

**INSTITUTO NACIONAL DE SALUD
CENTRO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD**

Serie Revisiones Rápidas N° 08-2024

Eficacia y seguridad del esquema de la vacuna conjugada antineumocócica 13 valente seguida de la vacuna polisacárida antineumocócica 23 valente y la vacuna conjugada antineumocócica 13 valente en adultos mayores de 60 años

Agosto 2024



Dr. Víctor Javier Suárez Moreno
Presidente Ejecutivo
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dr. Raúl Timaná Ruiz
Director
CENTRO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD

Lic. Karen Huamán Sánchez
Subdirectora II
SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Subdirección de Evaluación de Tecnologías
Sanitarias Centro de Evaluación de Tecnologías en
Salud Instituto Nacional de Salud
Av. Defensores del Morro 2268 Chorrillos Lima 11, Perú
Telf. (511) 7481111 Anexo 1909

Este informe de revisión rápida fue generado en respuesta a un requerimiento de la Dirección de inmunizaciones (DMUNI), Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP) del Ministerio de Salud.

El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través del Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud es el órgano de línea, técnico normativo y de prestación de servicios, responsable de revisar y evaluar tecnologías en salud, y realizar evaluaciones y reportes de políticas de salud para la toma de decisiones con el fin de asegurar una adecuada y plena prestación de los servicios de prevención y atención de salud, a través del acceso y uso racional de tecnologías en salud basadas en evidencias de eficacia, seguridad y costo efectividad, en el marco de las competencias en tecnologías en salud y los ámbitos de salud pública asignados al INS, para que sea utilizadas por todo el Sistema Nacional de Salud.

Equipo metodológico:

Nicole Villagaray Pacheco¹

Ricardo Ponce Jáuregui¹

Revisores:

Sergio André Goicochea Lugo¹

Karen Huamán Sánchez¹

1 Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS), Instituto Nacional de Salud

Repositorio general de documentos técnicos CETS:

<https://www.gob.pe/institucion/ins/informes-publicaciones/>



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada solo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse y con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). Eficacia y seguridad del esquema de la vacuna conjugada antineumocócica 13 valente seguida de la vacuna polisacárida antineumocócica 23 valente y la vacuna conjugada antineumocócica 13 valente en adultos mayores de 60 años, Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS), Instituto Nacional de Salud, agosto de 2024. Serie Revisiones rápidas N° 08-2024.

TABLA DE CONTENIDOS

MENSAJES CLAVES.....	6
RESUMEN EJECUTIVO	7
I. INTRODUCCIÓN.....	10
II. OBJETIVO	11
III. METODOLOGÍA	12
IV. RESULTADOS	16
V. PRINCIPALES HALLAZGOS.....	21
VI. CONCLUSIONES	35
VII. CONTRIBUCIÓN DE AUTORES	35
VIII. DECLARACIÓN DE INTERÉS	36
IX. FINANCIAMIENTO	36
X. REFERENCIAS.....	36
Anexo 01. Estrategias de búsqueda.....	39
Anexo 02. Flujograma de selección de estudios	42
Anexo 03. Motivo de exclusión de artículos durante la fase de lectura a texto completo.....	43
Anexo 04. Calidad metodológica de los ensayos clínicos aleatorizados mediante el Risk of Bias (ROB).....	44

MENSAJES CLAVES

- La neumonía es un problema de salud pública, asociado a desenlaces fatales, incremento del número de hospitalizaciones, incremento en la morbimortalidad y una significativa carga económica y sanitaria.
- En el Perú existen solo dos tipos de vacunas antineumocócicas, la vacuna PCV13 y la vacuna PPSV23. El Ministerio de Salud usa solo la vacuna PCV13, la cual está indicada para la prevención de las enfermedades invasivas provocadas por el neumococo, como neumonías, meningitis, sepsis; y las no invasivas como otitis media aguda, sinusitis.
- La indicación de la vacuna PCV 13 tiene dos esquemas de vacunación, la primera de tres dosis para menores de 5 años, y la segunda de una dosis para mayores de 5 años, dividida en tres poblaciones: de 5 a 60 años con comorbilidades, adultos mayores de 60 años y a todo personal de salud.
- La pregunta PICO formulada fue la siguiente: **P**: Adultos mayores de 60 años; **I**: vacuna conjugada antineumocócica 13 valente seguida de la vacuna polisacárida antineumocócica 23 valente; **C**: vacuna conjugada antineumocócica 13 valente; **O**: eficacia y seguridad. Se revisó la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de estas vacunas en adultos mayores de 60 años.
- En adultos mayores de 60 años, no se encontraron revisiones sistemáticas que comparen ambos esquemas de vacunas. No obstante, se encontró un ensayo clínico aleatorizado que comparó ambos esquemas de vacunas. Sin embargo, este estudio no reportó resultados para todos los desenlaces de interés.
- La certeza de la evidencia fue muy baja para los desenlaces de eventos adversos sistémicos y locales. Esto debido al riesgo de sesgo muy serio y por la imprecisión sería dado el poco número de eventos y la amplitud de los intervalos de confianza. Por ello, el efecto para estos desenlaces es incierto.

RESUMEN EJECUTIVO

INTRODUCCIÓN

Streptococcus pneumoniae es una causa común de neumonía bacteriana, bacteriemia y meningitis en adultos, especialmente entre los ancianos y aquellos con condiciones médicas subyacentes que aumentan el riesgo de enfermedades neumocócicas. La neumonía representa un significativo problema de salud pública, asociado con altas tasas de mortalidad, incremento en hospitalizaciones, mayor morbilidad y una considerable carga económica y sanitaria.

En respuesta a esta amenaza, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda el uso de vacunas para prevenir la neumonía. Dos tipos de vacunas están disponibles: las conjugadas (PCV10, PCV13, PCV15 o PCV20) y las polisacáridas (PPSV23), utilizadas en niños y adultos. En Perú, las vacunas disponibles incluyen la PCV13 y la PPSV23, siendo la PCV13 la opción actualmente empleada por el Ministerio de Salud.

La PCV13 está diseñada para proteger contra enfermedades invasivas y no invasivas causadas por *Streptococcus pneumoniae*, especialmente en niños y adultos, incluyendo mayores de 60 años. Esta vacuna induce una respuesta inmunitaria dependiente de células T, fortaleciendo la memoria inmunitaria. Potencialmente podría mejorar la eficacia de la vacunación si se vacuna de forma secuencial con una vacuna polisacárida como la PPSV23. Esta estrategia se considera prometedora para adultos mayores y aquellos con riesgos médicos significativos en varios países europeos, donde se busca optimizar la protección contra las enfermedades neumocócicas.

OBJETIVO

Sintetizar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad del esquema de la vacuna conjugada antineumocócica 13 valente seguida de la vacuna polisacárida antineumocócica 23 valente comparada con la vacuna conjugada antineumocócica 13 valente en adultos mayores de 60 años.

METODOLOGÍA

La pregunta formulada para esta revisión siguió el formato PICO, centrándose en evaluar la eficacia y seguridad del esquema de la vacuna conjugada antineumocócica 13 valente seguida de la vacuna polisacárida antineumocócica 23 valente en

comparación a la vacuna conjugada antineumocócica 13 valente en adultos mayores de 60 años.

Se realizó la búsqueda sistemática en las bases de datos Medline (vía PubMed), The Cochrane Library y Lilacs. La última fecha de búsqueda registrada fue el 04 de junio del 2024. Esta búsqueda fue complementada con una revisión manual de las listas de referencias de los estudios identificados para capturar cualquier estudio adicional pertinente. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y revisiones sistemáticas (RS) de ECA o estudios observacionales comparativos, publicados en inglés o español. Se excluyeron los estudios observacionales comparativos, las cartas al editor, los reportes y series de casos, las revisiones narrativas, los comentarios, las editoriales, los resúmenes de congresos, estudios realizados en animales o con muestras in vitro. No hubo restricción por fecha de publicación.

Para el proceso de selección de estudios se desarrolló por una revisión independiente por pares en la plataforma electrónica Rayyan. Para evaluar los potenciales sesgos de los ensayos clínicos aleatorizados se utilizó la herramienta Risk of Bias (RoB 1.0) de Cochrane. La certeza de la evidencia se determinó mediante la metodología *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations* (GRADE) pudiendo ser muy baja, baja, moderada, o alta. Se utilizó una tabla de resumen de evidencia (SoF) para presentar los efectos para cada desenlace y se comunicaron mediante fraseos establecidos por la metodología GRADE.

RESULTADOS

Se identificaron inicialmente 940 citas, de las cuales, tras un proceso de eliminación de duplicados, tamizaje de títulos y resúmenes, y lectura de textos completos, realizada por dos revisores de forma independiente, se seleccionó un estudio clave: un ensayo clínico aleatorizado (ECA) en población adulta mayor.

CONCLUSIONES

- Se encontró un ECA, el cual reportó resultados para los desenlaces de eventos adversos sistémicos y locales. Sin embargo, el ECA no reportó resultados para los desenlaces de mortalidad, eventos adversos serios, neumonía por neumococo, neumonía por otros microorganismos, enfermedad Invasiva por neumococo, enfermedad no Invasiva por neumococo y hospitalización.

- La toma de decisiones para esta pregunta debe contemplar que la evidencia es limitada ya que se sustenta en un solo ensayo clínico, el cual tuvo limitaciones muy serias en el riesgo de sesgo y seguimiento corto . Además, no se contó con la información para todos los desenlaces de interés.

