

## Revisión GRADE de ensayos clínicos que contienen resultados en salud con vacunas neumocócicas conjugadas frente a un control, administradas a niños menores de 2 años. [Actualizada a Mayo-2016]

Pérez Revuelta A, Martín de la Nava MA, Sánchez Robles GA, Montaña Barrientos A, Álvarez-Cienfuegos A, Rubio Núñez PL, Gavilán Moral E, Gómez Santana MC, Candela Marroquín E, Baquero Barroso MJ. Página web [evalmed.es](http://evalmed.es), 12-noviembre-2016. Disponible en: <http://evalmedicamento.weebly.com/evaluaciones/revision-grade-de-ensayos-clinicos-que-contienen-resultados-en-salud-con-vacunas-neumococicas-conjugadas-frente-a-un-control-administradas-a-ninos-menores-de-2-anos-actualizado-a-mayo-2016-alejandro-perez-revuelta-y-grupo-evalmed-grade>

**Conflictos de intereses:** Todos los autores declaran no tener conflictos de intereses económicos y no económicos.

**Abreviaturas:** **7-13vPnC:** vacuna pneumocócica de 7, 9, 10, 11 ó 13 polisacáridos conjugados con una o más proteínas o lipoproteínas; **23vPS:** vacuna pneumocócica de 23 polisacáridos libres; **AAR:** aumento absoluto del riesgo; **AEMyPS:** Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios; **CDC:** Centres for Disease Control And Prevention (Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos); **CMBD:** Conjunto Mínimo Básico de Datos de cada paciente atendido en cada hospital de España; **ECA:** estudio aleatorizado con grupo control; **ENI:** enfermedad pneumocócica invasiva; **ENI-CC:** Enfermedad Neumocócica Invasiva confirmada por cultivo; **EMA:** Agencia Europea de Medicamentos; **FDA:** Food and Drug Administration; **HR:** hazard ratio; **IC 95%:** intervalo de confianza al 95%; **IgG:** inmunoglobulina G; **ITT:** análisis por intención de tratar; **NACc-CR:** Neumonía adquirida en la comunidad, clínica y con confirmación radiológica; **NACneum:** Neumonía adquirida en la comunidad, por neumococo; **NND:** número necesario a tratar para dañar a 1 paciente; **NNT:** número necesario a tratar para evitar 1 evento; **NS:** no significativa estadísticamente la diferencia; **OM:** otitis del oído medio; **OMA:** otitis aguda del oído medio; **OPA:** OpsonoPhagocytic Activity (actividad opsonofagocítica mediada por los anticuerpos inducidos por la vacuna); **RA:** riesgo absoluto; **PCR:** Polymerase Chain Reaction (reacción en cadena de la polimerasa); **PP:** análisis por protocolo; **RR:** riesgo relativo; **RRR:** reducción relativa del riesgo.

**NOTA:** Todos los intervalos están calculados para un 95% de confianza (IC 95%), salvo que se indique expresamente otro. El término “tasa” se refiere a la incidencia de casos por 100.000 personas-año, salvo que se indique expresamente otra.

## INTRODUCCIÓN

Hay dos concepciones en la evaluación de farmacoterapia actualmente: el tipo lógico “preguntar al fármaco” y el tipo lógico “preguntar a la persona”. La primera busca personas para las necesidades del fármaco y la segunda busca fármacos para las necesidades de la persona.

En el tipo lógico de “preguntar al fármaco”, las vacunas pneumocócicas conjugadas supusieron un moderado avance cualitativo cuando la química farmacéutica conjugó los polisacáridos libres capsulares con determinadas proteínas o lipoproteínas, que pueden ser objeto de patente comercial. Si asumimos que el denominado “mecanismo de acción” de un fármaco es un meritorio modelo reduccionista explicativo de una parte de su interactiva y compleja farmacodinamia real, es loable el modelo de que el aumento de la memoria a largo plazo se explica por la estimulación que ejercen sobre los linfocitos B los polisacáridos conjugados con determinadas proteínas o lipoproteínas, respecto a la que inducen los polisacáridos libres.

También se incluye en este mismo tipo lógico el “preguntar a las variables intermedias” que no han alcanzado al menos un 51% de Valor Predictivo Positivo de un resultado en salud. Podemos preguntar a la variable intermedia “seroconversión”, es decir al ascenso de la tasa de anticuerpos, y ésta nos contesta que, si bien las concentraciones por nanogramo de

Inmunoglobulinas G son distintas en cada serotipo, con pequeñas variaciones desde la primera comercialización hasta hoy, son más bien los anticuerpos con capacidad funcional los que cuentan, tal y como se demuestra mediante su actividad opsonofagocítica *ex vivo*. Y, en efecto, éste fue el criterio que utilizó la FDA para la autorización de comercialización de la vacuna neumocócica 13 valente conjugada para adultos, tras las demostraciones de lo impropio de tomar como variable intermedia una cantidad de anticuerpos, sin saber cuántos son funcionales y cuántos no (1-6).

