

TRABAJO FIN DE MÁSTER

ANÁLISIS DE LA VACUNACIÓN NEUMOCOCICA 23 VALENTE EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS. REVISIÓN SISTEMÁTICA.

Alumna: Castillo Benet, Carmen

Tutor: Mataix Sancho, Javier

**Máster Universitario de Investigación en Atención Primaria
Curso: 2021-2022**

INFORME DE EVALUACIÓN DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE DE 2. TFM (Trabajo Fin de Máster)

Elche, a 26 de mayo del 2022

Nombre del tutor/a	Javier Mataix Sancho
Nombre del alumno/a	Carmen Castillo Benet
Tipo de actividad	1. Revisión bibliográfica (no incluye revisión de historias clínicas ni ninguna fuente con datos personales)
Título del 2. TFM (Trabajo Fin de Máster)	ANÁLISIS DE LA VACUNACIÓN NEUMOCOCICA 23 VALENTE EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS. REVISIÓN SISTEMÁTICA.
Código/s GIS estancias	
Evaluación Riesgos Laborales	No procede
Evaluación Ética	No procede
Registro provisional	220526202857
Código de Investigación Responsable	TFM.MPA.JMS.CCB.220526
Caducidad	2 años

Se considera que el presente proyecto carece de riesgos laborales significativos para las personas que participan en el mismo, ya sean de la UMH o de otras organizaciones.

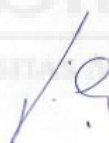
La necesidad de evaluación ética del trabajo titulado: **ANÁLISIS DE LA VACUNACIÓN NEUMOCOCICA 23 VALENTE EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS. REVISIÓN SISTEMÁTICA.** ha sido realizada de manera automática en base a la información aportada en el formulario online: "TFG/TFM: Solicitud Código de Investigación Responsable (COIR)", habiéndose determinado que no requiere someterse a dicha evaluación. Dicha información se adjunta en el presente informe. Es importante destacar que si la información aportada en dicho formulario no es correcta este informe no tiene validez.

Por todo lo anterior, **se autoriza** la realización de la presente actividad.

Atentamente,



Alberto Pastor Campos
Secretario del CEII
Vicerrectorado de Investigación



Domingo L. Orozco Beltrán
Presidente del CEII
Vicerrectorado de Investigación

Información adicional:

- En caso de que la presente actividad se desarrolle total o parcialmente en otras instituciones es responsabilidad del investigador principal solicitar cuantas autorizaciones sean pertinentes, de manera que se garantice, al menos, que los responsables de las mismas están informados.
- Le recordamos que durante la realización de este trabajo debe cumplir con las exigencias en materia de prevención de riesgos laborales. En concreto: las recogidas en el plan de prevención de la UMH y en las planificaciones preventivas de las unidades en las que se integra la investigación. Igualmente, debe promover la realización de reconocimientos médicos periódicos entre su personal; cumplir con los procedimientos sobre coordinación de actividades empresariales en el caso de que trabaje en el centro de trabajo de otra empresa o que personal de otra empresa se desplace a las instalaciones de la UMH; y atender a las obligaciones formativas del personal en materia de

RESUMEN

La enfermedad neumocócica invasiva (ENI) es la primera causa de muerte prevenible mediante vacunación en el mundo y una de las 10 principales causas de muerte mundial¹; en la última década se ha realizado un importante progreso en la prevención de estas infecciones. El estudio pretende, mediante una revisión sistemática, analizar el grado de efectividad, impacto, respuesta inmune y seguridad de la vacunación neumocócica 23 valente en pacientes con diabetes mellitus (DM), el grado de adherencia a la vacunación neumocócica en función de los programas de inmunización en diabéticos y el estado actual de la literatura científica sobre la epidemiología de la ENI en diabéticos a nivel global y nacional. Previamente se realizó una búsqueda previa en el Registro Prospectivo Internacional de Revisiones Sistemáticas (PROSPERO) de la Cochrane Library para ver el estado de las revisiones sistemáticas que se están llevando a cabo sobre la vacunación neumocócica para evitar la duplicación de estudios y trabajos. Para ello se describe la metodología a seguir detalladamente y se realizará una revisión bibliográfica utilizando bases de datos nacionales e internacionales de Ciencias de la Salud. Se concreta el calendario de trabajo, los participantes en el estudio y las limitaciones del mismo.

Palabras clave: *Streptococcus pneumoniae*; Vacuna antineumocócica 23 valente; Enfermedad neumocócica invasiva; Epidemiología; Diabetes mellitus.

ABSTRACT

Invasive pneumococcal disease (IPD) is the leading cause of death preventable by vaccination in the world and one of the 10 leading causes of death worldwide¹; significant progress has been made in the past decade in preventing these infections. The study aims, through a systematic review, to analyze the degree of efficacy, impact, immune response and safety of the 23-valent pneumococcal vaccination in the population at risk with diabetes mellitus (DM), the degree of adherence to pneumococcal vaccination based on immunization programs and the current state of the scientific literature on the epidemiology of IPD at the global and national levels. Previously, a previous search was carried out in the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) of the Cochrane Library to see the status of the systematic reviews that are being carried out on pneumococcal vaccination to avoid duplication of studies and works. For this, the methodology to be followed is described in detail and a bibliographic review is carried out using national and international databases of Health Sciences. The work schedule, the study participants and its limitations are specified.

Key words: *Streptococcus pneumoniae*; 23-valent pneumococcal vaccine; Invasive pneumococcal disease; Epidemiology, Diabetes mellitus.

ÍNDICE

1. Resumen y palabras clave (o MESH) en castellano y en inglés	pág. 3
2. Índice.....	pág. 5
3. Antecedentes y justificación.....	pág. 6
4. Pregunta de investigación.....	pág.12
5. Pregunta en formato PICO.....	pág.12
6. Objetivos de la revisión.....	pág.13
7. Metodología.....	pág.13
8. Aplicabilidad y utilidad del estudio.....	pág.18
9. Limitaciones y ventajas del estudio.....	pág.19
10. Calendario y cronograma previsto para el estudio.....	pág.20
11. Personal que participará en el estudio y cuál es su responsabilidad.....	pág.21
12. Presupuesto	pág.22
13. Bibliografía.....	pág. 22
14. Anexos. Índica los Anexos aquí	

Anexo I. Búsqueda de descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) y (MeSH)

Anexo II. Resumen de la metodología empleada para la revisión.

Anexo III. Resumen de la lista principal de verificación PRISMA.

Anexo IV. Resumen de la lista de verificación PRISMA.

3. ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN

La infección neumocócica es la primera causa de muerte prevenible mediante vacunación en el mundo. El agente causal de las infecciones neumocócicas es el *Streptococo pneumoniae*, un coco grampositivo ovalado encapsulado, con crecimiento en pares (diplococo) o cadenas cortas (streptococo), anaerobio facultativo e inmóvil². El principal factor de virulencia son los polisacáridos capsulares, ya que protegen frente a la fagocitosis y la opsonización. Estos polisacáridos son los que definen el serotipo y representan la base del desarrollo de las vacunas². Existen a fecha de hoy 93 serotipos identificados, cuya distribución depende del área geográfica y del grupo de edad. Sin embargo, la patología más grave es la enfermedad neumocócica invasiva (ENI), que tan sólo la causan el 20% de serogrupos³.