PALABRAS CLAVES: Adulto mayor; vacuna antineumocócica conjugada; vacuna antineumocócica polisacárida; eficacia; seguridad.

I. INTRODUCCIÓN

Streptococcus pneumoniae es una causa frecuente de neumonía bacteriana, bacteriemia y meningitis en adultos, especialmente en personas mayores y en aquellas con ciertas condiciones subyacentes que incrementan el riesgo de padecer enfermedades neumocócicas(1). La neumonía representa un problema de salud pública significativo, vinculado a resultados fatales, un aumento en las hospitalizaciones, un incremento en la morbimortalidad y una considerable carga económica y sanitaria (2).

Según el Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades (CDC) del Perú, la tasa de incidencia de neumonía en personas mayores de 60 años ha ido en incremento en el año 2023 en comparación con los años del 2018 al 2022, excepto por el año 2021 (3). En el año 2023, la tasa de hospitalización fue 30.6 por 100 000, la tasa de letalidad fue 7.8 por 100 000 y la tasa de mortalidad fue de 14.6 por 100 000, los cuales estuvieron en descenso en comparación con los años 2021 al 2022 (3).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la neumonía puede prevenirse mediante el uso de vacunas antineumocócicas (4). Existen dos tipos principales: la vacuna conjugada (PCV) y la vacuna polisacárida (PPSV). La vacuna conjugada PCV induce una respuesta inmunitaria dependiente de células T, lo que resulta en una memoria inmunológica duradera y una protección sostenida contra *Streptococcus pneumoniae* (5). Por otro lado, la vacuna PPSV protege contra un mayor número de serotipos, pero la respuesta inmunitaria que induce, principalmente, es una respuesta humoral dependiente de células B, que puede no generar una respuesta de memoria (5).

Cada tipo de vacuna antineumocócica tiene diferentes presentaciones según el número de serotipos contra los cuales protege. En el caso de las vacunas conjugadas, están disponibles la PCV10, PCV13, PCV15 y PCV20 (6). En cambio, la vacuna polisacárida se presenta únicamente como PPSV23. (6) Ambas vacunas se utilizan tanto en la población pediátrica como en la adulta. En el Perú, solo están disponibles dos tipos de vacunas antineumocócicas: la PCV13 y la PPSV23 (7,8).

Las vacunas neumocócicas PCV13 y PPSV23 están diseñadas para proporcionar inmunización activa contra múltiples serotipos de *Streptococcus pneumoniae*. La PCV 13 está indicada para la prevención de la enfermedad invasiva, neumonía y otitis media en lactantes, niños y adolescentes desde 6 semanas hasta 17 años y en adultos

mayores de 18 años (9). Por otra parte, la PPSV23 está indicada principalmente para la prevención de enfermedades invasivas y neumonía en adultos y personas con factores de riesgo, como adultos mayores y pacientes con enfermedades crónicas (9). Ambas vacunas se encuentran en el fondo rotatorio, el cual provee el acceso a vacunas a precios asequibles a estados miembros como el Perú (10).

Según la ficha técnica de PCV13, esta vacuna está diseñada para la inmunización activa contra la enfermedad neumocócica causada por los 13 serotipos (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F) (9,10). Por otro lado, la ficha técnica de la PPSV23 indica que está diseñada para la inmunización activa contra la enfermedad neumocócica causada por los 23 serotipos contenidos en la vacuna (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F y 33F). Esta vacuna está aprobada para su uso en adultos de 50 años en adelante, así como en personas de 2 años o más que tienen un mayor riesgo de contraer enfermedades neumocócicas (7,9).

Actualmente, en el esquema nacional de vacunación se utiliza solo la PCV13 (9). No obstante, en el 2014, la *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) de EE.UU. recomendó el uso de una PCV13 seguida de una PPSV23 para aumentar la cobertura de protección de mayor cantidad de serotipos (11). El esquema PCV13 seguido del PPSV23 es usado en países europeos, como Francia y Bélgica, para adultos mayores de 60 años. No obstante, este esquema de vacunación se basó en consenso de expertos (12).

Por lo anteriormente expuesto, la Dirección de Inmunizaciones (DMUNI) solicita la evaluación del esquema de la vacuna conjugada antineumocócica 13 valente seguida de la vacuna polisacárida antineumocócica 23 valente, con la finalidad de determinar si este esquema podría ser una mejor alternativa que la actual vacunación con la vacuna conjugada antineumocócica 13 valente en adultos mayores de 60 años en el Ministerio de Salud de Perú.

II. OBJETIVO

Sintetizar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad del esquema de la vacuna conjugada antineumocócica 13 valente seguida de la vacuna polisacárida antineumocócica 23 valente comparada con la vacuna conjugada antineumocócica 13 valente en adultos mayores de 60 años.

III. METODOLOGÍA

1. Pregunta PICO validada

En adultos mayores de 60 años ¿es mayor la eficacia y seguridad del esquema de la vacuna conjugada antineumocócica 13 valente seguida de la vacuna polisacárida antineumocócica 23 valente comparada con el esquema de monodosis de la vacuna conjugada antineumocócica 13 valente?

Tabla 01. Pregunta PICO validada

Población	Adultos mayores de 60 años.
Intervención	Vacuna conjugada antineumocócica 13 valente (PCV 13)* seguida de la vacuna polisacárida antineumocócica 23 valente (PPSV 23)**.
Comparador	Vacuna conjugada antineumocócica 13 valente (PCV 13)*.
Desenlaces	<p>Eficacia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Neumonía por neumococo. - Neumonía de cualquier causa. (por otros microorganismos). - Enfermedad Invasiva por neumococo. † - Enfermedad no invasiva por neumococo. † - Hospitalización. - Mortalidad. <p>Seguridad:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Eventos adversos serios. - Eventos adversos sistémicos. ‡ - Eventos adversos locales. ‡‡
<p>*0.5ml, monodosis, intramuscular **0.5ml, monodosis, intramuscular o subcutánea †Neumonías, meningitis, sepsis. ‡ Otitis media aguda, sinusitis. ‡Fiebre, cefalea, fatiga, mialgia, artralgia. ‡. ‡.Dolor, enrojecimiento, hinchazón y prurito en el lugar de la inyección.</p>	

2. Graduación de los desenlaces

Luego de definir la pregunta PICO, se estableció una graduación de los desenlaces de acuerdo con su importancia para la toma de decisiones, siguiendo los lineamientos propuestos por el Grupo de Trabajo GRADE (13). Este proceso se llevó a cabo a través del impacto clínico. Así, los desenlaces importantes, y desenlaces de importancia limitada por los metodólogos.

Para la síntesis de la evidencia en el proceso de elaboración de esta revisión rápida, se seleccionaron los desenlaces críticos e importantes.

Tabla 02. Graduación de los desenlaces según el enfoque GRADE.

Desenlace	Importancia
Neumonía por neumococo	Crítico
Neumonía por otros microorganismos	Crítico
Enfermedad Invasiva por Neumococo	Crítico
Enfermedad no Invasiva por Neumoco	Crítico
Hospitalización por neumonía neumocócica	Crítico
Mortalidad por neumonía neumocócica	Crítico
Efectos adversos serios	Importante
Efectos adversos sistémicos	Importante
Efectos adversos locales	Importante

3. Estrategia de búsqueda

Para la identificación de evidencia científica sobre la eficacia y seguridad del esquema de la vacuna conjugada antineumocócica 13 valente seguida de la vacuna polisacárida antineumocócica 23 valente, comparada con el esquema de monodosis de la vacuna conjugada antineumocócica 13 valente en adultos mayores de 60 años, se realizó la búsqueda de evidencia en las siguientes bases de datos: Medline (vía PubMed), The Cochrane Library y Lilacs. La última fecha de búsqueda registrada fue el 04 de junio del 2024. Asimismo, esta búsqueda fue complementada con una revisión manual de las listas de referencias de los estudios identificados con la finalidad de incluir cualquier referencia adicional relevante. Las estrategias de búsqueda detalladas para los diferentes tipos de documentos pueden ser consultadas en el **Anexo 01**.

4. Criterios de elegibilidad

Dada la naturaleza de la pregunta PICO, se priorizó la búsqueda de revisiones sistemáticas (RS) que incluyeran meta-análisis de ECAs y/o estudios observacionales. En ausencia de RS para la población de adultos mayores de 60 años, se seleccionaron ECAs.

No se realizó una restricción por tiempo y se incluyeron las publicaciones en inglés y español. Se excluyeron los estudios observacionales comparativos, las cartas al editor, los reportes y series de casos, las revisiones narrativas, los comentarios, las editoriales, los resúmenes de congresos, estudios realizados en animales o con muestras in vitro. No hubo restricción por fecha de publicación.

5. Selección de evidencia y extracción de datos

El proceso de selección de estudios en las diferentes bases de datos fue desarrollado por dos revisores de forma independiente.

Posterior a la identificación de estudios en cada base de datos, se procedió a su descarga en formato ris o txt, según corresponda. Luego se exportó a la plataforma electrónica Rayyan (<https://www.rayyan.ai/>) (14) para remover los artículos duplicados y realizar el primer tamizaje según lectura de título y/o resumen de texto.

Luego, se procedió a la selección de estudios considerando una fase inicial de lectura de títulos y resúmenes, seguida de una fase de lectura a texto completo de las referencias potencialmente relevantes identificadas en la fase previa. La extracción de datos de los estudios finalmente seleccionados también fue realizada por dos revisores de forma independiente.