En el tipo lógico “preguntar a las personas”, tanto individualmente como miembros y razonadores prácticos de una colectividad o población, lo que les importa es la relevancia o magnitud del efecto de los resultados en salud graves, en primer lugar, y moderados, en segundo. El grado de verosimilitud les importa porque de la calidad alta, moderada, baja o muy baja de la pieza cognitiva obtenida experimental u observacionalmente, se derivará el grado certidumbre o incertidumbre para tomar una decisión libre y autónoma. La metodología GRADE ayuda también a la evaluación de las intervenciones de salud pública (7-9), no sólo para estimar la validez de la evidencia, sino para combinar los resultados adecuadamente cuando no hay heterogeneidad clínica o estadística. Por eso hemos llevado a cabo esta evaluación sujetándonos a esta metodología.

## LOS DATOS EPIDEMIOLÓGICOS: GRADO DE AVERSIÓN O CALIDAD Y CANTIDAD DEL PROBLEMA.

En el año 2001 comenzó en Estados Unidos la vacunación sistemática en niños menores de dos años con la vacuna neumocócica 7 valente conjugada, tras la autorización de comercialización por la FDA en virtud de los resultados en salud de dos ensayos clínicos llevados a cabo en California y Arizona. En menores de 2 años, en el período 1997-2000 las tasa por 100.000 de enfermedad neumocócica invasiva (ENI) y de mortalidad por esta causa eran 170,8 y 2,1 respetivamente en Estados Unidos. Las tasas anuales de hospitalización y defunción por enfermedad neumocócica invasiva (ENI) por grupos de edad de Estados Unidos los mostramos en la **tabla 1** (10).

**Tabla 1:** Tasas por 100.000 de enfermedad neumocócica invasiva (ENI) y mortalidad por ENI 1997-2010, extraídas de los informes del Núcleo de Vigilancia Activa Bacteriológica (ABCs) del CDC, constituido por 9 estados de Estados Unidos (\*)

Evolución Estados Unidos	Hasta los 2 años		Hasta los 5 años		De 18 años en adelante		De 50 años en adelante		Extrapolado a toda la población de Estados Unidos	
	Tasas ENI	Tasas Mortalidad por ENI	Tasas ENI	Tasas Mortalidad por ENI	Tasas ENI	Tasas Mortalidad por ENI	Tasas ENI	Tasas Mortalidad por ENI	Tasas ENI	Tasas Mortalidad por ENI
Año 1997	160,7	2,5	82,76	2,69	22,9	2,9	40,89	6,50	23,10	2,27
Año 1998	183,8	1,7	95,67	1,67	22,3	2,9	40,54	6,22	23,30	2,20
Año 1999	183,9	1,0	93,67	0,70	22,8	3,4	40,83	7,65	23,63	2,70
<b>Año 2000 (#)</b>	<b>154,7</b>	<b>3,2</b>	<b>79,87</b>	<b>1,58</b>	<b>20,7</b>	<b>2,9</b>	<b>38,13</b>	<b>6,32</b>	<b>38,13</b>	<b>2,30</b>
Año 2001	60,2	0,9	40,93	0,66	18,4	3,0	32,87	6,71	17,10	2,40
Año 2002	35,0	0,8	23,75	0,44	16,0	2,5	28,88	5,34	14,20	2,00
Año 2003	38,5	0,8	23,41	0,43	15,7	2,3	28,02	5,19	13,90	1,90
Año 2004	34,4	1,1	21,26	0,55	14,5	2,1	26,37	4,58	12,90	1,70
Año 2005	35,9	0,6	21,78	0,44	15,9	2,0	28,07	4,33	14,00	1,60
Año 2006	35,9	0,6	21,89	0,40	16,1	2,2	28,10	4,52	13,80	1,70
Año 2007	36,5	0,6	22,53	0,28	15,8	1,9	27,76	3,88	13,90	1,50
Año 2008	34,0	0,9	20,81	0,34	16,5	1,9	28,37	3,78	14,50	1,50
Año 2009	31,9	0,6	21,28	0,26	15,8	1,9	27,99	4,13	14,30	1,60
Año 2010	28,0	0,2	18,77	0,18	14,6	1,6	26,31	3,32	12,90	1,30

(\*) Disponible en URL: <http://www.cdc.gov/abcs/reports-findings>

(#) La inmunización de rutina en niños con la vacuna 7vPnC en Estados Unidos comenzó en febrero del año 2001

ENI: enfermedad neumocócica invasiva

En el año 2002 se autorizó en España la comercialización de esta vacuna para administración en la misma franja de edad de menores de 2 años, si bien en nuestro país la cantidad de problema, es decir las tasas basales de ENI y Mortalidad por ENI, no eran conocidos con precisión en esas fechas. La precisión epidemiológica nacional de las tasas de ENI puede considerarse entre moderada y altamente confiable en el año 2012, como consecuencia de un plan de vigilancia activa sistemática de 55 laboratorios de 9 CCAA, coordinada por la Red de Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Por la posibilidad de extraer mejor los datos por grupos de edad, hemos tomado el informe que contiene los datos del 2013 (11).

