estudio aleatorizado de fase III

01/09/2020

Esteves-Jaramillo A, Koehler T, Jeanfreau R et al. Immunogenicity and safety of a quadrivalent meningococcal tetanus toxoid-conjugate vaccine in ≥ 56 -year-olds: a phase III randomized study. Vaccine available on line May 6, 2020

Ensayo clínico fase III aleatorio y doble ciego llevado a cabo en 35 lugares de los Estados Unidos en personas de 56 o más años para evaluar la inmunogenicidad y seguridad de una vacuna antimeningocócica ACYW conjugada con toxoide tetánico, comparada con otra vacuna tetravalente, pero polisacárida simple sin *carrier* proteico.

Los participantes recibieron una dosis única de una de las dos vacunas, 451 la conjugada y 455 la polisacárida. La inmunogenicidad se midió con la actividad bactericida sérica utilizando complemento humano o suero de conejo como fuente del mismo en el día 30, y la seguridad se monitorizó hasta los seis meses.

La serorespuesta (título postvacunal de 1:16 con un prevacunal

inferior a 1:8 o incremento de cuatro veces el título si los prevacunales eran mayores de 1:8) a la conjugada no fue inferior a la obtenida con la polisacárida (A:58.2% vs 42.5%; C: 77.1% vs 49.7%; W: 62.6% vs 44.8%; Y: 74.4% vs 43.4%), respectivamente. En el día 30 los participantes que alcanzaron hSBA igual o superior a 1:8 fue mayor para todos los serogrupos en los que recibieron vacuna conjugada (77.4%-91.7% vs 63.1%-84.2%, respectivamente. No se identificó ningún problema importante de seguridad con ninguna de las dos vacunas.

Los autores concluyen que la vacuna (Sanofi) ofrece el potencial de reemplazar a la vacuna polisacárida simple en ese grupo de edad.

- Inmunogenicidad y seguridad de una vacuna antimeningocócica tetravalente conjugada con toxoide tetánico en personas ≥ 56 años: un estudio aleatorizado de fase III

Una sola dosis de vacuna tetravalente frente al virus del papiloma humano es inmunogénica y reduce las tasas de detección de VPH en

mujeres jóvenes en Mongolia, seis años después de la vacunación

01/09/2020

Batmunkh T, Dalmau M, Munkhsaikhan M et al. A single dose of quadrivalent human papillomavirus vaccine is immunogenic and reduces HPV detection rates in Young women in Mongolia, six years after vaccination. *Vaccine* 2020;38:4316-4324

Dado que se acumulan las evidencias que apuntan a que una sola dosis de vacuna frente al virus del papiloma humano puede proteger frente a las infecciones y a las displasias que llevan asociadas, los autores diseñan un estudio retrospectivo de cohortes apareadas con mujeres de Mongolia que fueron vacunadas en 2012, con edades comprendidas entre los 11 y 17 años, para comparar las tasas de detección del virus con las de las no vacunadas. Analizaron, también, la inmunogenicidad de la vacuna tetravalente a los seis años de administrada la dosis en una muestra de 58 mujeres.

Reclutaron un total de 475 mujeres con edad media de 20.4 años, de las que 118 estaban vacunadas y 357 no vacunadas. La prevalencia de tipos vacunales 16 y 18 se redujo en un 92% (IC 95%: 44-99) al comparar con el grupo de no vacunadas (15.4%). El porcentaje de detección de oncotipos no incluidos en la vacuna fue similar entre vacunadas (26.5%) y no vacunadas (26.7%). Aproximadamente el 90% y el 58% de las vacunadas permanecían positivas serológicamente a los seis años para los dos oncotipos no vacunales, con unos títulos de anticuerpos neutralizantes de cinco y dos veces mayores que los de las no vacunadas.