La identificación, tamizaje de registros o artículos, elegibilidad y detalles del proceso de selección se presentan bajo el diagrama de flujo PRISMA en el **Anexo 02**. Complementariamente, la lista de estudios excluidos se muestra en el **Anexo 03**.

6. Evaluación de la calidad de evidencia

Las RS identificadas fueron sometidas a una evaluación crítica utilizando la herramienta AMSTAR-II (A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews, segunda edición). Este instrumento se compone de 16 ítems que evalúan aspectos críticos, como la exhaustividad de la estrategia de búsqueda, la justificación de la exclusión de estudios individuales, la validez de los métodos para sintetizar los hallazgos y el riesgo de sesgo, entre otros (15).

La evaluación del ensayo clínico aleatorizado se realizó mediante la herramienta del Risk of Bias (ROB 1.0) y se presenta en el **Anexo 04**. Esta herramienta evalúa siete dominios: generación de la secuencia aleatoria, ocultamiento de la secuencia de aleatorización, cegamiento de los participantes y del personal, datos de desenlace incompleto, cegamiento de los evaluadores del desenlace, reporte selectivo de los resultados y otras fuentes de sesgo (16).

7. Evaluación de la certeza de la evidencia

Para la evaluación de la certeza de evidencia de cada desenlace se utilizó la metodología GRADE (17).

La certeza de la evidencia según esta metodología se basa en 9 aspectos: tipo de estudio, riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión, sesgo de publicación, tamaño de efecto, relación dosis respuesta, y efecto de confusores (los tres últimos aspectos son evaluados en estudios observacionales). Finalmente, la certeza de la evidencia para cada desenlace evaluado pudo ser alta, moderada, baja o muy baja.

Si la evidencia para un desenlace proviene de ECA, la valoración comienza con un nivel de certeza de la evidencia alto, y pueden disminuir su nivel de certeza según qué tan serias o no sean las limitaciones en estos cinco aspectos: 1) riesgo de sesgo, 2) inconsistencia, 3) evidencia indirecta, 4) imprecisión, y 5) sesgo de publicación. Por otro lado, si la evidencia para un desenlace proviene de estudios observacionales, la valoración comienza con un nivel de certeza de la evidencia bajo, y pueden disminuir su nivel de certeza según qué tan serias o no sean las limitaciones en los cinco aspectos mencionados previamente. Sin embargo, en caso no se presenten limitaciones en dicha evaluación, la certeza de la evidencia puede aumentar dependiendo de la valoración de los aspectos de: 1) tamaño de efecto de gran magnitud, 2) gradiente dosis-respuesta, y 3) efecto de los potenciales factores de confusión residual.

Para resumir la evaluación de la certeza de la evidencia y los efectos por cada desenlace, se usó la tabla SoF. La interpretación de los niveles de certeza de la evidencia para los desenlaces y el fraseo para comunicar la certeza de los resultados se expresó según lo propuesto por el grupo GRADE (17). La interpretación de los niveles de certeza de evidencia se detalla en la **Tabla 03**

Tabla 03. Definiciones de los niveles de certeza de la evidencia para los desenlaces y las recomendaciones según la metodología GRADE

Nivel de certeza de la evidencia	Significado y fraseo
Certeza del resultado de un desenlace	
Alta (⊕⊕⊕⊕)	Estamos muy seguros de que el efecto real de la intervención se aproxima al efecto estimado en los estudios. <i>“Al dar la intervención en lugar del comparador, estamos seguros que ...”</i>
Moderada (⊕⊕⊕○)	Confiamos moderadamente en la estimación del efecto: lo más probable es que el efecto real se aproxime al estimado en los estudios, pero es posible que sea sustancialmente diferente.

	<p><i>“Al dar la intervención en lugar del comparador, probablemente...”</i></p>
Baja (⊕⊕○○)	<p>Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: es posible que el efecto real se aproxime al estimado en los estudios, pero es probable que sea sustancialmente diferente.</p> <p><i>“Al dar la intervención en lugar del comparador, podría ser que...”</i></p>
Muy baja (⊕○○○)	<p>Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: lo más probable es que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente del estimado en los estudios.</p> <p><i>“Al dar la intervención en lugar del comparador, la evidencia es muy incierta sobre ...”</i></p>

IV. RESULTADOS

Se identificaron 940 artículos procedentes de 3 bases de datos. Luego de la eliminación de duplicados, tamizaje de títulos y resúmenes, solo se seleccionaron 12 estudios para lectura de texto completo. Luego de evaluar los 12 estudios, se seleccionó un estudio correspondiente a un ECA que evaluaba la seguridad del esquema de la vacuna conjugada antineumocócica 13 valente seguida de la vacuna polisacárida antineumocócica 23 valente y la vacuna conjugada antineumocócica 13 valente en adultos mayores de 60 años. El flujograma de selección de los estudios (Diagrama de Flujo PRISMA) y el motivo de exclusión de las citas no seleccionadas están disponibles en los **Anexos 02 y 03**.

IV.1. Características del estudio incluido

Se identificó un ECA (18) para evaluar la seguridad de la administración secuencial de una dosis de la vacuna conjugada antineumocócica 13 valente (PCV13) seguida de una vacuna polisacárida antineumocócica 23 valente (PPSV23) en adultos de 60 a 64 años. Este estudio fue la extensión de un ECA (19) sobre adultos de 50 a 64 años que no habían recibido vacunas contra el neumococo, realizada en 23 centros médicos en Estados Unidos. En el estudio inicial, los adultos de 60 a 64 años fueron asignados aleatoriamente para recibir PCV13 o PPSV23, con igual probabilidad, mientras que los participantes de 50 a 59 años recibieron PCV13.

Esta extensión de ECA fue llevada a cabo entre 3.5-4 años después del inicio del estudio inicial con el fin de evaluar las respuestas inmunitarias a una segunda PCV13 y a una segunda PPSV23, y determinar la influencia de la inmunización inicial con PCV13 en las respuestas a una posterior vacunación con PPSV23 en adultos de 60 a 64 años que recibieron PCV13. Para este estudio, se obtuvo nuevamente el consentimiento informado, como si se tratara de un nuevo estudio. En esta etapa, los participantes del

estudio que habían recibido PCV13 fueron nuevamente asignados aleatoriamente en una proporción de 1:1 para recibir PCV13 o PPSV23.

Este ECA, incluyó a 108 participantes para nuestra población de interés, se diseñó con el propósito de evaluar las respuestas inmunitarias a estas vacunas en un intervalo de tiempo de 6 meses desde un estudio inicial, así como examinar el impacto de la inmunización inicial con PCV13 en las respuestas a la vacunación posterior con PPSV23 en este grupo etario.

Los criterios de inclusión abarcaron a adultos con enfermedades crónicas subyacentes estables, tales como enfermedades cardiovasculares, pulmonares, renales y hepáticas, siempre y cuando no hubieran requerido modificaciones significativas en el tratamiento ni hospitalizaciones por empeoramiento en las 12 semanas previas a la vacunación. Se excluyeron aquellos con trastornos crónicos graves, como cáncer metastásico, enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa, enfermedad renal terminal, enfermedad cardíaca inestable o disfunción inmunológica comprometida, así como aquellos que previamente hubieran recibido la vacuna PPSV23 o cualquier vacuna PCV.

La metodología del ECA incluyó la evaluación de las respuestas inmunitarias Anti-pneumococcal opsonophagocytic activity (OPA) mediante títulos de anticuerpos específicos para los 13 serotipos de PCV13, tanto antes como después de un mes de cada vacunación. En cuanto a la seguridad, se registraron reacciones locales (enrojecimiento, hinchazón, dolor y limitación del movimiento del brazo) y eventos sistémicos (escalofríos, fatiga, dolor de cabeza, vómitos, disminución del apetito, erupciones, nuevos dolores musculares generalizados y dolores articulares) durante un período de 13 días posteriores a la vacunación. Se recopilaron eventos adversos desde la inscripción hasta un mes después de la vacunación, eventos adversos graves hasta seis meses después, así como cualquier incidencia de muerte durante el estudio. Las características principales de la ECA se detallan en la **Tabla 03**.

Tabla 03. Características de las ECA seleccionadas

Autor y año	Diseño / Periodo	País	Nº de participantes	Características de la población	Intervención	Comparación reportada	Desenlaces de interés	Financiamiento
Jackson (2013) (14)	Ensayo clínico aleatorizado, durante 6 meses	EE. UU.	216 adultos de 23 centros médicos	Sexo: - Mujeres: 116 (53.7%) - Varones: 100 (46.2%) Edad: - 65.3 (63.6-67.9) en la vacunación N°2 PPSV23. Condiciones crónicas preexistentes: - Enfermedades cardiovasculares, pulmonares, renales y hepáticas, alcoholismo, diabetes mellitus. Criterios de exclusión: - Enfermedades crónicas serias. - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa que requiere suplemento de oxígeno. - Enfermedad renal en etapa final con o sin diálisis. - Enfermedad cardíaca clínicamente inestable.	Adultos mayores vacunados con PCV 13 seguido de PPSV 23, luego de 3.5-4 años.	Adultos mayores vacunados con PCV 13.	Seguridad: - Efectos adversos sistémicos - Efectos adversos locales.	Financiado y patrocinado por Wyeth Vaccines Research, que fue adquirida por Pfizer Inc en octubre de 2009.