La múltiple utilidad del CMBD proporciona datos epidemiológicos de calidad de evidencia desde baja a alta, que en los casos de definitiva asignación de caso por neumococo suelen ser algo menores que los inicialmente codificados en el CMBD por los servicios de admisión (12,13). Y así, para el período 1999-2013, hemos extraído las tasas de hospitalización y defunciones anuales por grupos de edad de las variables de resultados en salud para las que se postulan las vacunas neumocócicas conjugadas, que son las siguientes: **a) defunciones por enfermedad neumocócica invasiva** (calidad baja hasta el año 2012, y moderada después), suma de los dos códigos CIE 10: G00.1 + A40.3 más los cuatro CIE 9: 567.1 + [421.x + 041.2] + [711.0 + 041.2] + [730.0x + 041.2 ó 730.2x + 041.2]<sup>1</sup>; **b) defunciones por neumonía neumocócica adquirida en la comunidad** (calidad moderada), códigos CIE 9: 481, o bien CIE 10: J13; **c) hospitalización y defunciones por neumonía adquirida en la comunidad por todas las siete causas** (calidad baja-moderada), códigos CIE 9: 480-486<sup>2</sup>, o bien CIE 10: J12-J18; **d) hospitalización y defunciones por otitis media supurativa y no supurativa** (calidad baja), CIE 9: 381+382, o bien CIE 10: H65 + H66; y **e) mortalidad por todas las causas** (calidad alta) (14). Todos estos resultados los mostramos en la **tabla 2**. Una simple comparación nos permite ver que la cantidad de problema en la tasa de hospitalización por ENI era superior en Estados Unidos que en España.

**Tabla 2:** Tasas anuales por 100.000 en España, período 1999-13, de: a) Hospitalización y defunciones por enfermedad neumocócica invasiva; b) Hospitalización y defunciones por neumonía neumocócica y neumonía por todas las causas; c) Hospitalización y defunciones por otitis media supurativa y no supurativa; y d) Mortalidad por todas las causas.

Tramos de edad	Tasa anual de casos por 100.000 de Enfermedad neumocócica invasiva en las 11 CCAA de la Red de Vigilancia Microbiológica, 2013 (*)	Tasa anual de defunciones por 100.000 por los seis códigos de Enfermedad neumocócica invasiva en España, 1999-13 (**)	Tasa anual de Hospitalización por 100.000 por Neumonía neumocócica en España 1999-2013 (**)	Tasa anual de Defunciones por 100.000 Neumonía neumocócica en España 1999-2013 (**)	Tasa anual promedio de Hospitalización por 100.000 por neumonía por todas las (7) causas por 100.000 en España 1999-2013 (**)	Tasa anual promedio de Defunciones por 100.000 por neumonía por todas las (7) causas en España 1999-2013 (**)	Tasa anual promedio de Hospitalización por 100.000 por Otitis media supurativa y no supurativa en España 1999-2013 (**)	Tasa anual de Defunciones por 100.000 por Otitis media supurativa y no supurativa en España 1999-2013 (**)	Tasa anual de Mortalidad por todas las causas por 100.000 en España, 1999-2013 (**)
De 0 a 4 años	11,47	0,28	54,68	0,02	432,01	0,53	102,45	0,01	95,8
De 5 a 44 años	1,49	0,04	8,42	0,03	45,27	0,61	11,49	0,00	64,0
De 45 a 64 años	4,27	0,13	22,45	0,20	115,73	4,06	10,29	0,00	448,6
> 65 años	12,16	0,48	131,23	1,56	675,58	103,02	4,53	0,01	4259,3
<b>Total</b>	<b>4,75</b>	<b>0,15</b>	<b>34,94</b>	<b>0,33</b>	<b>188,57</b>	<b>18,79</b>	<b>14,63</b>	<b>0,003</b>	<b>868,9</b>

(\*) Informe anual del Sistema de Información Microbiológica, 2013. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Disponible en <http://www.isciii.es/SCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-sistema-informacion-microbiologica/informes-generales.shtml> [Consultado 9-nov-2014].

(\*\*) Hospitalizaciones y Defunciones basados en los registros poblacionales oficiales del "Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD)" hospitalarios y de las "Defunciones por Causas de Muerte", ambos del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Portal estadístico del Sistema Nacional de Salud. Disponible en: <http://pestatistico.inteligenciadegestion.mssi.es/publicoSNS/comun/DefaultPublico.aspx> [Consultado 10-junio-2015]

La vacuna neumocócica 7 valente conjugada (7vPnC) se comercializó en España en junio de 2001, y duró hasta su sustitución por la 13vPnC en 2010. Las comunidades autónomas no

<sup>1</sup> Meningitis neumocócica: CIE 9: 320.1 ó CIE 10: G00.1; bacteriemia neumocócica: CIE 9 032.2 ó CIE 10: A40.3; peritonitis neumocócica: CIE 9: 567.1; endocarditis neumocócica: CIE 9: 421.x + 041.2; artritis neumocócica; CIE 9: 711.0 + 041.2; osteomielitis neumocócica: CIE 9: CIE-9: 730.0x + 041.2 o 730.2x + 041.2.