La ENI es una Enfermedad de Declaración Obligatoria (EDO) por lo que se tiene que notificar a la Dirección General de Salud Pública. Se estima que es responsable de más de un millón de muertes anuales en niños menores de cinco años en países en vías de desarrollo⁴. El único reservorio es la colonización nasofaríngea, principalmente en preescolares de un 25% a un 80% de los casos, mientras que en la población adulta es inferior a 5%^{4,5}.

El estado de portador del adulto suele ser transitorio, aunque puede durar de semanas a meses, y se puede producir por uno o varios serotipos concomitantes o de forma secuencial. El patrón es estacional máxime en invierno. Tiene un período en incubación de 1 a 3 días. Su mecanismo de transmisión es de persona a persona por contacto de secreciones mucosas al toser o estornudar. Se ha comprobado que el tratamiento con antibiótico interrumpe la transmisibilidad 24 horas después de iniciar su uso⁵.

En Estados Unidos (EE.UU.), los CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) en su informe más reciente (2018) de Vigilancia Activa Básica Bacteriana (ABC) en la Red del Programa de Infecciones Emergentes recogieron 31.400 casos declarados de ENI, y 3.480 casos mortales⁶.

A nivel europeo, el último informe publicado (2015) de los ECDC (*European Centre for Disease Prevention and Control*), reportó 24663 casos de ENI⁷.

En España se comunicaron 2436 casos de ENI al Sistema de Información Microbiológica (SIM) del Instituto Carlos III, procedentes de 11 comunidades autónomas (CCAA), observándose una tendencia ascendente en el número de casos notificados en el año 2018.

La distribución etaria sigue una presentación bimodal, con un pico en los niños menores de 5 años, y otro pico máximo entre los 65 y 74 años. Esto es debido a la inmadurez del sistema inmunitario en la etapa pediátrica, así como a la inmunosenescencia de la tercera edad, siendo este hecho la principal causa de aumento de tasa de incidencia. El riesgo de ENI es mayor en pacientes con comorbilidades, así como en pacientes con enfermedades crónicas⁸. La mortalidad asociada a la ENI por edad es más acusada en ancianos, siendo mayor en ingresos hospitalarios y Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) que a nivel ambulatorio⁹.

En la Comunidad Valenciana (CV), en 2016 se notificaron 374 casos de ENI al Sistema Básico de Red Valenciana de Vigilancia en Salud Pública, suponiendo una tasa de 7,47 casos por 10⁵ habitantes, manteniéndose similar a 2015, con un solo caso menos y una tasa de 7'44¹⁰. En los distintos grupos de edad, la tasa de ENI en niños menores de 1 año desciende un 33'6, de 3 a 4 años se ha duplicado, y en > 65 años ha incrementado¹⁰.

El neumococo puede ocasionar tanto enfermedad no invasiva consistente en neumonía neumocócica (NN), sinusitis, conjuntivitis y otitis media aguda; como también enfermedad invasiva catalogada en NN, bacteriemia/sepsis, meningitis neumocócica (MN) y otras infecciones focales en sitios estériles producto de la diseminación hematogena². La sintomatología depende de la parte del cuerpo afectada; las complicaciones más graves de la ENI son MN, empiema o derrame pleural entre otras, siendo la más letal la sepsis bacteriana fulminante, predominante en pacientes asplénicos. La afectación más común es la NN, con clínica de escalofríos intensos, fiebre elevada, tos, taquipnea, disnea y dolor pleurítico. Puede comportarse como una infección limitada al pulmón o extenderse (NN bacteriémica)².

Las resistencias que se generan al neumococo con antibioterapia conllevan un impacto ecológico al no desaparecer el estado de portador, produciéndose mutaciones genéticas de los serotipos. Las antibioterapias a corto plazo muy agresivas tampoco favorecen, pues crean resistencias a concentraciones subinhibitorias. El uso de penicilina y eritromicina ha producido el aumento de la prevalencia de serotipos 6B, 9V, 14, 19A, 23F^{10,11}. En la CV destacan la elevación de resistencias en macrólidos y la necesidad de añadir oxacilina y tetraciclina⁹.

Los pacientes con DM tienen un mayor riesgo de muerte asociado a la hospitalización por neumonía. Los niveles altos de glucemia se asocian con una mayor mortalidad en todos los pacientes¹².

Los pacientes con DM tienen un mayor riesgo de muerte después de la hospitalización por NAC, y tiene el doble de riesgo de neumonía. Por lo que esto supone un aumento de riesgo de mortalidad ya que la ENI ocurre en el 25% de NN¹².

La mortalidad de lo adultos hospitalizados por NAC oscila entre el 6 y 14%¹³. La edad avanzada y la comorbilidad se asocian con una mayor mortalidad en DM¹⁴. La hiperglucemia, la disminución de la inmunidad, el deterioro de la función pulmonar y las complicaciones crónicas (insuficiencia renal, enfermedad cardíaca, microangiopatía pulmonar, etc.), hace plausible que la diabetes pueda predecir una mayor gravedad de la neumonía¹³. En un estudio de cohortes de base poblacional, la DM fue un marcador de aumento de mortalidad por neumonía¹⁴. Este aumento relativo de la mortalidad pareció ser más alto en la fase temprana de la infección, pero persistió durante al menos 90 días. La diabetes no predijo complicaciones pulmonares ni bacteriemia¹³.

La carga económica de la NAC podría reducirse al reducir el número de hospitalizaciones por NAC leve y la incidencia de NAC grave. Por lo tanto, se recomienda la atención preventiva (higiene bucal o vacunación antineumocócica) para pacientes con factores de riesgo¹⁴.

Inmunoprevención. A continuación, se presentan las diferentes vacunas antineumocócicas aparecidas cronológicamente:

- **Año 1983 (EE.UU.) y 1999 (España):** fue comercializada la vacuna antineumocócica 23 valente polisacárida (VNP23) (Pneumo23® y Pneumovax®). La principal desventaja es su mecanismo de actuación, al carecer de proteína mediadora que llegue a la cápsula. Estas vacunas no tienen efecto de memoria inmune, pues se trata de una respuesta inmune T-independiente. Las limitaciones de las vacunas polisacáridas no conjugadas son: inmunidad vacunal de corta duración de 3 a 10 años, siendo mínima en asplenia, síndrome nefrótico, neoplasias hematológicas y ancianos; ausencia de memoria inmunitaria, pues los antígenos (Ag) son reconocidos por linfocitos B que producen una respuesta primaria B con producción lenta de anticuerpos (Ac) sin recuerdo; inducción de tolerancia inmunitaria, puesto que la revacunación produce una respuesta inferior (2ª dosis no produce refuerzo); ausencia de descolonización nasofaríngea, sin efecto frente mucosas ni cepas resistentes a antibióticos¹⁵.

- **Año 2001:** apareció la primera vacuna conjugada heptavalente (VNC7) que logró disminuir las cepas resistentes a penicilina y macrólidos. Consiguió combatir el serotipo

multirresistente 19A clon MR ST320, reduciendo posteriormente al 10 - 25% las cepas resistentes a penicilina en España (2010) según los ECDC. Sólo alcanzó una efectividad del 75%¹⁵.

- **Año 2009:** se amplió la vacunación heptavalente con una conjugada decavalente (VNC10) Synflorix®¹⁵.