				<ul style="list-style-type: none">- Deterioro de la función inmune.- Previamente vacunados con PPSV 23 o PCV.				
--	--	--	--	--	--	--	--	--

IV.2. Calidad metodológica y riesgo de sesgo de los estudios incluidos

Para evaluar el riesgo de sesgo en el estudio, se empleó la herramienta de Cochrane (RoB 1.0), que abarca siete dominios específicos.

Respecto a los dominios de la generación de la secuencia aleatoria y ocultamiento de la asignación, el ECA señala que los adultos de 60 a 64 años que inicialmente recibieron la vacuna PCV13 fueron aleatorizados en un sistema electrónico para recibir PCV13 o PPSV23. Sin embargo, no se detalla el proceso de ocultación. Por lo que podría introducir sesgo de selección debido a que nos brindaría una desconfianza de que alguien podría predecir a que grupo pueden ser asignados los participantes.

Este estudio fue diseñado como un ensayo abierto, es decir, los participantes, los investigadores y los evaluadores tenían conocimiento de la asignación al brazo de estudio. Por consiguiente, respecto al dominio de cegamiento de los participantes y del personal, el riesgo de recibir tratamientos y cuidados diferenciados no hace desconfiar que tan probable es el efecto por la vacunación y podría conducir a cambios en los propios resultados. Respecto al dominio de cegamiento de los evaluadores del resultado, habría una desconfianza de que pueda afectar la medición de los resultados. Por lo que podría introducir riesgo de sesgo de realización y de detección.

Respecto al dominio de datos de resultados incompletos, no hubo pérdidas ni abandonos para los grupos de intervención ni comparación. Respecto a la notificación selectiva de resultados, se dispone del protocolo del estudio y los resultados de interés de la revisión están descritos de la forma prevista en el protocolo.

Respecto al dominio de otros sesgos, se consideró la introducción de riesgo de sesgo por la administración concomitante de medicamentos no relacionados con el estudio, lo que podría influir en los reportes de eventos adversos locales y sistémicos. Sin embargo, la aplicación de la vacuna contra la influenza, permitida 14 días antes o después del estudio, probablemente no altere los resultados sobre los efectos locales y sistémicos observados.

Finalmente, el riesgo de sesgo del ECA incluido fue alto para los desenlaces, principalmente atribuible a los riesgos de sesgo de selección, realización, detección y otros sesgos debido al no reporte del ocultamiento de la asignación, la ausencia de cegamiento tanto de los participantes como del personal del estudio y evaluadores del desenlace. Además, de la introducción de medicamentos concomitantes que podrían influir en los desenlaces de eventos adversos.

Los detalles de la evaluación del riesgo de sesgo con la herramienta RoB 1.0 se encuentran en el **Anexo 04**.

IV.3. Certeza de la evidencia

La certeza de la evidencia para todos los desenlaces fue muy baja. Los motivos principales por los que se disminuyeron niveles de certeza fueron el riesgo de sesgo, ya que no se detallaron los procesos de generación de la secuencia aleatorizada ni de ocultamiento, y no se realizó el cegamiento de los participantes, del personal del estudio ni de los evaluadores del desenlace; y las limitaciones serias en la imprecisión, debido a que el tamaño de la muestra era menor a 400 participantes y los intervalos de confianza se consideraron amplios. La tabla de evidencia (SoF) de GRADE explicita la certeza por cada desenlace y el motivo de dicha calificación (**Tabla 04**).

V. PRINCIPALES HALLAZGOS

A continuación, se presentan los resultados reportados para los desenlaces de interés de la PICO de la presente revisión rápida. El estudio evalúa los desenlaces de mortalidad y eventos adversos en un periodo corto de seguimiento de 6 meses, pero solo para los que recibieron el esquema secuencial de la vacuna PCV 13 seguido de PPSV23. Por lo que no se evalúan estos desenlaces por no comparar con el grupo que solo recibieron la vacuna PCV 13.

En cuanto a la eficacia, no se encontró evidencia para estos desenlaces; como la mortalidad, neumonía por neumococo, la neumonía por otros microorganismos, la enfermedad invasiva por neumococo, la enfermedad no invasiva por neumococo y las hospitalizaciones. Respecto a la seguridad, se encontró evidencia para eventos adversos locales y sistémicos, pero no para eventos adversos serios

Desenlace de Seguridad:

Eventos adversos sistémicos

Durante los 14 días posteriores a la vacunación, la ECA reportó los eventos adversos sistémicos de fiebre, fatiga, dolor de cabeza, escalofríos, erupciones, vómitos, disminución del apetito, nuevo dolor muscular generalizado, dolor muscular agravado generalizado, nuevo dolor articular generalizado y cualquier evento sistémico. No obstante, los resultados para cada uno de los eventos adversos sistémicos fueron no significativo y la certeza de la evidencia fue muy baja.

Eventos adversos locales

Durante los 14 días posteriores a la vacunación, la ECA reportó los eventos adversos locales enrojecimiento, hinchazón, dolor, limitación para mover el brazo y cualquier reacción local. Sin embargo, los resultados para cada uno de los eventos adversos locales fueron no significativo y la certeza de la evidencia fue muy baja.

Tabla 4. Resumen de hallazgos (*tabla SoF, por sus siglas en inglés*).

<p>Población: Adulto mayor de 60 años Intervención: Esquema de la vacuna conjugada antineumocócica 13 valente seguida de la vacuna polisacárida antineumocócica 23 valente Comparador: Vacuna conjugada antineumocócica 13 valente Autores: Nicole Villagaray-Pacheco, Ricardo Ponce-Jauregui Bibliografía por desenlace:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neumonía por neumococo: No se encontró evidencia para este desenlace • Neumonía por otros microorganismos: No se encontró evidencia para este desenlace. • Enfermedad Invasiva por neumococo: No se encontró evidencia para este desenlace. • Enfermedad no invasiva por neumococo: No se encontró evidencia para este desenlace. • Hospitalización: No se encontró evidencia para este desenlace. • Mortalidad: No se encontró evidencia para este desenlace . • Eventos adversos serios: No se encontró evidencia para este desenlace . • Eventos adversos sistémicos: Jackson, 2013. • Eventos adversos locales: Jackson, 2013. 								
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y tipo de estudios	Intervención n/N (%)	Comparación n/N (%)	Efecto relativo RR (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza de la evidencia*	Interpretación
Neumonía por neumococo. (Porcentaje)	Crítico	El estudio encontrado no reportó evidencia para este desenlace						
Neumonía por otros microorganismos. (Porcentaje)	Crítico	El estudio encontrado no reportó evidencia para este desenlace						
Enfermedad Invasiva por neumococo. (Porcentaje)	Crítico	El estudio encontrado no reportó evidencia para este desenlace						
Enfermedad no invasiva por neumococo (Porcentaje)	Crítico	El estudio encontrado no reportó evidencia para este desenlace						
Hospitalización. (Porcentaje)	Crítico	El estudio encontrado no reportó evidencia para este desenlace						

Mortalidad por enfermedad neumocócica (Porcentaje)		Crítico	El estudio encontrado no reportó evidencia para este desenlace						
Eventos adversos serios (Porcentaje)		Crítico	El estudio encontrado no reportó evidencia para este desenlace						
EVENTOS ADVERSOS SISTÉMICOS									
Fiebre (Porcentaje) Seguimiento: 14 días	>40 °C	Importante	ECA (n=1)	0/108 (0.0)	0/216 (0.0)	No calculable	No calculable	⊕○○○ MUY BAJA _{a,b}	-
	Severo (≥39°C, pero ≤40°C)			0/108 (0.0)	0/216 (0.0)	No calculable	No calculable	⊕○○○ MUY BAJA _{a,b}	-
	Moderado (≥38.5°C, pero <39°C)			0/108 (0.0)	0/216 (0.0)	No calculable	No calculable	⊕○○○ MUY BAJA _{a,b}	-
	Leve (≥38 °C, pero <38.5 °C)			5/108 (4.8)	0/216 (0.0)	3.10 (2.64 a 3.63)	0 más por 1,000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕○○○ MUY BAJA _{a,b}	Por cada 1000 personas a las que se les coloque la PCV 13 seguida de la PPSV 23 en lugar de solo PCV 13, podría ser que no se evite ningún caso leve de fiebre (-0 a -0).
	Cualquier severidad (≥38 °C)			5/108 (4.8)	0/216 (0.0)	3.10 (2.64 a 3.63)	0 más por 1,000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕○○○ MUY BAJA _{a,b}	Por cada 1000 personas a las que se les coloque la PCV 13 seguida de la PPSV 23 en lugar de solo PCV 13, podría ser que no se evite ningún caso de fiebre de cualquier severidad (-0 a -0).