<sup>2</sup> Neumonía vírica: CIE 9: 480; neumonía por *Streptococcus pneumoniae*: CIE 9: 481; otras neumonías bacterianas: CIE 9: 482; neumonía por otro organismo no especificado (CIE 9: 483); neumonía en otras enfermedades infecciosas clasificadas bajo otro concepto: CIE 9: 484; bronconeumonía por organismo sin especificar: CIE 9: 485; neumonía por organismo sin especificar: CIE 9: 486.

incluyeron en el calendario vacunal infantil<sup>3</sup>, excepto para los niños con factores de riesgo, aunque su uso fue amplio porque un buen número de pediatras privados y públicos la recomendaban para todos los niños menores de 2 años. Considerando que es el 2002 el año de la comercialización, hemos separado las tasas en dos bloques, uno antes (1999-2001) y otro después (2003-2010), obviando los datos de este 2002 por su carácter mixto. Salvo en las tasas de hospitalización por otitis media aguda (OMA) supurativa y no supurativa (104 vs 144; p= 0,012), en las demás comparaciones no se encuentra diferencia estadísticamente significativa entre ambos períodos. Sin embargo, la comparación de ambos bloques pretende ser meramente descriptiva, pues todos los resultados de las variables son multi-factoriales (con múltiples interacciones complejas entre los factores), incluidas las que tienen como condición la colonización y posterior infección por neumococo, pues ésta es causa necesaria pero no suficiente. Mostramos los datos en la **tabla 3**.

**Tabla 3:** Descripción de las tasas de Hospitalizaciones y Defunciones en el período anterior (1999-2003) y posterior (2004-2010) a la comercialización de la vacuna 7vPnC-CRMtD en España.

OMA supurativa y no supurativa	Tasas de hospitalizaciones			Tasas de Defunciones		
	1999-2001 (antes)	2003-2010 (después)	valor de p	1999-2001 (antes)	2003-2010 (después)	valor de p
00-04 años	135,84	104,35	0,042	0,05	0,01	NS
05-19 años	26,01	23,20	NS	0,00	0,00	NS
20-64 años	9,18	8,30	NS	0,00	0,00	NS
≥ 65 años	4,10	4,59	NS	0,01	0,03	NS
Todas las edades	17,02	14,82	NS	0,01	0,01	NS
NAC todas causas	Tasas de hospitalizaciones			Tasas de Defunciones		
	1999-2001 (antes)	2003-2010 (después)	valor de p	1999-2001 (antes)	2003-2010 (después)	valor de p
00-04 años	420,45	454,89	NS	0,62	0,60	NS
05-19 años	43,48	61,29	NS	0,13	0,60	NS
20-64 años	62,54	72,19	NS	2,24	4,10	NS
≥ 65 años	548,75	713,43	0,000	104,69	103,90	NS
Todas las edades	157,80	197,82	0,034	19,01	18,80	NS
NAC neumocócica	Tasas de hospitalizaciones			Tasas de Defunciones		
	1999-2001 (antes)	2003-2010 (después)	valor de p	1999-2001 (antes)	2003-2010 (después)	valor de p
00-04 años	63,44	63,23	NS	0,02	0,01	NS
05-19 años	7,39	10,59	NS	0,01	0,00	NS
20-64 años	12,44	16,00	NS	0,07	0,05	NS
≥ 65 años	125,37	152,10	NS	0,75	1,74	NS
Todas las edades	32,95	40,46	NS	0,17	0,37	NS
ENI	Tasas de hospitalizaciones			Tasas de Defunciones		
	1999-2001 (antes)	2003-2010 (después)	valor de p	1999-2001 (antes)	2003-2010 (después)	valor de p
00-04 años	5,23	4,61	NS	0,32	0,34	NS
05-19 años	0,43	0,61	NS	0,05	0,04	NS
20-64 años	1,21	1,83	NS	0,18	0,14	NS
≥ 65 años	2,36	3,78	NS	0,51	0,51	NS
Todas las edades	1,15	1,64	NS	0,17	0,16	NS

## RESULTADOS EN SALUD QUE IMPORTAN AL USUARIO INFORMADO Y AUTÓNOMO.

<sup>3</sup> Únicamente la Comunidad de Madrid ha introducido la 7vPnC en el calendario vacunal infantil desde noviembre de 2006, y así estuvo hasta el 2010. En el 2011 se comercializó en España de la 13vPnC, aunque la autorización de la Agencia Europea de Medicamentos se fechó el 9-dic-2009.

Los resultados en salud que importan a los padres que hablan en nombre de los niños susceptibles de recibir la vacuna son los que mostramos en la **tabla 4**. El número ordinal de importancia que le otorgan los usuarios a cada resultado en salud es el grado de aversión al riesgo.

**Tabla 4:** Variables de resultados en salud que importan a los padres de los niños susceptibles de ser usuarios de las vacunas neumocócicas conjugadas.