Los autores exponen las limitaciones (tests utilizados) y concluyen que una dosis de la vacuna tetravalente se asocia

con una reducción de las tasas de detección de VPH, lo que contribuye a engrosar la evidencia sobre las pautas de una dosis de vacuna, que será bienvenida en países de baja renta económica tanto por el impacto económico como por la mejora de la logística.

- [Una sola dosis de vacuna tetravalente frente al virus del papiloma humano es inmunogénica y reduce las tasas de detección de VPH en mujeres jóvenes en Mongolia, seis años después de la vacunación](#)
-

El director del proyecto Warp Speed detalla las características de la operación

01/09/2020

En un artículo publicado en *The New England Journal of Medicine* el director de la operación *Warp Speed*, el Dr. Moncef Slaoui, detalla los pormenores de la misma. El objetivo es muy ambicioso: disponer de decenas de millones de dosis de una vacuna frente al SARS-CoV-2, segura, efectiva y autorizada por la FDA, para finales de año y de al menos, 300 millones de dosis disponibles y distribuidas a lo largo de 2021. La estrategia, por otra parte, descansa en unos principios clave: a) construir un portafolio que incluya dos vacunas candidatas de cada una de las cuatro plataformas para mitigar el riesgo en caso de fallo de alguna de ellas, b) acelerar el desarrollo sin comprometer la seguridad, eficacia o calidad. A este

respecto se han armonizado los *end-points* y los tipos de analíticas de la fase III de los ensayos, y c) apoyar a las compañías financiera y técnicamente para que comiencen a producir vacunas a gran escala desde las fases clínicas iniciales.

De las ocho vacunas en el portafolio ya se ha anunciado el partenariado con Moderna (mARN), Pfizer/BionTech (mARN), AstraZeneca (adenovirus), Janssen (adenovirus), Novavax (subunidades recombinantes adyuvadas) y Sanofi/GSK (subunidades recombinantes adyuvadas).

El Ministerio de Sanidad anuncia novedades en relación a la vacuna frente al SARS-CoV-2

01/09/2020

El [Ministerio de Sanidad](#) ha anunciado que la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios ha autorizado a la farmacéutica belga Janssen, subsidiaria europea de Johnson & Johnson, va a llevar a cabo parte de la fase IIa de su vacuna de adenovirus 26 frente al SARS-CoV-2 en tres hospitales españoles (La Paz, La Princesa y Valdecilla). En nuestro país participarán 190 voluntarios de 18 a 55 años y de más de 65 años y se analizará la inmunogenicidad, seguridad, dosis e intervalo entre ellas, en su caso.

Además, ha anunciado que la farmacéutica norteamericana Moderna ha contratado con el laboratorio español Rovi la fase de rellenado (*fill and finish*) de su vacuna mRNA-1273.

Un esquema de una dosis de la vacuna antineumocócica de diez o trece serotipos, seguida de un booster en el segundo año tiene el potencial de proporcionar protección

01/09/2020

En la revista *Lancet Infectious Diseases* se publican los resultados de un estudio aleatorio en 600 niños sudafricanos que recibieron una o dos dosis de vacuna antineumocócica de diez o de trece serotipos a las 6 o 14 semanas de edad, seguidas de un *booster* de la misma vacuna en la semana 40 de edad, para comprobar la no inferioridad del régimen 1+1 respecto del 2+1.

Se comprobó que para ambas vacunas el esquema simplificado no era inferior en términos de respuesta inmune (IgG y opsonofagocitosis) respecto del régimen 2+1. Los firmantes,

encabezados por Shabir Madhi, concluyen que la no inferioridad tras la administración de la dosis de recuerdo indica el potencial para reducir el número de dosis de vacuna en países de baja o media renta que tengan en marcha programas consolidados de vacunación.

Una editorial acompañante se plantea los interrogantes pendientes, como los efectos de los esquemas simplificados en el transporte nasofaríngeo de *S. pneumoniae* y la extrapolación de resultados para países con distinta epidemiología y distribución de serotipos.