<p>Fatiga (Porcentaje)</p> <p>Seguimiento: 14 días</p>	Importante	ECA (n=1)	74/108 (68.6)	148/216 (68.6)	1.00 (0.71 a 1.39)	0 menos por 1000 (de 199 menos a 267 más)	⊕○○○ MUY BAJA _{a,d}	Por cada 1000 personas a las que se les coloque la PCV 13 seguida de la PPSV 23 en lugar de solo PCV 13, podría ser que no se evite ningún caso de fatiga (-199 a +267).
<p>Dolor de cabeza (Porcentaje)</p> <p>Seguimiento: 14 días</p>	Importante	ECA (n=1)	57/108 (32.4)	118/216 (54.8)	0.95 (0.70 a 1.29)	27 menos por 1000 (de 164 menos a 158 más)	⊕○○○ MUY BAJA _{a,d}	Por cada 1000 personas a las que se les coloque la PCV 13 seguida de la PPSV 23 en lugar de solo PCV 13, podría ser que evitemos 27 casos de dolor de cabeza (-164 a +158).
<p>Escalofríos (Porcentaje)</p> <p>Seguimiento: 14 días</p>	Importante	ECA (n=1)	29/108 (26.7)	72/216 (33.3)	0.81 (0.57 a 1.16)	1000 más por 1000 (de 143 menos a 53 más)	⊕○○○ MUY BAJA _{a,c}	Por cada 1000 personas a las que se les coloque la PCV 13 seguida de la PPSV 23 en lugar de solo PCV 13, podría ser que se incremente 1000 casos de escalofríos (-143 a +53).

<p>Erupciones (Porcentaje)</p> <p>Seguimiento: 14 días</p>	Importante	ECA (n=1)	19/108 (17.2)	60/216 (27.6)	0.66 (0.43 a 1.01)	94 menos por 1000 (de 158 menos a 3 más)	⊕○○○ MUY BAJA a,c	Por cada 1000 personas a las que se les coloque la PCV 13 seguida de la PPSV 23 en lugar de solo PCV 13, podría ser que evitemos 94 casos de erupciones (-158 a +3).
<p>Vómitos (Porcentaje)</p> <p>Seguimiento: 14 días</p>	Importante	ECA (n=1)	5/108 (4.8)	0/216 (0.0)	3.10 (2.64 a 3.63)	0 menos por 1000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕○○○ MUY BAJA a,b	Por cada 1000 personas a las que se les coloque la PCV 13 seguida de la PPSV 23 en lugar de solo PCV 13, podría ser que no se evite ningún caso de vómitos (-0 a -0).
<p>Disminución del apetito (Porcentaje)</p> <p>Seguimiento: 14 días</p>	Importante	ECA (n=1)	37/108 (34.5)	67/216 (31.0)	1.10 (0.80 a 1.52)	31 más por 1000 (de 62 menos a 161 más)	⊕○○○ MUY BAJA a,c	Por cada 1000 personas a las que se les coloque la PCV 13 seguida de la PPSV 23 en lugar de solo PCV 13, podría ser que se incremente 31 casos de disminución del apetito (-62 a +161).

<p>Nuevo dolor muscular generalizado (Porcentaje)</p> <p>Seguimiento: 14 días</p>	Importante	ECA (n=1)	77/108 (71.7)	122/216 (56.5)	1.56 (1.10 a 2.22)	316 más por 1000 (de 56 más a 689 más)	⊕○○○ MUY BAJA a.c	Por cada 1000 personas a las que se les coloque la PCV 13 seguida de la PPSV 23 en lugar de solo PCV 13, podría ser que se incremente 316 casos de nuevo dolor muscular generalizado (+56 a +689).
<p>Dolor muscular agravado generalizado (Porcentaje)</p> <p>Seguimiento: 14 días</p>	Importante	ECA (n=1)	42/108 (38.7)	70/216 (32.3)	1.20 (0.88 a 1.65)	65 más por 1000 (de 39 menos a 211 más)	⊕○○○ MUY BAJA a.c	Por cada 1000 personas a las que se les coloque la PCV 13 seguida de la PPSV 23 en lugar de solo PCV 13, podría ser que se incremente 65 casos de dolor muscular agravado generalizado (-39 a +211).
<p>Nuevo dolor articular generalizado (Porcentaje)</p> <p>Seguimiento: 14 días</p>	Importante	ECA (n=1)	22/108 (20.7)	67/216 (31.0)	0.68 (0.45 a 1.01)	99 menos por 1000 (de 171 menos a 3 más)	⊕○○○ MUY BAJA a.c	Por cada 1000 personas a las que se les coloque la PCV 13 seguida de la PPSV 23 en lugar de solo PCV 13, podría ser que evitemos 99 casos de nuevo dolor articular generalizado (-171 a +3).

<p>Dolor articular agravado generalizado (Porcentaje)</p> <p>Seguimiento: 14 días</p>	Importante	ECA (n=1)	27/108 (25.0)	45/216 (20.8)	1.17 (0.82 a 1.65)	35 más por 1000 (de 38 menos a 135 más)	⊕○○○ MUY BAJA a,c	Por cada 1000 personas a las que se les coloque la PCV 13 seguida de la PPSV 23 en lugar de solo PCV 13, podría ser que se incremente 1000 casos de escalofríos (-143 a +53).	
<p>Cualquier evento sistémico (Porcentaje)</p> <p>Seguimiento: 14 días</p>	Importante	ECA (n=1)	89/108 (82.8)	189/216 (87.5)	0.78 (0.53 a 1.14)	192 menos por 1000 (de 411 menos a 122 más)	⊕○○○ MUY BAJA a,c	Por cada 1000 personas a las que se les coloque la PCV 13 seguida de la PPSV 23 en lugar de solo PCV 13, podría ser que evitemos 192 casos de cualquier evento sistémico (-411 a +122).	
EVENTOS ADVERSOS LOCALES									
<p>Enrojecimiento (Porcentaje)</p> <p>Seguimiento: 14 días</p>	Severo	Importante	ECA (n=1)	5/108 (4.8)	10/216 (4.8)	1.00 (0.48-2.08)	0 más por 1,000 (de 24 menos a 50 más)	⊕○○○ MUY BAJA a,d	Por cada 1000 personas a las que se les coloque la PCV 13 seguida de la PPSV 23 en lugar de solo PCV 13, podría ser que no se evite ningún caso de enrojecimiento severo (-24 a +50).



	Moderado			16/108 (14.3)	20/216 (9.5)	1.39 (0.93-2.08)	36 más por 1,000 (de 6 menos a 100 más)	⊕○○○ MUY BAJA a.c	Por cada 1000 personas a las que se les coloque la PCV 13 seguida de la PPSV 23 en lugar de solo PCV 13, podría ser que se incremente 36 casos de enrojecimiento moderado (-6 a +100).
	Leve			19/108 (17.4)	28/216 (13.0)	1.25 (0.85-1.85)	32 más por 1,000 (de 19 menos a 110 más)	⊕○○○ MUY BAJA a.c	Por cada 1000 personas a las que se les coloque la PCV 13 seguida de la PPSV 23 en lugar de solo PCV 13, podría ser que se incremente 32 casos de enrojecimiento leve (-19 a +100).
	Cualquier severidad			30/108 (28.0)	43/216 (20.0)	1.32 (0.95-1.84)	64 más por 1,000 (de 10 menos a 167 más)	⊕○○○ MUY BAJA a.c	Por cada 1000 personas a las que se les coloque la PCV 13 seguida de la PPSV 23 en lugar de solo PCV 13, podría ser que se incremente 64 casos de enrojecimiento de cualquier severidad (-10 a +167).

Hinchazón (Porcentaje) Seguimiento: 14 días	Severo	Importante	ECA (n=1)	5/108 (4.8)	0/216 (0.0)	3.09 (2.64-3.63)	0 menos por 1,000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕○○○ MUY BAJA _{a,b}	Por cada 1000 personas a las que se les coloque la PCV 13 seguida de la PPSV 23 en lugar de solo PCV 13, podría ser que no se evite ningún caso de hinchazon severo (-0 a -0).
	Moderado			10/108 (9.5)	20/216 (9.5)	1.00 (0.58-1.7)	0 menos por 1,000 (de 39 menos a 65 más)	⊕○○○ MUY BAJA _{a,d}	Por cada 1000 personas a las que se les coloque la PCV 13 seguida de la PPSV 23 en lugar de solo PCV 13, podría ser que no se evite ningún caso de hinchazon moderado (-39 a -65).
	Leve			26/108 (24.0)	17/216 (8.0)	2.07 (1.53-2.8)	84 más por 1,000 (de 42 más a 142 más)	⊕○○○ MUY BAJA _{a,b}	Por cada 1000 personas a las que se les coloque la PCV 13 seguida de la PPSV 23 en lugar de solo PCV 13, podría ser que se incremente 84 casos de hinchazon leve (+42 a +142).

	Cualquier severidad			29/108 (26.9)	33/216 (15.4)	1.55 (1.12-2.14)	84 más por 1,000 (de 18 menos a 174 más)	⊕○○○ MUY BAJA a,c	Por cada 1000 personas a las que se les coloque la PCV 13 seguida de la PPSV 23 en lugar de solo PCV 13, podría ser que se incremente 84 casos de hinchazon de cualquier severidad (-18 a +174).
Dolor (Porcentaje) Seguimiento: 14 días	Severo	Importante	ECA (n=1)	19/108 (17.4)	9/216 (4.3)	2.25 (1.65-3.07)	52 más por 1,000 (de 27 más a 86 más)	⊕○○○ MUY BAJA a,b	Por cada 1000 personas a las que se les coloque la PCV 13 seguida de la PPSV 23 en lugar de solo PCV 13, podría ser que se incremente 52 casos de dolor severo (+27 a +86).
	Moderado			48/108 (45.2)	62/216 (29.0)	1.55 (1.12-2.06)	158 más por 1,000 (de 43 más a 316 más)	⊕○○○ MUY BAJA a,c	Por cada 1000 personas a las que se les coloque la PCV 13 seguida de la PPSV 23 en lugar de solo PCV 13, podría ser que se incremente 158 casos de dolor moderado (+43 a +316).