¿Qué evalúa?	Puntuación ordinal de aversión al riesgo (*)	Variables de resultados en salud buscadas al pretender prevenir con una vacuna la enfermedad neumocócica invasiva y la neumonía neumocócica	Cuál es la frecuencia sin tratamiento	Cuál es la frecuencia tras el tratamiento
Disminución y aumento del riesgo basal	9	Mortalidad por todas las causas		
Disminución del riesgo basal	9	Mortalidad por enfermedad neumocócica invasiva		
	8	Incidencia de enfermedad neumocócica invasiva		
	9	Secuelas discapacitantes por enfermedad neumocócica invasiva		
	9	Mortalidad por neumonía neumocócica		
	7	Incidencia de neumonía neumocócica que necesita hospitalización		
	6	Incidencia y recurrencia de otitis media		
Aumento del riesgo basal	8	Shock anafiláctico, Síndrome de Guillain Barré...		
	6	Angioedema, cianosis, convulsiones, discinesia...		

(\*) Puntuación ordinal de importancia o aversión al riesgo: a) los riesgos graves son críticos tomar la decisión, y puntúan 9, 8 ó 7; b) los riesgos moderados son importantes pero no críticos para tomar la decisión, y puntúan 6, 5 ó 4; y c) los riesgos leves, no son importantes para tomar la decisión, y puntúan 3, 2 ó 1.

## MATERIAL Y MÉTODOS

**Diseño: 1) Para las variables de beneficios esperables:** revisión sistemática GRADE de ensayos clínicos. **2) Para los daños añadidos:** a) síntesis narrativa de los resultados encontrados en los ensayos clínicos, y b) síntesis de las notificaciones de sospechas de efectos adversos graves en la base de datos española FEDRA y europea EUDRAVIGILANCE.

**Criterios de inclusión de nuestra búsqueda para las variables de beneficio:** Ensayos clínicos aleatorizados con una vacuna neumocócica conjugada, administrada a niños menores de 2 años, que analicen uno o más de los resultados en salud de la **tabla 4**; a saber: a) Casos u hospitalizaciones por neumonía neumocócica adquirida en la comunidad, por cualquier tipo de neumonía clínica adquirida en la comunidad confirmada radiológicamente, o por otitis media; b) Mortalidad por las mismas causas del apartado anterior; y c) Mortalidad por cualquier causa.

Para localizar los ensayos clínicos en Medline, a través de PUBMED, utilizamos la siguiente estrategia de búsqueda hasta el 26-may-2016: (*child OR infant*) AND *pneumococcal conjugate vaccine* AND (*invasive pneumococcal disease OR pneumonia OR otitis media OR mortality OR death*).

```
((("child"[MeSH Terms] OR "child"[All Fields]) OR ("infant"[MeSH Terms] OR "infant"[All Fields])) AND ((("pneumococcal vaccines"[MeSH Terms] OR ("pneumococcal"[All Fields] AND "vaccines"[All Fields]) OR "pneumococcal vaccines"[All Fields] OR "pneumococcal"[All Fields]) AND ("vaccines, conjugate"[MeSH Terms] OR ("vaccines"[All Fields] AND "conjugate"[All Fields]) OR "conjugate vaccines"[All Fields] OR ("conjugate"[All Fields] AND "vaccine"[All Fields]) OR "conjugate vaccine"[All Fields])) AND ((("invasive"[All Fields] AND ("pneumococcal infections"[MeSH Terms] OR ("pneumococcal"[All Fields] AND "infections"[All Fields]) OR "pneumococcal infections"[All Fields] OR ("pneumococcal"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "pneumococcal disease"[All Fields])) OR ("pneumonia"[MeSH Terms] OR "pneumonia"[All Fields]) OR ("otitis media"[MeSH Terms] OR "otitis media"[All Fields] AND
```

"media"[All Fields] OR "otitis media"[All Fields] OR ("mortality"[Subheading] OR "mortality"[All Fields] OR "mortality"[MeSH Terms]) OR ("death"[MeSH Terms] OR "death"[All Fields])

En la actualización a 26-may-2016 se obtienen 1713 artículos, y al añadir el filtro “Clinical trial”, 143 artículos.

**Análisis estadístico y síntesis de los resultados:** Asumimos una significación estadística del 5% para todos los análisis. Calculamos el valor de  $p$  (dos colas) para las diferencias mediante el test  $t$  para variables cuantitativas (15), y para variables cualitativas dicotómicas mediante Chi cuadrado de Pearson (15), o el test exacto de Fisher (16), cuando no le es de aplicación el anterior.

Cuando proceda calcular las medidas del efecto de las variables cualitativas, utilizamos la calculadora de la Web [evalmed.es](http://evalmed.es) de variables dicotómicas (15), que obtiene el Riesgo Relativo (RR) por el método de Katz, la Reducción Absoluta del Riesgo (RAR) por el método de Newcombe después de haber calculado los intervalos de confianza de cada incidencia por el método de Wilson, y el NNT como inverso de la RAR. Para combinar los resultados de dos o más estudios de cada una de las variables susceptible de ser metaanalizadas, utilizamos la herramienta Review Manager (RevMan5.3) de la Colaboración Cochrane (17) para calcular su riesgo relativo (RR) combinado en el modo de efectos aleatorios (y también de efectos fijos, para análisis de sensibilidad), con cálculo de la  $I^2$  para expresar la heterogeneidad estadística entre los estudios. Todos los intervalos que informamos (entre paréntesis), los calculamos para una confianza del 95%. (IC 95%). El RR obtenido de cada variable se lo aplicamos la incidencia del grupo de control de la población representada en el metaanálisis para calcular la RAR y el NNT que le corresponden por año y por el número de años combinado de todos los ensayos. Y hacemos lo mismo sobre el riesgo basal de la población española en el mismo tramo de edad representado en el metaanálisis para obtener asimismo sus correspondientes RAR y el NNT.