- **Año 2010:** se logró la vacunación conjugada trecevalente (VNC13) Prevenar® 13. La VNC13 recoge 13 de los serotipos más prevalentes causantes de ENI (>18 años): 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F (con protección cruzada frente 6C). Se basa en la introducción de la tecnología de conjugación, al estar conjugados con el toxoide diftérico CRM₁₉₇. Sus ventajas son: producción de respuesta inmune T-dependiente; mantenimiento de una alta concentración de Ac a los 10-15 años; aumento de IgA en mucosas; descolonización nasofaríngea; aumento de la inmunidad de grupo y disminución de las resistencias antibióticas. Se consigue una efectividad del 74% (aumento de un 24% respecto a la no conjugada)¹⁵. Su administración es concomitante con la vacuna trivalente antigripal¹⁵.

Las reacciones adversas en general son leves y autolimitadas¹⁶; las más frecuentes en lactantes y niños son disminución del apetito, fiebre, irritabilidad, dolor, sensibilidad, rubor, hinchazón o endurecimiento en el lugar de vacunación, somnolencia y sueño intranquilo. Se observa una menor frecuencia de reacciones adversas asociada con el aumento de edad¹⁶. Por otro lado, en adultos aparecen disminución del apetito, cefalea, diarrea, fiebre, vómitos, escalofríos, cansancio, enrojecimiento, hinchazón, endurecimiento, sensibilidad o dolor en el lugar de vacunación que interfiere con el movimiento articular, artralgias y mialgias¹⁶. Como otras vacunas, puede no proteger frente a la ENI a las personas que la reciban; de igual forma, en inmunodeprimidos podrían presentar respuesta de Ac reducida tras la inmunización activa¹⁶.

- **Año 2014:** el Comité Asesor de Vacunación (ACIP) de EE.UU. incluye la VNC13 de forma sistemática con 1 dosis en > 65 años, independientemente de la presencia o no de factores de riesgo, además de incluirla también en aquellos con factores de riesgo¹⁷. Recientemente, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha aprobado su uso como inmunización activa para la prevención de la ENI y la NN en adultos¹⁷.

Tabla 1. Composición de las vacunas antineumocócicas.

TECNOLOGÍA	VACUNA	SEROTIPOS
NO CONJUGADA POLISACÁRIDA	Pneumovax® 23	1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F, 33F
CONJUGADA CARRIER PROTEICO	PCV7	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F
	Synflorix ®	1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F
	Prevenar® 13	1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F

Fuente: elaboración propia.

Tabla 2. Recomendaciones de las vacunas antineumocócicas.

Menores de 2 años	3 dosis de VNC 13 (2 meses, 4 meses y 11 a 15 meses)
Mayores de 65 años	1 dosis de VNC 13 (VNP 23 posterior)
Immunodeprimidos (fistulas LCR, implantes cocleares, asplenia o cirrosis)	1ª dosis VNC 13 → VNP 23 (intervalo mínimo de 8 semanas y óptimo de 1 año)
Immunocompetentes de cualquier edad y condiciones subyacentes	VNP23 previa → VNC 13 (intervalo posterior a VNP23 de 1 año) + Revacunar VNP23 (si más de 5 años de la 1ª dosis)
Mayores de 18 años inmunocompetentes con diabetes mellitus enfermedad cardiovascular crónica, enfermedad pulmonar crónica, hepatopatía crónica y cirrosis hepática	1 dosis de VNC 13
	Primovacuna 1 dosis VNP 23

Fuente: elaboración propia.

Por ello las **indicaciones autorizadas** por vía intramuscular son:

- En niños de 6 semanas a 17 años de edad, para la prevención de la ENI, NN y otitis media por los serotipos vacunales incluidos^{4,15}.
- En mayores de 18 años y personas de edad avanzada, para la prevención de la ENI causada por los serotipos vacunales incluidos^{15,18}.
- Se indica administración de VNP23 en mayores de 18 años y con alguna de las condiciones subyacentes. Personas inmunocompetentes: enfermedades pulmonares crónicas (incluyendo EPOC, enfisema y asma); enfermedades cardiovasculares crónicas (excluyendo la hipertensión); diabetes mellitus; hepatopatía crónica y cirrosis hepática¹⁵.

La **pauta** vacunal antineumocócica en el adulto es:

- Alto riesgo de ENI: no vacunado previamente, VNC13 (1 dosis) más VNP23 (1 dosis) con intervalo de 8 semanas; vacunados previamente con VNP23, VNC13 (1 dosis) con intervalo mayor de 1 año de VNP23. Se administrará una segunda dosis de VNP23 con un intervalo

de al menos 2 meses de VNC13, y siempre que hayan transcurrido más de 5 años de la primera dosis de VNP23^{15,18}.

- Condiciones médicas de riesgo de ENI: no vacunado previamente, VNC13 (1 dosis); vacunados previamente con VNP23, VNC13 (1 dosis) con intervalo mayor de un 1 año de VNP23^{15,18}.

La VNP23 se recomienda de forma rutinaria para adultos con diabetes, pero se conoce poco sobre el cumplimiento de esta recomendación y cómo la vacunación de estos adultos afecta a los costes relacionados con la enfermedad neumocócica¹⁹.

Los adultos no ancianos con diabetes tienen tasas bajas pero crecientes de vacunación con VPN23. Esta vacunación tiene un impacto modesto en la reducción de los costos generales de la enfermedad neumocócica en esta población¹⁹.

En un estudio de cohortes estadounidense publicado en 2022 se siguió una cohorte que incluyó pacientes con enfermedades cardíacas; pulmonares o hepáticas crónicas; diabetes mellitus; alcoholismo; cirrosis; o fumar cigarrillos para comprobar el cumplimiento de la vacunación con VNP23, desde enero de 2007 a junio de 2019. El cumplimiento en un estudio estadounidense de 2022 en la cohorte de pacientes de riesgo con enfermedades crónicas fue del 20% a los 6 años, con la tasa más alta en pacientes con diabetes (27%)²⁰. En un estudio en Catalunya las coberturas máximas aparecen en los estratos de mayor edad, alcanzando alrededor del 70 % entre ≥ 65 años o más (con o sin condiciones de riesgo). Aunque las coberturas aumentan por estratos de riesgo, menos del 60 % del total de personas consideradas de alto riesgo (estrato de alto riesgo) había recibido la vacuna antineumocócica²¹.

A pesar de que parece que existe un aumento en la tasa de vacunación en los últimos años, la vacunación antineumocócica globalmente permanece baja según las indicaciones de recomendación establecidas²⁰. Estas tasas se encuentran por debajo del objetivo de Healthy People 2020 del 90 % para adultos ≥ 65 años y del 60 % para adultos de 18 a 64 años, un hallazgo con importantes implicaciones para la salud pública²⁰. Además, parece ser que es posible que los médicos se centran más en el manejo de las condiciones existentes de las enfermedades como la diabetes mellitus que en la atención preventiva durante las consultas de estos pacientes²⁰.

Por todo lo expuesto es evidente que se necesitan esfuerzos adicionales para maximizar el cumplimiento de las recomendaciones de la vacunación VNP23 en pacientes con diabetes

mellitus. Estos esfuerzos pueden reducir la incidencia y la carga de la enfermedad neumocócica²⁰.