	Leve			93/108 (86.4)	176/216 (81.8)	1.26 (0.79-2.01)	212 más por 1,000 (de 171 menos a 823 más)	⊕○○○ MUY BAJA a,c	Por cada 1000 personas a las que se les coloque la PCV 13 seguida de la PPSV 23 en lugar de solo PCV 13, podría ser que se incremente 212 casos de dolor leve (-171 a +823).
	Cualquier severidad			93/108 (86.3)	183/216 (84.9)	1.07 (0.68-1.69)	59 más por 1,000 (de 271 menos a 585 más)	⊕○○○ MUY BAJA a,d	Por cada 1000 personas a las que se les coloque la PCV 13 seguida de la PPSV 23 en lugar de solo PCV 13, podría ser que se incremente 59 casos de dolor de cualquier severidad (-271 a +585).
Limitación para mover el brazo (Porcentaje) Seguimiento: 14 días	Severo	Importante	ECA (n=1)	11/108 (10.0)	0/216 (0.0)	3.22 (2.73-3.8)	0 más por 1,000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕○○○ MUY BAJA a,b	Por cada 1000 personas a las que se les coloque la PCV 13 seguida de la PPSV 23 en lugar de solo PCV 13, podría ser que no se evite ningún caso severo de limitación para mover el brazo (-0 a -0).

	Moderado			15/108 (13.6)	0/216 (0.0)	3.22 (2.73-3.8)	0 más por 1,000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕○○○ MUY BAJA a,b	Por cada 1000 personas a las que se les coloque la PCV 13 seguida de la PPSV 23 en lugar de solo PCV 13, podría ser que no se evite ningún caso moderado de limitación para mover el brazo (-0 a -0).
	Leve			37/108 (34.5)	52/216 (24.1)	1.37 (1-1.88)	89 más por 1,000 (de 0 menos a 212 más)	⊕○○○ MUY BAJA a,c	Por cada 1000 personas a las que se les coloque la PCV 13 seguida de la PPSV 23 en lugar de solo PCV 13, podría ser que se incremente 89 casos leves de limitación para mover el brazo (-0 a +212).
	Cualquier severidad			41/108 (37.9)	52/216 (24.1)	1.52 (1.12-2.06)	125 más por 1,000 (de 29 más a 255 más)	⊕○○○ MUY BAJA a,c	Por cada 1000 personas a las que se les coloque la PCV 13 seguida de la PPSV 23 en lugar de solo PCV 13, podría ser que se incremente 125 casos de cualquier severidad de limitación para mover el brazo (+29 a +255).

<p>Cualquier reacción local (Porcentaje)</p> <p>Seguimiento: 14 días</p>	<p>Importante</p>	<p>ECA (n=1)</p>	<p>96/108 (88.7)</p>	<p>172/216 (79.7)</p>	<p>1.67 (0.98-2.83)</p>	<p>534 más por 1,000 (de 16 menos a 1,000 más)</p>	<p>⊕○○○ MUY BAJA a,c</p>	<p>Por cada 1000 personas a las que se les coloque la PCV 13 seguida de la PPSV 23 en lugar de solo PCV 13, podría ser que se incremente 534 casos de cualquier reacción local (-16 a +1,000).</p>
<p>IC: Intervalo de confianza, RR: Riesgo relativo *Se usan términos estandarizados de acuerdo con la certeza de la evidencia: alta = ningún término, moderada = probablemente, baja = podría ser, muy baja = podría ser, aunque la evidencia es incierta.</p> <p>Explicaciones de la certeza de la evidencia:</p> <p>a. Se disminuye dos niveles de certeza de evidencia por riesgo de sesgo debido a que no se detalla el proceso de ocultación. Además, no se realizó cegamiento de los participantes, personal del estudio ni evaluadores del desenlace lo que podría conllevar a un tratamiento diferenciado.</p> <p>b. Se disminuye un nivel de evidencia por imprecisión debido a que el tamaño de muestra es pequeño < 400 participantes.</p> <p>c. Se disminuye un nivel de evidencia por imprecisión debido a que el tamaño de muestra es pequeño < 400 participantes y un IC pasa 1 umbral establecido.</p> <p>d. Se disminuye dos niveles de evidencia por imprecisión debido a que el tamaño de muestra es pequeño < 400 participantes y los IC pasa los 2 umbrales establecidos.</p>								

VI. CONCLUSIONES

- La pregunta evaluada fue la siguiente: P: Adultos mayores de 60 años, I: PCV13 seguida PPSV23, C: PCV13, O: Eficacia y seguridad.
- Se encontró un ECA, el cual reportó resultados para los desenlaces de eventos adversos sistémicos y locales. Sin embargo, el ECA no reportó resultados para los desenlaces de mortalidad, eventos adversos serios, neumonía por neumococo, neumonía por otros microorganismos, enfermedad Invasiva por neumococo, enfermedad no Invasiva por neumococo y hospitalización.
- El riesgo de sesgo para los desenlaces evaluados fue alto para los dominios de cegamiento de los participantes, del personal y evaluadores del desenlace y para el dominio de otros sesgos. Por otra parte, el riesgo de sesgo fue poco claro para los dominios de generación de la secuencia de aleatorización y ocultamiento de la asignación. Esto puede conllevar a brindar cuidados diferenciados y/o otras terapias que afectarían la confianza en los resultados de seguridad.
- La certeza de la evidencia fue muy baja para los desenlaces de eventos adversos sistémicos y locales. Esto debido al riesgo de sesgo muy serio por los motivos mencionados y por la imprecisión sería dado el poco número de eventos y la amplitud de los intervalos de confianza. Por ello, el efecto para estos desenlaces es incierto.
- La toma de decisiones para esta pregunta debe contemplar que la evidencia es limitada ya que se sustenta en un solo ensayo clínico, el cual tuvo limitaciones muy serias en el riesgo de sesgo y seguimientos cortos. Además, no se contó con la información para todos los desenlaces de interés.

VII. CONTRIBUCIÓN DE AUTORES

NIVP y CRPJ realizaron la estrategia de búsqueda, realizaron la selección, extracción de estudios y la lectura crítica de los estudios incluidos de forma independiente y redactaron la versión preliminar del documento. SG supervisó las diferentes etapas de elaboración y revisó la versión preliminar del documento. Todos los autores y revisores aprobaron la versión final del documento.

VIII. DECLARACIÓN DE INTERÉS

Los profesionales participantes de la presente evaluación de tecnología sanitaria declaran no tener conflictos de interés con relación a los contenidos de este documento técnico.

IX. FINANCIAMIENTO

La presente revisión fue financiada por el Instituto Nacional de Salud de Perú.

X. REFERENCIAS

1. Cunha BA. Pneumonia in the elderly. Clin Microbiol Infect. 2001 Nov;7(11):581-8. doi: 10.1046/j.1198-743x.2001.00328.x.
2. World Health Organization WHO. Pneumococcal disease. [Internet] Available from: <https://www.who.int/teams/health-product-policy-and-standards/standards-and-specifications/vaccine-standardization/pneumococcal-disease#:~:text=Pneumococci%20are%20transmitted%20by%20direct,common%20but%20less%20serious%20manifestations>.
3. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. Boletín Epidemiológico del Perú. Volumen 32 - SE 14. 2023; p. 327-329.
4. Pan American Health Organization (PAHO). Pneumococcal disease. [Internet]. Available from: <https://www.paho.org/es/temas/neumococo#:~:text=El%20neumococo%20es%20un%20Diplococo,causante%20de%20enfermedad%20neumoc%C3%B3cica%20invasora>.
5. Biagini L, Pezzani M, Rojas R, Fuentealba F. Cost-Utility Study of PCV13 Versus PPSV23 in Adults in Chile. Value Health Reg Issues. 2018 Dec;17:194-201. doi: 10.1016/j.vhri.2018.09.005. Epub 2018 Nov 14.
6. Centers for Disease Control and Prevention. About pneumococcal vaccines [Internet]. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/pneumo/hcp/about-vaccine.html#:~:text=PCV13%20in%20Adults&text=46%25%20efficacy%20against%20vaccine%2Dtype,efficacy%20against%20vaccine%2Dtype%20IPD>
7. Pfizer. Ficha técnica Vacuna Antineumocócica Polisacárida conjugada (13 valente, adsorbida). 2021. Available from https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/Biologicos/FT_PB_BE00968_V01.pdf
8. Merck. Ficha técnica Vacuna Antineumocócica Polisacárida (23 valente). 2019. Available from: https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/Biologicos/FT_PB_BE00444_V01.pdf
9. MINSA. NTS N°196-MINSA/DGIESP-2022. Norma Técnica de Salud que establece el Esquema Nacional de Vacunación. 2022. Available from: <https://www.gob.pe/institucion/rishuamalties/normas-legales/4249834-196-minsa-dgiesp-2022>