Cuando una variable esté afectada por heterogeneidad clínica o muy alta heterogeneidad estadística en la  $I^2$ , no expresamos su resultado combinado mediante metaanálisis, sino que informamos separadamente los estudios con expresión de sus frecuencias, medias o medianas, con sus intervalos de confianzas o rangos respectivamente. Una variable está afectada por heterogeneidad clínica cuando hay heterogeneidad en la definición, en la exhaustividad de su medición o en la recogida de su incidencia (18). Una variable está afectada por una alta heterogeneidad estadística cuando la  $I^2$  es mayor del 75% (19).

## ESTUDIOS INCLUIDOS Y EXCLUIDOS.

De los 143 artículos obtenidos: a) 109 se excluyen por no ser ensayos clínicos, por medir variables intermedias (como la inmunogenicidad mediante la medición de las concentraciones de anticuerpos en suero y/o su capacidad funcional mediante la actividad opsonofagocítica *ex vivo*), y/o no medir los resultados en salud o no cumplir los criterios de inclusión; b) 13 estudios que resultaron dudosos tras la primera criba de estudios que no cumplían los criterios de inclusión, y que definitivamente se excluyen por las razones resumidas en el **cuadro 1**; y c) 16 artículos cumplen los criterios de inclusión con vacunas neumocócicas con 7 a 11 polisacáridos conjugados, a razón de 8 ensayos clínicos para enfermedad neumocócica y/o neumonía neumocócica o neumonía clínica radiológicamente confirmada (20-27), y 8 para otitis media (28-35), de todos los cuales hemos graduado la validez de la evidencia con el sistema GRADE (36), tal como mostramos en la **tabla 5**. De la vacuna neumocócica con 13 polisacáridos conjugados no hemos encontrado ningún ensayo clínico que cumpliera estos criterios de inclusión, pues el de Singleton 2013 es un estudio cuasiexperimental que no tiene grupo de control, de modo que compara los resultados de individuos menores de 5 años reclutados para la 13 valente en el

período 2003-13 con los registros poblacionales de la época 2005-08 en la que vacunaba con la 7 valente, cuyos resultados, no obstante, reflejamos más abajo (38).

Siguiendo el esquema PICO (population, intervention, comparison, outcomes), de los incluidos hemos resumido en las columnas de la **tabla 6** la denominación del ensayo clínico, la población de estudio, la intervención, la comparación y los resultados que importan a los usuarios, o los padres que les representan; a saber: Casos de Enfermedad neumocócica invasiva (ENI), Neumonía neumocócica adquirida en la comunidad (NACneum), Neumonía clínica adquirida en la comunidad radiológicamente confirmada (NACc-CR), de Otitis media (OM), Mortalidad por ENI o NAC, y Mortalidad por cualquier causa.

De cada vacuna mostramos en la **tabla 7** la masa de polisacárido u oligosacárido capsular de los serotipos de neumococo, y proteínas o lipoproteínas con las que se conjugan.

## RESULTADOS DE LAS VARIABLES DE BENEFICIO CON VACUNAS 7-11vPnC

### A) ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA INVASIVA (tabla 8):

**1º Para la población de los 8 ECA del metaanálisis**, con una  $I^2$  del 68% (alta heterogeneidad estadística), hubo 0,03% de eventos de ENI por año en el grupo de 98.110 niños con vacunas 7-11vPnC frente a 0,11% en el grupo de 82.417 niños con controles; RR 0,32 (0,18-0,57); RAR 0,08% (0,05% a 0,1%); **NNT 1240 (1029 a 1961) por año**, equivalente a un **NNT 606 (503 a 959) en 2,05 años**. Una  $I^2$  del 68% indica el 68% de la estimación del efecto se explica por la heterogeneidad entre estudios.

**2º Aplicando el RR obtenido en el metaanálisis a los riesgos basales de la población española en esta franja de edad:** Aplicado al 0,011% de eventos por año de ENI estimado en niños menores de 5 años en España (Informe anual del Sistema de Información Microbiológica, 2013. Centro Nacional de Epidemiología), se obtendría un 0,004% de eventos por año de ENI en el grupo de vacunas 7-11vPnC; RR 0,32 (0,18-0,57); RAR 0,01% (0% a 0,01%); **NNT 12817 (10629 a 20269) por año**, equivalente a un **NNT 6265 (5195 a 9907) en 2,05 años**.