Algo que ayudaría a mejorar la tasa de cumplimiento sería implantar regímenes de vacunación más simplificados, mejorar la educación sobre la importancia de las vacunas a los médicos prescriptores y a los adultos ≥ 65 años o aquellos con condiciones de riesgo²⁰. Se debe investigar sobre las causas o factores que contribuyen al cumplimiento de la vacunación antineumocócica en pacientes diabéticos para poder identificar las intervenciones apropiadas²⁰.

4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Cual es la evidencia actual sobre la efectividad, impacto, respuesta inmune y seguridad en los pacientes con diabetes mellitus para la administración de la vacuna antineumococica polisacarida 23 valente?

5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN EN FORMATO PICO.

Participantes/población

Para ser elegible para la revisión, los estudios deben dirigirse directamente a adultos (≥ 18 años) inmunocompetentes con diabetes mellitus, para la vacunación con la vacuna antineumococica polisacarida 23 valente.

Intervenciones, exposiciones

La revisión se centrará en la vacuna antineumocócica polisacárida 23-valente en cualquier calendario de inmunización.

Las cointervenciones de interés serán otras vacunas administradas el mismo día o unos pocos días (especificados) antes o después; y otras intervenciones indicadas en el artículo o informe.

Comparador(es)/control

Se considerarán estudios que comparen diferentes productos de vacuna antineumocócica y estudios que comparen un producto de vacuna antineumocócica con otras intervenciones

(p. ej., vacuna contra la influenza) y no intervención (inicial o previa a la vacunación) o placebo. También se recopilarán datos sobre las cointervenciones.

Resultados principales

Los resultados específicos de interés y los datos elegibles para su inclusión son:

- Inmunogenicidad. Datos sobre el impacto por edad en la respuesta inmune de los diabéticos (ELISA) a través de la concentración media geométrica.
- Enfermedad neumocócica invasiva: Datos sobre la efectividad y el impacto de la vacuna en la enfermedad neumocócica invasiva (todas las ENI y tipo vacunal).
- Neumonía: datos sobre la eficacia y el impacto de la vacuna en la neumonía en diabéticos (neumonía confirmada por radiografía de tórax, neumonía clínica por todas las causas y neumonía neumocócica confirmada).
- Mortalidad: datos sobre la eficacia y el impacto de la vacuna en la muerte en diabéticos (todas las causas, relacionadas con la enfermedad neumocócica).
- Seguridad: Datos sobre eventos adversos relacionados con la vacunación antineumocócica en diabéticos (eventos adversos, eventos adversos graves, reacciones locales, reacciones sistémicas).

Resultados adicionales

Ninguno

6. OBEJTIVOS DE LA REVISIÓN.

- Analizar el grado de efectividad, impacto, respuesta inmune y seguridad de la vacunación neumocócica 23 valente en pacientes con diabetes mellitus.
- Determinar el grado de adherencia a la vacunación neumocócica en función de los programas de inmunización en diabéticos.
- Determinar el estado actual de la literatura científica sobre la epidemiología de la ENI en diabéticos a nivel global y nacional.

7. METODOLOGÍA.

Se realizará una búsqueda previa en el Registro Prospectivo Internacional de Revisiones Sistemáticas (PROSPERO) de la Cochrane Library para ver el estado de las revisiones sistemáticas que se están llevando a cabo sobre la vacunación neumocócica para evitar la

duplicación de información²². Se consultarán bases de datos de Ciencias de la Salud internacionales buscando artículos originales según las palabras clave: *Streptococo pneumoniae*, antineumocócica 23 valente, enfermedad neumocócica invasiva, epidemiología, diabetes mellitus; usando también sus respectivas traducciones al inglés y sinónimos hallados mediante la herramienta web de búsqueda de descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) y (MeSH) (Tabla 3; Anexo I). También se consultarán páginas web de institutos y asociaciones e instituciones oficiales.

- Criterios de inclusión:

- o Artículos originales o revisiones sistemáticas que incluyan la evaluación de los efectos de la vacuna antineumocócica 23 valente en diabéticos.
- o Artículos originales o revisiones sistemáticas que incluyan adherencia a la vacunación neumocócica en diabéticos.
- o Artículos originales o revisiones sistemáticas que incluyan la epidemiología de la ENI en diabéticos.
- o Escritos en inglés o castellano publicados entre 2017 y 2022.
- o Población: adultos (≥ 18 años) inmunocompetentes con diabetes mellitus.

- Criterios de exclusión:

- o Revisiones narrativas, cartas al editor, editoriales, documentos de opinión.
- o Artículos originales o revisiones sistemáticas que no incluyan: evaluación de los efectos de la vacuna antineumocócica 23 valente, adherencia a la vacunación neumocócica, ni resultados epidemiología de la ENI en diabéticos.
- o Escritos en otros idiomas.
- o Población: pediátrica (≤ 18 años), inmunodeprimidos, o que padezcan enfermedades cardiovasculares crónicas (excluyendo la hipertensión arterial), con enfermedades pulmonares crónicas (incluyendo EPOC, enfisema y asma), con hepatopatía crónica y cirrosis hepática.

c. Proceso o métodos de selección:

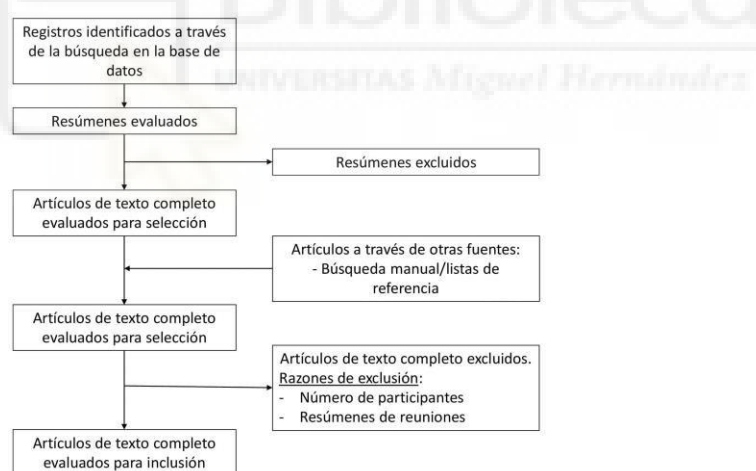
Una vez se realice la búsqueda bibliográfica, los resúmenes de los documentos seleccionados serán evaluados por dos revisores independientes, para identificar y seleccionar los estudios que cumplan los criterios de inclusión y exclusión establecidos previamente en la metodología. El cribado de los resúmenes se realizará usando el

formulario la lista de verificación PRISMA adaptada para esta revisión que se describe en los ANEXOS III y IV. Cuando no se pueda tomar una decisión basada sólo en el resumen, se etiquetará como “incierto”. Durante este proceso de selección se obtendrá referencias duplicadas, “literatura gris”, como por ejemplo resúmenes de congresos. Estos resúmenes que no permitan excluir o incluir el estudio requerirán de la evaluación del texto completo para tomar la decisión final. En caso de discrepancias los resultados de ambos revisores serán filtrados por un tercer revisor para evitar conflictos de selección²³.

Tras la selección de los resúmenes, se seleccionarán los textos completos de los documentos identificados anteriormente. Esta selección sigue los mismos fundamentos que la selección de resúmenes. En este caso se diferencia en que no podemos definir estudios “incierto” llegando a la selección final de los estudios a incluir. Los revisores justificarán la inclusión o exclusión de cada texto completo²³.