10. Pan American Health Organization (PAHO). Revolving Fund Prices. [Internet]. Available from: <https://www.paho.org/es/tag/precios-fondo-rotatorio>
11. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged ≥ 65 years: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).
12. Arya S, Norton N, Kaushik P, Brandtmüller A, Tsoumani E. Recent changes to adult national immunization programs for pneumococcal vaccination in Europe and how they impact coverage: A systematic review of published and grey literature. *Hum Vaccin Immunother.* 2023 Dec 15;19(3):2279394. doi: 10.1080/21645515.2023.2279394. Epub 2023 Nov 28.
13. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, Alderson P, Glasziou P, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2011 Apr;64(4):395-400. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.09.012. Epub 2010 Dec 30.
14. Johnson, Nastasha, Phillips, Margaret. Rayyan for systematic reviews. *Journal of Electronic Resources Librarianship.* 2018 Jun; 30: 46-48. doi: 10.1080/1941126X.2018.1444339.
15. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017 Sep 21;358:j4008. doi: 10.1136/bmj.j4008.
16. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, Savovic J, Schulz KF, Weeks L, Sterne JA; Cochrane Bias Methods Group; Cochrane Statistical Methods Group. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2011 Oct 18;343:d5928. doi: 10.1136/bmj.d5928. PMID: 22008217; PMCID: PMC3196245.
17. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Vist GE, Falck-Ytter Y, Meerpohl J, Norris S, Guyatt GH. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol.* 2011 Apr;64(4):401-6. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.07.015. Epub 2011 Jan 5. PMID: 21208779.
18. Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M, Frenck RW, Treanor J, Jansen KU, Scott DA, Emini EA, Gruber WC, Schmoele-Thoma B. Influence of initial vaccination with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine or 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine on anti-pneumococcal responses following subsequent pneumococcal vaccination in adults 50 years and older. *Vaccine.* 2013 Aug 2;31(35):3594-602. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.04.084. Epub 2013 May 18. PMID: 23688525.
19. Greenberg RN, Gurtman A, Frenck RW, Strout C, Jansen KU, Trammel J, Scott DA, Emini EA, Gruber WC, Schmoele-Thoma B. Sequential administration of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults 60-64 years of age. *Vaccine.* 2014 Apr 25;32(20):2364-74. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.02.002. Epub 2014 Mar 5.
20. Farrar JL, Childs L, Ouattara M, Akhter F, Britton A, Pilishvili T, Kobayashi M. Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy and Effectiveness of Pneumococcal Vaccines in Adults. *Pathogens.* 2023 May 19;12(5):732. doi: 10.3390/pathogens12050732. PMID: 37242402; PMCID: PMC10222197.

21. Buchwald UK, Andrews CP, Ervin J, Peterson JT, Tamms GM, Krupa D, Ajiboye P, Roalfe L, Krick AL, Sterling TM, Wang M, Martin JC, Stek JE, Kohn MA, Folaranmi T, Abeygunawardana C, Hartzel J, Musey LK; V110-029 Study Group. Sequential administration of Prevnar 13™ and PNEUMOVAX™ 23 in healthy participants 50 years of age and older. *Hum Vaccin Immunother.* 2021 Aug 3;17(8):2678-2690. doi: 10.1080/21645515.2021.1888621. Epub 2021 May 21.
22. Berild JD, Winje BA, Vestrheim DF, Slotved HC, Valentiner-Branth P, Roth A, Storsäter J. A Systematic Review of Studies Published between 2016 and 2019 on the Effectiveness and Efficacy of Pneumococcal Vaccination on Pneumonia and Invasive Pneumococcal Disease in an Elderly Population. *Pathogens.* 2020 Apr 3;9(4):259. doi: 10.3390/pathogens9040259.
23. Amin-Chowdhury Z, Iyanger N, Ramsay ME, Ladhani SN. Outbreaks of severe pneumococcal disease in closed settings in the conjugate vaccines era, 2010-2018: A systematic review to inform national guidance in the UK. *J Infect.* 2019 Dec;79(6):495-502. doi: 10.1016/j.jinf.2019.10.009. Epub 2019 Oct 18.
24. Vadlamudi NK, Parhar K, Altre Malana KL, Kang A, Marra F. Immunogenicity and safety of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to 23-valent pneumococcal polysaccharide in immunocompetent adults: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine.* 2019 Feb 14;37(8):1021-1029. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.01.014. Epub 2019 Jan 23.
25. Falkenhorst G, Remschmidt C, Harder T, Hummers-Pradier E, Wichmann O, Bogdan C. Effectiveness of the 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine (PPV23) against Pneumococcal Disease in the Elderly: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2017 Jan 6;12(1):e0169368. doi: 10.1371/journal.pone.0169368.
26. Tin Tin Htar M, Stuurman AL, Ferreira G, Alicino C, Bollaerts K, Paganino C, Reinert RR, Schmitt HJ, Trucchi C, Vestraeten T, Ansaldi F. Effectiveness of pneumococcal vaccines in preventing pneumonia in adults, a systematic review and meta-analyses of observational studies. *PLoS One.* 2017 May 23;12(5):e0177985. doi: 10.1371/journal.pone.0177985.
27. Tinoco JC, Juergens C, Ruiz Palacios GM, Vazquez-Narvaez J, Enkerlin-Pauwells HL, Sundaraiyer V, Pathirana S, Kalinina E, Gruber WC, Scott DA, Schmoele-Thoma B. Open-label trial of immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults \geq 50 years of age in Mexico. *Clin Vaccine Immunol.* 2015 Feb;22(2):185-92. doi: 10.1128/CVI.00711-14. Epub 2014 Dec 10.
28. Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M, Frenck RW, Treanor J, Jansen KU, Scott DA, Emini EA, Gruber WC, Schmoele-Thoma B. Influence of initial vaccination with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine or 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine on anti-pneumococcal responses following subsequent pneumococcal vaccination in adults 50 years and older. *Vaccine.* 2013 Aug 2;31(35):3594-602. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.04.084. Epub 2013 May 18.

ANEXOS

Anexo 01. Estrategias de búsqueda

Tabla 1. Estrategia de búsqueda en PubMed

Base de datos	Medline	
Plataforma	PubMed	
Fecha de búsqueda	04 de junio de 2024	
Rango de fecha de búsqueda	Inicio de los tiempos a 04 de junio de 2024	
Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
1	"Adult"[MeSH Terms] OR "Adult*"[TIAB] OR "grown-ups"[TIAB] OR "grownups"[TIAB] OR "over 60 years"[TIAB] OR "older"[TIAB] OR "aged"[TIAB] OR "middle aged"[TIAB]	9,286,932
2	"Pneumococcal Vaccines"[MeSH Terms] OR "Pneumococcal Vaccin*"[TIAB] OR "Streptococcus pneumoniae"[MeSH Terms] OR "Streptococcus pneumoniae"[TIAB] OR "streptococcus pneumoniae vaccine"[TIAB] OR "pnu imune"[TIAB] OR "pnu immune"[TIAB] OR "vaccines, conjugate"[MeSH Terms] OR "vaccine conjugate"[TIAB] OR "conjugate vaccin*"[TIAB] OR "13-valent pneumococcal vaccine"[Supplementary Concept] OR "13-valent pneumococcal vaccine"[TIAB] OR "13 valent pneumococcal conjugate vaccine"[TIAB] OR "13vpcn"[TIAB] OR "pneumococcal 13-valent conjugate vaccin*"[TIAB] OR "prevenar 13"[TIAB] OR "prevenar13"[TIAB] OR "prevnar 13"[TIAB] OR "prevnar13"[TIAB] OR "pcv 13"[TIAB] OR "pcv13"[TIAB] OR "PCV" [TIAB] OR "pneumovax"[TIAB] OR "pneumococcal conjugate vaccin*"[TIAB]	54,855
3	"pneumococcal polysaccharide vaccin*"[TIAB] OR "polysaccharide vaccin*"[TIAB] OR "23 valent pneumococcal polysaccharide vaccin*"[TIAB] OR "pneumococcal 23-valent polysaccharide vaccin*"[TIAB] OR "pneumococcus polysaccharide vaccin*"[TIAB] OR "pneumococcal polysaccharide conjugate vaccin*"[TIAB] OR "pnu-imune 23"[TIAB] OR "PPSV" [TIAB] OR "PPSV23"[TIAB] OR "pneumo 23"[TIAB] OR "pneumovax"[TIAB] OR "PPV23"[TIAB]	3,521
4	#2 AND #3	2,769
5	("systematic review"[Publication Type] OR "systematic reviews as topic"[MeSH Terms] OR "systematic review"[All Fields] OR ("cochran"[All Fields] OR "cochran s"[All Fields] OR "cochrane"[All Fields] OR "cochrane s"[All Fields]))	410,646
6	"randomized controlled trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "randomized"[Title/Abstract] OR "placebo"[Title/Abstract] OR "clinical trials as topic"[MeSH	1,840,774

	Terms:noexp] OR "randomly"[Title/Abstract] OR "trial"[Title] OR Random*[tiab] NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms])	
7	#5 OR #6	2,091,573
8	#1 AND #4 AND #7	419