### B) NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD POR NEUMOCOCO (NACneum).

A pesar de que estas vacunas buscan inactivar el neumococo, ninguno de los 16 ensayos clínicos ofrece datos sobre esta variable.

### C) NEUMONÍA POR TODAS LAS CAUSAS ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD, CLÍNICA Y CONFIRMADA CON RADIOGRAFÍA (NACc-CR) (tabla 9).

**1º Para la población de los 5 ECA del metaanálisis**, con una  $I^2$  del 0% (baja heterogeneidad estadística), hubo 0,65% de eventos por año de NACc-CR en el grupo de 63.559 niños con vacunas 7-11vPnC frente a 0,81% en el grupo de 63.536 niños con controles; RR 0,80 (0,73-0,87); RAR 0,16% (0,1% a 0,22%); **NNT 620 (459 a 954) por año**, equivalente a un **NNT 305 (226 a 469) en 2,03 años**.

**2º Aplicando el RR obtenido en el metaanálisis a los riesgos basales de la población española en esta franja de edad:** Aplicando al 0,43% de eventos por año estimado en las hospitalizaciones por todas las 7 causas de neumonía (CIE 9: 480-486) en niños menores de 5 años en Población española, período 1999-2013, se obtendría un 0,35% de eventos por año en el grupo de vacunas 7-11vPnC; RR 0,80 (0,73-0,87); RAR 0,09% (0,06% a 0,12%); **NNT 1157 (857 a 1781) por año**, equivalente a un **NNT 569 (422 a 876) en 2,03 años**. Hemos hecho los cálculos para el período previo a la comercialización de la primera vacuna neumocócica conjugada (1999-2001), así como para el período posterior a la comercialización (2003-2010), y los resultados en ambos casos son similares a los del período completo 1999-2013.

#### **D) MORTALIDAD POR ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA INVASIVA O NEUMONÍA NEUMOCÓCICA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD (tabla 10).**

**1º Para la población de los 6 ECA del metaanálisis**, con una  $I^2$  del 0% (baja heterogeneidad estadística), no se encontró diferencia estadísticamente significativa, pues hubo 0,004% de eventos por año en el grupo de 89.086 niños con vacunas 7-11vPnC frente a 0,006% en el grupo de 73.435 niños con controles; **RR 0,87 (0,34-2,24)**.

**2º Aplicando el RR obtenido en el metaanálisis a los riesgos basales de la población española en esta franja de edad:** Aplicando al 0,0003% de eventos por año de Mortalidad por ENI o NAC por todas las causas estimado en niños menores de 5 años en Población española, período 1999-2013, no se encuentra diferencia estadísticamente significativa, pues se obtendrían 0,0003% de eventos en el grupo de vacunas 7-11vPnC; **RR 0,87 (0,34-2,24)**.

#### **E) MORTALIDAD POR TODAS LAS CAUSAS (tablas 11 A y 11 B).**

**1º Para la población de los 10 ECA del metaanálisis CON HETEROGENEIDAD CLÍNICA EN UN ENSAYO**, con una  $I^2$  del 0% (baja heterogeneidad estadística), hubo 0,25% de eventos por año en el grupo de vacunas 7-11vPnC frente a 0,29% en el grupo de los controles; **RR 0,86 (0,76-0,98)**; **RAR 0,04% (0,006% a 0,07%)**, **NNT 2444 (1426 a 17108)** por año. Sin embargo, el ensayo clínico de Cutts en Gambia, que contribuye con un 76,7% del peso, presenta una anomalía palmaria al contabilizar una tasa de mortalidad por todas las causas de 2,86% por año, es decir 42 veces superior al promedio anual combinado de los otros 9 ensayos incluidos, que es 0,07% por año. Consideramos que 0,07% muertes por año no están hablando de la misma entidad clínica (en cuanto a los pesos de sus causas) que 2,86% por año. Por esta razón, lo eliminamos del metaanálisis, cuyo resultado ahora ya con 9 ensayos clínicos es el que se narra a continuación en el siguiente párrafo.

**2º Para la población de los 9 ECA del metaanálisis SIN HETEROGENEIDAD CLÍNICA**, con una  $I^2$  del 0% (baja heterogeneidad estadística), no se encontró diferencia estadísticamente significativa, pues hubo 0,06% de eventos por año en el grupo de 93.237 niños con vacunas 7-11vPnC frente a 0,07% en el grupo de 77.580 niños con controles, **RR 0,93 (0,72-1,21)**.

**3º Aplicando el RR obtenido en el metaanálisis a los riesgos basales de la población española en esta franja de edad:** Aplicando al 0,096% de eventos por año de Mortalidad por todas las causas estimado en niños menores de 5 años en Población española, período 1999-2013, no se encuentra diferencia estadísticamente significativa, pues se obtendrían 0,089% de eventos por año en el grupo de vacunas 7-11vPnC; **RR 0,93 (0,72-1,21)**.