Este proceso de selección de estudios se resume en el siguiente diagrama de flujo (PRISMA) donde se esquematizan las diversas fases de selección hasta la inclusión definitiva de los mismos.

Diagrama 1. Diagrama de flujos de estudios seleccionados.



Fuente: Adaptado de la guía PRISMA.

d. Proceso de extracción de datos:

Una vez seleccionados los estudios que formará la revisión sistemática, es necesario una recogida precisa, minuciosa y sistematizada de la información presentada en cada artículo publicado. Para esto, los revisores crearán una base de datos como soporte para la recogida de todos los “ítems relevantes para el PICO establecido. Se usarán soportes informatizados y software para el manejo de datos²³.

Una vez se identifiquen los elementos relevantes del estudio, los parámetros a comparar, y los potenciales factores de confusión; los revisores deberán crear una base de datos detallada donde de forma simplificada, sistemática y homogénea se puedan recoger todas las variables, para poder realizar su análisis posteriormente. Como soporte para la base de recogida de data se usará la plataforma de Microsoft Excel^{®23}.

Para permitir conocer el nivel de evidencia de cada estudio en la base de datos se recogerá información referente a la calidad del estudio, como son: naturaleza del estudio, aleatorización, multicentricidad, ámbito nacional o internacional, número de centros participantes, etc. Además, los revisores recogerán datos descriptivos de las cohortes incluidas, como son: datos demográficos, tamaño de la muestra, número de pacientes excluidos, periodos de seguimiento, características clínico-patológicas previas y posteriores a la intervención del estudio. Finalmente, se recogerán los resultados de cada estudio referentes a los objetos de interés de la revisión como tasas de complicaciones o de supervivencias, indicadores de impacto de calidad de vida, parámetros económicos, etc., dependiendo de la PICO planteada en este estudio, así como también datos ajustados y no ajustados cuando estos estén disponibles. La recogida de las variables se hará sistemática y homogéneamente para poder comparar los estudios. Por lo que mismos datos expresados con diferentes medidas en distintos estudios se recogerán de forma idéntica en la base de extracción de datos²³.

e. Variables de estudio:

De los documentos incluidos en la revisión sistemática se extraerán las siguientes variables respuestas: tasa de incidencia de enfermedad neumocócica, tasa de hospitalizaciones, tasa de cumplimentación de vacunación, tasa de inmunogenicidad, aparición de reacciones adversas, costes en salud pública, tasa de incidencia de ENI en pacientes diabéticos vacunados frente a los no vacunados, el impacto en la calidad de vida y el porcentaje de población diabética vacunada.

Se incluirán en el estudio artículos originales o revisiones sistemáticas que incluyan la evaluación de los efectos de la vacuna antineumocócica 23 valente, las adherencias a la vacunación neumocócica en diabéticos y la epidemiología de la ENI en diabéticos. Estos artículos deberán estar escritos en inglés y castellano, y deberán estar publicados entre 2017 y 2022. La población a estudio de inclusión serán adultos (≥ 18 años) inmunocompetentes y con diabetes mellitus. Se incluirán aquellos con un tamaño muestral mínimo de 200 personas y con un periodo de seguimiento mínimo de 3 meses.

f. Evaluación de la calidad de los estudios:

La calidad de los estudios aleatorios se evaluará mediante la herramienta Cochrane Risk of Bias 2.0 (Higgins 2019), que incluye la generación adecuada de una secuencia de asignación aleatoria; ocultación de la secuencia de asignación; cegamiento de los participantes, proveedores de atención médica, recolectores de datos y adjudicadores de resultados; y proporción de pacientes perdidos durante el seguimiento²⁴. Tomando esos seis dominios como referencia, el riesgo de sesgo se juzgará sobre la base de la información extraída y se clasificará como "alto riesgo" o "bajo riesgo"²⁴.

Los estudios no aleatorizados se evaluarán teniendo en cuenta los elementos de datos incluidos la herramienta del Programa de habilidades de evaluación crítica (CASP) para la evaluación del riesgo de sesgo de los estudios observacionales para abordar posibles fuentes de sesgo en estudios de cohortes y de casos y controles²⁸.

Dos revisores evaluarán el riesgo de sesgo de cada estudio de forma independiente. Se consultará a un tercer revisor cuando haya discordancia del riesgo general de sesgo entre los dos revisores independientes.

g. Método de síntesis de resultados:

Se seguirán las pautas de la lista de verificación de estudios PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)²⁴. El número de estudios a lo largo del proceso de selección y abstracción de estudios se representará en un diagrama de flujo PRISMA²⁴. Se elaborará una tabla con la información descriptiva de cada estudio²⁴. A cada estudio se pasará la lista de verificación de la declaración PRISMA 2020, que comprende una lista de verificación adaptada a esta revisión de 27 elementos que aborda las diferentes secciones de un informe de revisión sistemática (introducción, metodología, resultados y discusión), y una verificación de 12 elementos para el resumen²⁴. La información se presentará por producto vacunal, diseño del estudio y población. Las medidas del efecto se presentarán según lo informado por el estudio. Se informará sobre los estudios de cualquier nivel de riesgo de sesgo en los análisis descriptivos.

En Anexo II se resume de forma esquemática la metodología empleada para la presente revisión. En el Anexo III se resume de forma esquemática la lista de verificación PRISMA adaptada para esta revisión. En el Anexo IV se resume de forma esquemática la lista de verificación PRISMA del resumen adaptada para esta revisión.

La síntesis de la evidencia se hará de una forma cuantitativa a través de un metaanálisis para combinar los resultados de los distintos estudios incluidos. Se le dará un peso distinto a cada estudio en función de su tamaño o su número de eventos, con lo que se obtendrá una media ponderada de los resultados individuales de cada trabajo.

Para el análisis de heterogeneidad de los estudios incluidos se utilizará el estadístico I^2 . Un $I^2 > 50\%$ sugerirá la presencia de heterogeneidad significativa. En el caso de que no exista heterogeneidad significativa se utilizará un modelo de efectos fijos para la combinación de los estudios primarios; si por el contrario hubiera heterogeneidad significativa se empleará el modelo de efectos aleatorios. Para la representación gráfica de los resultados se utilizará el análisis visual del forest plot. Para la identificación del sesgo de publicación se utilizará el funnel plot. Se considerará significativo un valor de $p < 0,05$. Como software estadístico se utilizará STATA 17.0.

8. APLICABILIDAD Y UTILIDAD DEL ESTUDIO.

La ENI es un tema de gran importancia para atención primaria. Por una parte, se ha escogido debido a la relevancia que tiene como estrategia de prevención primaria desde atención primaria de enfermedades transmisibles infecciosas dentro de las más prevalentes y de mayor mortalidad. Por otra parte, se ha escogido por la importancia que supone el amplio grupo de población de pacientes diabéticos en nuestras consultas a quienes muchas veces no presentamos interés en cuanto a esta estrategia de prevención. En el mismo sentido la población de estudio de la revisión no se ha estudiado previamente. Además, actualmente se están realizando ensayos clínicos sobre nuevas tecnologías de inmunización de una posible nueva vacuna que contendrá 24 valencias. Esto se debe, por un lado, a que los objetivos propuestos previamente de reducción de morbimortalidad no se han logrado ya sea por falta de eficacia o por poca adherencia a la vacunación. Por otro lado, se debe a las múltiples resistencias antibióticas que esta adquiriendo el neumococo por el mal uso de la antibioterapia. Así pues, los resultados de esta investigación van a suponer una herramienta para corregir errores, sensibilizar a los profesionales sobre la importancia de esta vacunación en la población diabética y mejorar en la práctica clínica diaria como médicos de atención primaria.