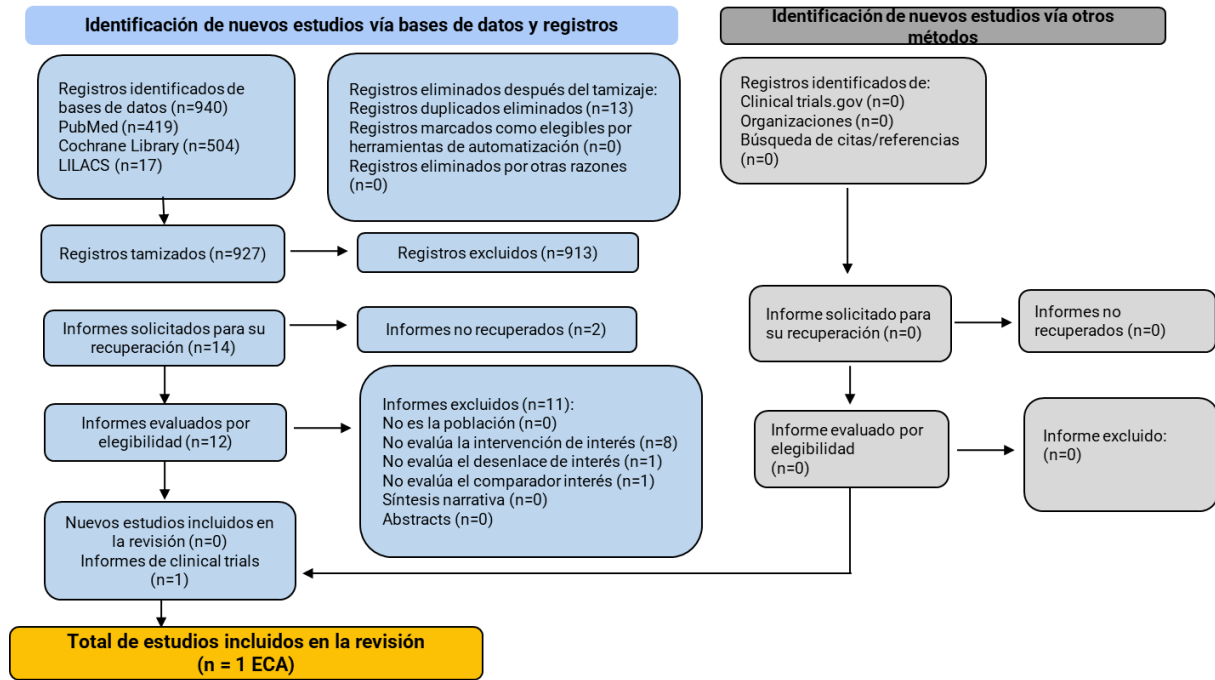
Tabla 2. Estrategia de búsqueda en Cochrane

Base de datos	Cochrane Central Register of Clinical Trials (CENTRAL) y Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)	
Plataforma	The Cochrane Library	
Fecha de búsqueda	04 de junio del 2024	
Rango de fecha de búsqueda	Inicio de los tiempos a 04 de junio del 2024	
Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
1	[mh Adult] OR Adult*:ti,ab OR grown-ups:ti,ab OR grownups:ti,ab OR "over 60 years":ti,ab OR "older":ti,ab OR "aged":ti,ab OR "middle aged":ti,ab	876,389
2	[mh "Pneumococcal Vaccines"] OR ("Pneumococcal" NEXT Vaccin*):ti,ab OR [mh "Streptococcus pneumoniae"] OR "Streptococcus pneumoniae":ti,ab OR "Streptococcus pneumoniae vaccine":ti,ab OR "Pnu imune":ti,ab OR "Pnu immune":ti,ab OR [mh "Vaccines, conjugate"] OR "Vaccine conjugate":ti,ab OR ("Conjugate" NEXT vaccin*):ti,ab OR "13-valent pneumococcal vaccine":kw OR "13-valent pneumococcal vaccine":ti,ab OR "13 valent pneumococcal conjugate vaccine":ti,ab OR 13VPNC:ti,ab OR ("Pneumococcal 13-valent conjugate" NEXT vaccin*):ti,ab OR "Prevenar 13":ti,ab OR prevenar13:ti,ab OR "Prenar 13":ti,ab OR Prevnar13:ti,ab OR "PCV 13":ti,ab OR PCV13:ti,ab OR PCV:ti,ab OR Pneumovax:ti,ab OR ("Pneumococcal conjugate" NEXT vaccin*):ti,ab	5,086
3	("Pneumococcal polysaccharide" NEXT vaccin*):ti,ab OR ("Polysaccharide" NEXT vaccin*):ti,ab OR ("23 valent pneumococcal polysaccharide" NEXT vaccin*):ti,ab OR ("Pneumococcal 23-valent polysaccharide" NEXT vaccin*):ti,ab OR ("Pneumococcus polysaccharide" NEXT vaccin*):ti,ab OR ("Pneumococcal polysaccharide conjugate" NEXT vaccin*):ti,ab OR "Pnu-imune 23":ti,ab OR PPSV:ti,ab OR PPSV23:ti,ab OR "Pneumo 23":ti,ab OR Pneumovax:ti,ab OR PPV23:ti,ab	926
4	#1 AND #2 AND #3	504

Tabla 3. Estrategia de búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS	
Plataforma	-	
Fecha de búsqueda	04 de junio del 2024	
Rango de fecha de búsqueda	Inicio de los tiempos a 04 de junio del 2024	
Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
1	mh : (aged) OR mh: (middle aged) OR (adult*) OR (grown-ups) OR (grownups) OR (over 60 years) OR (aged) OR (middle aged) OR (older)	279,670
2	mh:(Pneumococcal Vaccines) OR (pneumococcal vaccin*) OR mh: (Streptococcus pneumoniae) OR (Streptococcus pneumoniae) OR (streptococcus pneumoniae vaccin*) OR (pnu imune) OR (pnu immune) OR mh: (vaccines, conjugate) OR (vaccine conjugate) OR (conjugate vaccin*) OR (13-valent pneumococcal vaccine) OR (13-valent pneumococcal vaccine) OR (13 valent pneumococcal conjugate vaccine) OR (13vpnc) OR (pneumococcal 13-valent conjugate vaccin*) OR (prevnar 13) OR (prevnar13) OR (pneumovax) OR (pneumococcal conjugate vaccin*) OR (pcv 13) OR (pcv13) OR (PCV) OR (prevenar 13) OR (prevenar13)	1,789
3	(pneumococcal polysaccharide vaccin*) OR (polysaccharide vaccin*) OR (23 valent pneumococcal polysaccharide vaccin*) OR (pneumococcal 23-valent polysaccharide vaccin*) OR (pneumococcus polysaccharide vaccin*) OR (pneumococcal polysaccharide conjugate vaccin*) OR (pnu-imune 23) OR (PPSV) OR (PPSV23) OR (pneumo 23) OR (pneumovax) OR (PPV23)	346
4	#2 AND #3	96
5	(Meta-Analysis) OR (Meta-Analysis as Topic) OR (Network Meta-Analysis) OR (Systematic Reviews as Topic) OR Mh: (meta-analysis) OR mh: (meta-analysis as topic) OR mh: (network meta-analysis) OR mh: (systematic reviews as topic) OR (systematic review) OR (cochran*)	16,950
6	mh: (randomized controlled trials as topic) OR (Randomized Controlled Trials as Topic) OR (randomized controlled trial) OR (controlled clinical trial) OR (randomized) OR (placebo) OR (randomly) OR (trial) OR ((Random*) NOT ((animals) NOT (humans)))	51,522
7	#5 OR #6	65,370
8	#1 AND #4 AND #7	17

Anexo 02. Flujoograma de selección de estudios






ECA: Ensayo clínico aleatorizado

Anexo 03. Motivo de exclusión de artículos durante la fase de lectura a texto completo

N°	Artículo excluido	Motivo de exclusión
1	Farrar et al, 2023 (20)	No intervención de la pregunta PICO.
2	Arya et al, 2023 (12)	No comparador de la pregunta PICO.
3	Buchwald et al, 2021 (21)	No comparador de la pregunta PICO.
4	Berild JD et al, 2020 (22)	No intervención de la pregunta PICO.
5	Amin-Chowdhury Z et al, 2019 (23)	No intervención de la pregunta PICO.
6	Vadlamudi NK et al, 2019 (24)	No intervención de la pregunta PICO.
7	Falkenhorst G et al, 2017 (25)	No intervención de la pregunta PICO.
8	Tin Tin Htar M et al, 2017 (26)	No intervención de la pregunta PICO. Diseño de estudio (Revisión sistemática y metaanálisis de estudios observacionales).
9	Tinoco JC et al, 2015 (27)	No intervención de la pregunta PICO.
10	Greenberg RN et al, 2014 (19)	No hay desenlaces de la pregunta PICO.
11	Jackson LA et al, 2013 (28)	No intervención de la pregunta PICO.

Anexo 04. Calidad metodológica de los ensayos clínicos aleatorizados mediante el Risk of Bias (ROB)

Desenlace	ECA	Ítems del Instrumento						
		Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otros sesgos
		Generación de la secuencia de aleatorización	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del desenlace	Manejo de los datos de resultados incompletos	Notificación selectiva de resultados	Otros sesgos
Efectos adversos sistémicos	Jackson et al. (2013) (14)	+	?	- _a	- _a	+	+	- _b
Efectos adversos locales	Jackson et al. (2013) (14)	+	?	- _a	- _a	+	+	- _b

	Alto riesgo de sesgo		Riesgo de sesgo poco claro		Bajo riesgo de sesgo
---	----------------------	---	----------------------------	---	----------------------

a: Es una ECA sin ningún enmascaramiento (etiqueta abierta), por lo que significa que el estudio se lleva a cabo sin ningún tipo de cegamiento. En otras palabras, todos los involucrados en el estudio (participantes, investigadores, personal clínico, etc.) saben qué tratamiento está recibiendo cada participante.
b: Los participantes estaban tomando otros medicamentos concomitantes.