9. LIMITACIONES Y VENTAJAS DEL ESTUDIO.

En la revisión sistemática se utilizará la herramienta de riesgo de sesgo de Cochrane para la evaluación del riesgo de sesgo de los ensayos clínicos aleatorizados²⁵ y la herramienta

del Programa de habilidades de evaluación crítica (CASPe) para la evaluación del riesgo de sesgo de los estudios observacionales (<http://www.casp-uk.net/checklists>)²⁸. De acuerdo con las sugerencias de la Colaboración Cochrane, prestamos especial atención a los dominios de riesgo de sesgo de selección, sesgo de detección y sesgo de deserción en los estudios observacionales. Para cada estudio, los dos revisores evaluarán de forma independiente el riesgo de sesgo por resultado y lo expresarán como juicio considerado como riesgo "bajo", "alto" o "incierto".

La calidad general del cuerpo de evidencia se evaluará utilizando el Grupo de Trabajo de *Clasificación de Evaluación, Desarrollo y Evaluación de Recomendaciones (GRADE)* criterios³⁰. En GRADE, la evidencia de los ensayos clínicos aleatorizados se considera a priori como evidencia de calidad "alta", mientras que los de los estudios observacionales se consideran como evidencia de calidad "baja". Estos criterios definidos se aplicarán para aumentar la calidad de la evidencia, que se expresará como "alta", "moderada", "baja" o "muy baja".

Se tendrá en cuenta que se puede incurrir en el sesgo del idioma, ya que se escogerán sólo artículos en inglés y en español.

También se tendrá en cuenta el sesgo de publicación. En este caso, aunque el análisis estadístico de la revisión sistemática arroje resultados no significativos se tratará de publicar el trabajo igualmente para salvar este sesgo.

Por otra parte, podríamos encontrar diferencias sustanciales en las características iniciales entre los grupos de control/vacunados y los grupos de casos/no vacunados en los diferentes estudios. Estas diferencias se tratarían de corregir con un análisis multivariante, aún con todo ello, la consistencia de las diferencias de grupo de referencia entre los estudios podría indicar una confusión no medida, en la que los individuos vacunados difieren de los no vacunados en más aspectos que las características indicadas. Por lo tanto, los grupos pueden haber tenido diferentes riesgos *a priori* de enfermedad neumocócica, lo que lleva a estimaciones de riesgo sesgadas. Este fenómeno es conocido como 'sesgo de usuario saludable'; es decir, los pacientes más saludables, mejor educados y más privilegiados socioeconómicamente tienen más probabilidades de recibir los tratamientos preventivos en lugar de los pacientes más frágiles y con menos privilegiados³¹. Este problema será difícil de controlar en estudios observacionales y solo se podrá eliminar seleccionando ensayos controlados aleatorizados bien diseñados.

Una limitación inherente de los estudios observacionales es que las vacunas se administran a determinadas poblaciones. Por ejemplo, los pacientes más frágiles (p. ej., mayores, con

más comorbilidades) con un riesgo inicial más alto de NAC, hospitalización y muerte pueden tener más probabilidades de ser vacunados, lo que posiblemente subestime el efecto de las vacunas neumocócicas. Simultáneamente, el efecto del paciente vacunado sano podría resultar en una sobreestimación de la validez externa. Para minimizar la influencia de estas limitaciones, la mayoría de los estudios incluidos se ajustarán a los posibles factores de confusión mediante pareamiento por puntaje de propensión o regresión múltiple entre pacientes vacunados y no vacunados.

Tendremos en cuenta otra limitación como es la definición del tiempo máximo desde la vacunación que puede diferir entre los estudios y podría aumentar la heterogeneidad. Para subsanar este problema se realizará un metaanálisis y una metarregresión de los resultados estratificados por tiempo máximo desde la vacunación.

Finalmente hay que tener en cuenta que habrá estudios que no tendrán en cuenta el efecto de la vacunación concomitante contra el virus de la influenza. Este hecho podría sobreestimar la efectividad de la vacuna antineumocócica, ya que se conoce que la vacuna de la influenza es eficaz en la reducción de cualquier neumonía adquirida en la comunidad. Para subsanar este sesgo se trata de escoger aquellos estudios dónde se especifique este factor^{32,33}.

Entre las ventajas de la revisión sistemática, es que te permitirá conocer la situación actual en todo lo que se refiere a la vacunación con neumocócica con VPN23 en población diabética, ello permitirá sensibilizar a los profesionales de la salud, protocolizar las actuaciones y, en definitiva, mejorar la vacunación con neumocócica con VPN23 de esta población de riesgo para así con ello aumentar su calidad y expectativa de vida, y disminuir los costes en salud.

10. CALENDARIO Y CRONOGRAMA PREVISTO PARA EL ESTUDIO.

En primer lugar, se realizará en noviembre 2022 la conformación del grupo de investigadores del estudio, idealmente 3 médicos (2 de atención familiar y comunitaria y 1 de salud pública). La fecha de inicio de la revisión sistemática será el 1 de diciembre de 2022 y se finalizará idealmente el 31 de diciembre de 2023. Previamente al inicio de la búsqueda esta revisión sistemática se registrará en el Registro Prospectivo Internacional de Revisiones Sistemáticas (PROSPERO) de la Cochrane Library²². Con este paso se quiere hacer conocer a otros investigadores la revisión que se ha planteado y se va a llevar a cabo y así evitar la duplicación de estudios y trabajos. Se realizará la búsqueda de

estudios según la metodología descrita desde el 1 de diciembre de 2022 hasta el 30 de abril de 2023. Después se obtendrán los mejores estudios que se incluirán para la realización de la revisión, esta selección de estudios se realizará desde abril de 2023 a junio de 2023. Tras esto, se continuará realizando la extracción de información de los mismos desde junio de 2023 a agosto de 2023. A continuación, se realizará un análisis de la información a partir del agosto de 2023 hasta el 31 de diciembre de 2023 realizando una síntesis de la información por escrito y una discusión, hasta llegar a las conclusiones actualizadas sobre el tema que se encuentren con todo ello. Finalmente se procederá a la publicación del estudio a partir de enero de 2024.

ACTIVIDADES	2022		2023												2024
	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene
Conformación de grupo de investigadores	x														
Diseño del estudio	x														
Registro en PROSPERO	x														
Duración de la investigación		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Búsqueda bibliográfica		x	x	x	x	x									
Selección de estudios						x	x	x							
Extracción de información								x	x	x					
Análisis y discusión de la información										x	x	x	x	x	
Publicación de los resultados															x

11. PERSONAL QUE PARTICIPARÁ EN EL ESTUDIO Y CUÁL ES SU RESPONSABILIDAD.

En el estudio participaran tres investigadores, siendo uno de ellos el investigador principal que coordine el estudio junto a otros dos investigadores colaboradores para su realización. Se incluirá a un especialista en documentación para la revisión de la estrategia de búsqueda y así evitar la pérdida de información. Para la limitación de la barrera idiomática se contará con traductores de cada uno de los idiomas presentes en los documentos seleccionados. Por último, se colaborará con un estadístico para el cálculo de la significancia estadística del metaanálisis.

12. PRESUPUESTO (si aplica).

Se necesitará presupuesto de unos 1.700 euros mensuales para contratación del estadístico y traductor. Se contará con un presupuesto de 1.500 euros para la publicación del artículo en Open Acces. El gasto total del estudio se estima en 3.200 euros.

13. BIBLIOGRAFÍA.

1. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Ginebra: OMS 2020 [actualización 9 diciembre 2020; último acceso 11 abril 2022], Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019>
2. Liñares LJ, Pallarés GR. Infecciones neumocócicas. En: Rozman C, Farreras VP. Medicina Interna. Volumen II. 17ª edición. Barcelona: Elsevier; 2012. p 2012-2016.
3. Viejo JL. Vacunación antineumocócica en España. Situación actual. Medicina respiratoria. 2014; 7(1):37-47.
4. Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Neumococo. Manual de vacunas en línea de la AEP [Internet] Madrid: AEP; enero 2022. [último acceso 11 abril]. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-31#2>.
5. Protocolos de la red nacional de vigilancia epidemiológica. Madrid: Red nacional de vigilancia epidemiológica; 2015 [último acceso 11 abril de 2022], Disponible en: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-procedimientos/PROTOCOLOS_RENAVE-ciber.pdf.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Active Bacterial Core Surveillance Report, Emerging Infections Program Network, *Streptococcus pneumoniae*. Atlanta: CDC; 2018. Disponible en: <http://www.cdc.gov/abcs/reportsfindings/survreports/spneu18.pdf>.
7. European Centre for Disease Prevention and Control. Invasive pneumococcal disease - Annual Epidemiological Report for 2018 [data 2020]. Stockholm: ECDC; 2022.
8. Fernández MB, Sobrino VL, Lucas HP, López CT, Cano PR. Informe anual del Sistema de Información Microbiológica 2017-2018. Madrid: Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III; 2020.
9. Sociedad española de medicina preventiva, salud pública e higiene. Análisis EPINE-EPPS 2019. España: Sociedad española de medicina preventiva, salud pública e higiene; 2019. Estudio EPINE: nº30.
10. Informe Enfermedad Neumocócica Invasora. Comunitat Valenciana: Vigilancia Epidemiológica del año 2016. Valencia: Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública. Servicio de vigilancia y control epidemiológico; 2017.
11. Domínguez-Alegría AR, Pintado V, Barbolla I. Tratamiento y prevención de la enfermedad neumocócica invasiva. Rev Clín Esp. 2018; 218(5): 244-252.
12. Kopp A, Mangin O, Laurènce G, Béranger L, Guy S, Ravelomanantsoa M, Evans J et al. Pneumococcal vaccination coverage in France by general practitioners in adults with a

- high risk of pneumococcal disease. *Hum Vaccines & Immunotherapeutics*. 2021; 17(1): 162-169.
13. Isturiz RE, Ramirez J, Self WH, Grijalva CG, Counselman FL, Volturo G et al. Pneumococcal epidemiology among us adults hospitalized for community-acquired pneumonia. *Vaccine*. 2019; 37(25): 3352-3361.
 14. Konomura K, Nagai H, Akazawa M. Economic burden of community-acquired pneumonia among elderly patients: a Japanese perspective. *Pneumonia*. 2017; 9: 19.
 15. Conselleria de Sanitat. Direcció General de Salut Pública. Instrucció sobre la utilització de la vacuna antineumocócica conjugada trecevalente en persones de 18 o més anys pertencientes a grups de risc. Comunitat Valenciana: Conselleria de Sanitat. Direcció General de Salut Pública. 2013.
 16. Pfizer. Ficha técnica de la vacuna Prevenar 13®. [último acceso 11 abril 2022], Disponible en: <http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=2952>
 17. González-Romo F, Picazo JJ, García RA, Labrador HM, Barrios V, Magro MC, et al. Consenso sobre la vacunación anti-neumocócica en el adulto por riesgo de edad y patología de base. Actualización 2017. *Rev Esp Quimioter*. 2017;(302):1-27.
 18. Calendario de Vacunación del adulto y adulto sano de las sociedades científicas La Comunidad Valenciana [Valencia]: SVMFYC, SEMERGEN-CV, SEMG-CV, SVMPSF.
 19. Hutton DW et al. Costs implications of pneumococcal vaccination of adults aged 30-60 with a recent diagnosis of diabetes. *Vaccine*. 2021; 39 (8): 1333-1338.
 20. Morga A, Kimura T, Feng Q, Rozario N, Sxhwartz J. Compliance to Advisory Committee on Immunization Practices recommendations for pneumococcal vaccination. *Vaccine*. 2022; 40 (15): 2274-2281.
 21. Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O, Hospital I, de Diego C, Satué E, Bladé J. Pneumococcal vaccination coverages among low-, intermediate-, and high-risk adults in Catalonia. *Hum Vaccin Immunother*. 2016; 12 (11): 2953-2958.
 22. PROSPERO: International prospective register of systematic reviews. [Internet]. York: NIHR; 2019. [último acceso 11 abril 2022]. Disponible en: <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/#searchadvanced>
 23. Linares-Espinós E, Hernández V, Dominguez-Escrig JL, Fernández-Pello S, Hervia V, Mayor J, et al. Metodología de una revisión. *Actas Urología Españolas*. 2018; 42 (8): 499-506.

24. Yepes-Nuñez JJ, Urrútia G, Romero-García M, Alonso-Fernández S. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Rev Esp de Cardiol.* 2021; 74(9):790-9.
25. Higgins JPT, Green S. *Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones*, versión 5.1.0 [actualizada en marzo de 2011] [Internet]. Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano; 2012. Disponible en <http://www.cochrane.es/?q=es/node/269>



14. ANEXOS.

Anexo I. Búsqueda de descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) y (MeSH)

- Término buscado: *Streptococo pneumoniae*
 - Término principal encontrado: Streptococcus pneumoniae
 - Descriptor inglés: Streptococcus pneumoniae
 - Sinónimos:
 - Diplococcus pneumoniae
 - Pneumococcus

- Término buscado: vacuna antineumocócica 23 valente
 - No se ha encontrado ningún resultado, por lo que se utilizan para la búsqueda “vacuna antineumocócica 13 valente” y “13-valent pneumococcal vaccine”.

- Término buscado: Enfermedad neumocócica invasiva
 - No se ha encontrado ningún resultado, por lo que se utilizan para la búsqueda “Enfermedad neumocócica invasiva” y “Invasive pneumococcal disease”

- Término buscado: Epidemiología
 - Término principal encontrado: Epidemiología
 - Descriptor inglés: Epidemiology
 - Sinónimos:
 - No se han encontrado

- Término buscado: Diabetes Mellitus
 - Término principal encontrado: Diabetes Mellitus
 - Descriptor inglés: Diabetes Mellitus
 - Sinónimos:
 - No se han encontrado

Fuente: elaboración propia

Anexo II. Resumen de la metodología empleada para la revisión.

Periodo de revisión	Diciembre de 2017 a mayo de 2018
Descriptores	Streptococcus pneumoniae Vacuna antineumocócica 23 valente Enfermedad neumocócica invasiva Epidemiology
Población	Todas las edades
Tipo de intervenciones que se comparan	Preventiva
Entorno o ámbito de la intervención	Ambulatorio Hospitalario
Bases de datos consultadas	Pubmed Cochrane library IBECS Biblioteca Cochrane Plus MEDES WOS
Idioma	Inglés Castellano
Periodo de publicación	Últimos 5 años
Tipo de documento	Estudios primarios Estudios secundarios Revisión sistemática
Filtros utilizados	<i>Full text</i> <i>5 years</i> <i>Clinical Trial</i> <i>Systematic Reviews</i> <i>Humans</i>

Fuente: elaboración propia

Anexo III. Resumen de la lista de verificación principal PRISMA.

LISTA DE VERIFICACIÓN PRINCIPAL PRISMA 2020

TÍTULO Título de la revisión sistemática

INTRODUCCIÓN Razón fundamental que justifica la revisión en el contexto del conocimiento existente.

OBJETIVOS Objetivos explícitos o preguntas que aborda la revisión

MÉTODOLOGIA

- **Criterio de elegibilidad** Criterios de inclusión y exclusión y cómo se agruparon los estudios para la síntesis.
- **Fuentes de información** Todas las bases de datos, registros, sitios web, organizaciones, listas de referencia y otras fuentes buscadas o consultadas. Fecha en que se buscó o consultó por última vez cada fuente.
- **Estrategia de búsqueda** Estrategias de búsqueda completas para las bases de datos, registros y sitios web, incluidos los filtros y límites utilizados.
- **Proceso de selección** Métodos utilizados para decidir si un estudio cumplió con los criterios de inclusión, junto cuántos revisores revisaron cada uno de ellos, si trabajaron independientemente.
- **Proceso de recopilación de datos** Métodos utilizados para recopilar datos de los informes, incluidos cuántos revisores recopilaron datos de cada uno, si trabajaron independientemente, cualquier proceso para obtener o confirmar datos de los investigadores del estudio.
- **Elementos de datos**
 - a. Todos los resultados para los cuales se buscaron datos. Si se buscaron todos los resultados compatibles con cada dominio de resultado en cada estudio y, de no ser así, los métodos utilizados para decidir qué resultados recopilar.
 - b. Todas las demás variables para las que se buscaron datos. Describa cualquier suposición hecha sobre cualquier información faltante o poco clara.
- **Evaluación del riesgo de sesgo del estudio** Métodos utilizados para evaluar riesgo de sesgo en los estudios incluidos, junto detalles de herramientas utilizadas, cuántos revisores evaluaron cada estudio y si trabajaron independientemente.
- **Medidas de efecto** Para cada resultado las medidas del efecto utilizada en la síntesis o presentación de los resultados.
- **Métodos de síntesis**
 - a. Procesos utilizados para decidir que estudios eran elegibles para cada síntesis.
 - b. Métodos necesarios para preparar los datos para su presentación o síntesis.

- c. Métodos utilizados para tabular o mostrar visualmente los resultados de estudios y síntesis individuales.
- d. Métodos utilizados para sintetizar los resultados, justificando la elección.
- e. Métodos utilizados para explorar las posibles causas de la heterogeneidad entre los resultados del estudio.
- f. Análisis de sensibilidad realizado para evaluar la solidez de los resultados sintetizados.
- **Evaluación del sesgo de notificación** Métodos utilizados para evaluar riesgo de sesgo debido a la falta de resultados en una síntesis.
- **Evaluación de certeza** Métodos utilizados para evaluar la certeza en el cuerpo de evidencia para un resultado.

RESULTADOS

- **Selección de estudios**
 - a. Resultados del proceso de búsqueda y selección, desde el número de registros identificados hasta el número de estudios incluidos (diagrama de flujo).
 - b. Estudios que podrían parecer cumplir criterios de inclusión, pero que fueron excluidos, y explique por qué fueron excluidos.
- **Características del estudio** Citar cada estudio incluido y sus características.
- **Riesgo de sesgo en los estudios** Evaluaciones riesgo de sesgo de estudios incluidos.
- **Resultados de estudios individuales** Resultados presentes en cada estudio: (a) estadísticas resumidas para cada grupo y (b) una estimación del efecto y su precisión (tablas o gráficos estructurados).
- **Resultados de síntesis**
 - a. Para cada síntesis, resumir las características y el riesgo de sesgo entre los estudios contribuyentes.
 - b. Resultados de todas las síntesis estadísticas realizadas.
 - c. Resultados de todas las investigaciones de posibles causas de heterogeneidad entre los resultados del estudio.
 - d. Resultados de todos los análisis de sensibilidad realizados para evaluar la solidez de los resultados sintetizados.
- **Reportar sesgos** Evaluaciones del riesgo de sesgo debido a la falta de resultados para cada síntesis evaluada.
- **Certeza de la evidencia** Evaluaciones de confianza en el cuerpo de evidencia para cada resultado evaluado.

DISCUSIÓN

- a. Proporcionar una interpretación general de los resultados en el contexto de otras pruebas.
- b. Limitaciones de la evidencia incluida en la revisión.

- c. Limitaciones de los procesos de revisión utilizados.
- d. Implicaciones de los resultados para la práctica, la política y la investigación futura.

OTRA INFORMACIÓN

- **Registro y protocolo**

- a. Información del registro de la revisión, incluidos el nombre y el número de registro.
- b. Se indicará dónde se puede acceder al protocolo de revisión.
- c. Se explicará cualquier modificación a la información proporcionada en el registro o en el protocolo.

- **Apoyo** No existe ningún apoyo financiero para la revisión.

- **Conflicto de intereses** Se explicarán los conflictos de intereses.

- **Disponibilidad de datos, código y otros materiales** Se indicará los datos disponibles públicamente y dónde se pueden encontrar.

Fuente: Adaptado de la guía PRISMA.



Anexo IV. Resumen de la lista de verificación PRISMA del resumen.

LISTA DE VERIFICACIÓN DE RESUMEN DE PRISMA 2020

TÍTULO Identificar el informe como una revisión sistemática.

ANTECEDENTES Objetivos explícitos o preguntas que aborda la revisión.

METODOLOGÍA

- **Criterio de elegibilidad** Criterios de inclusión y exclusión.
- **Fuentes de información** Fuentes de información utilizadas para identificar los estudios y la fecha en que se buscó por última vez cada uno.
- **Riesgo de sesgo** Métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios incluidos.
- **Síntesis de resultados** Métodos utilizados para presentar y sintetizar los resultados.

RESULTADOS

- **Estudios incluidos** Número total de estudios y participantes incluidos y resumen de las características relevantes de cada uno.
- **Síntesis de resultados** Resultados para los resultados principales, indicando el número de estudios incluidos y participantes para cada uno.

DISCUSIÓN

- **Limitaciones de la evidencia** Resumen de las limitaciones de la evidencia incluida en la revisión.
- **Interpretación** Interpretar de forma general los resultados y las implicaciones importantes.

OTRO

- **Fondos** No existe ninguna financiación para la revisión.
- **Registro** Se proporcionará el nombre del registro y el número de registro.

Fuente: Adaptado de la guía PRISMA.