#### **F) OTITIS MEDIA (OM) Y OTITIS MEDIA AGUDA (OMA).**

Tal como mostramos en el **cuadro 2**, para la variable Otitis media hay una gran heterogeneidad clínica entre los estudios, como puede observarse por las diferencias en la definición de nuevo caso, en la exhaustividad de su medición o en la recogida de su incidencia. Se encuentran resultados fruto de una evaluación “pasiva” (revisión de la historia al final del ensayo) frente a “activa” (se instruyó a los padres para visitar al médico en caso de síntomas de OMA). Todos estos factores afectan a la contabilización de nuevos casos de OM en los grupos de control, cuya variabilidad oscila en TODOS los episodios por persona-año desde 0,11 (Prymula) a 1,8 (Black).

Por estas causas de heterogeneidad clínica no puede procederse a combinar los datos mediante un metaanálisis, y los resultados de los estudios se narran agrupados (cuando es posible) o individualmente. En esto coincidimos con la revisión Cochrane de Fortainer y col publicada en 2014 (37).

**1º Otitis media en niños sanos, según su definición y captación de casos.**



**1. Contabilizando TODOS los episodios de Otitis media, primeros y recurrencias:** En los grupos de vacunas se contabilizaron menos, similares y más episodios totales de OMA que en los grupos de controles, según el siguiente resumen:

1) **Black 2000, 7vPnC-CRMtD (20,21):** por paciente-año, se registraron 1,69 vs 1,81; **RR 0,93 (0,91-0,96)**. Calidad de evidencia baja.

2) **O'Brien 2003, 7vPnC-CRMtD (22,32):** por paciente-año, se registraron 1,44 vs 1,37; **RR 1,00 (0,83-1,21)**. Calidad de evidencia baja.

3) **Eskola 2001, 7vPnC-CRMtD (28):** por paciente-año se registraron 1,16 vs 1,24; **RR 0,94 (0,84-1,04)**. Calidad de evidencia moderada.

4) **Kilpi 2003, 7vPnC-CmeMnb (29):** por paciente-año se registraron 1,23 vs 1,24; **RR 1,01 (0,90-1,12)**. Calidad de evidencia moderada.

5) **Dagan 2001, 7vPnC-CmeMnb (30):** por paciente-año se informaron 0,90 vs 1,16 en el subgrupo < 3 años; 0,52 vs 0,59 en el subgrupo ≥ 3 años; y 0,66 vs 0,79 en todos los participantes; **RR 0,83 (0,67-1,02)**. Calidad de evidencia baja.

6) **Prymula 2006, 11vPnC-D ntHi (31):** por paciente-año se informaron 0,07 vs 0,11; **RR 0,66 (0,56-0,79)**. Calidad de evidencia moderada-baja.

7) **Jansen 2008, 7vPnC-CRMtD (33):** En los 97 días de la temporada de invierno hubo 9/197 (4,71%) vs 7/187 (3,97%), **RR 1,19 (0,46-3,05)**. En los restantes 268 días hubo 26/197 (12,94%) vs 15/187 (8,18%), **RR 1,58 (0,87-2,89)**. Calidad de evidencia baja.

**2. Contabilizando PRIMEROS episodios de Otitis media, sin contabilizar recurrencias:**

**Tregnaghi 2014, 10vPnC-D ntHi (27):** Contabilizando PRIMEROS eventos de OMA por paciente-año, se registraron 0,026 vs 0,030; **RR 0,83 (0,7-0,97)**. Calidad de evidencia moderada.

**2º Otitis media en niños con historia de tres episodios previos antes de la vacunación, en los que se mide la recurrencia después de la vacunación:** Hay más casos de recurrencia en el grupo de vacunas que en el grupo de controles, según el siguiente resumen:

1) **Veenhoven 2003, 7vPnC-CRMtD + 23vPS (34):** Contabilizando TODOS los eventos de OMA por paciente-año desde la primera dosis de vacuna, se registraron: a) 1,1 vs 0,83 en 1,5 años de seguimiento, **RR 1,25 (0,99-1,57)**; y b) 1,23 vs 1,08 en 2,1 años de seguimiento, **RR 1,1 (0,92-1,33)**. Calidad de evidencia alta-moderada.

2) **Kempen 2006, 7vPnC-CRMtD + 23vPS (35):** Contabilizando TODOS los eventos de OMA por paciente-año desde la primera dosis de vacuna, se registraron 0,78 vs 0,67 en 1,5 años de seguimiento, **RR 1,16 (0,69-1,96)**. Calidad de evidencia alta-moderada.

### **3º Cultivos neumococo positivos.**

En cuatro ensayos se practica cultivo y/o PCR del fluido aspirado tras timpanostomía en los niños diagnosticados de otitis media. En tres de ellos se encuentra una diferencia estadísticamente significativa a favor de las vacunas 7vPnC y 11vPnC en los cultivos neumococo positivos, sin aclarar si se trata sólo del primer evento, o del primero más los recurrentes. Los eventos por paciente-año de los grupos de control también mantienen heterogeneidad clínica, pues Eskola y Kilpi (que comparten el mismo grupo de control) informan 0,36 cultivo neumococo positivo por paciente-año y Prymula informa 0,042.

## **RESULTADOS DE LAS VARIABLES DE BENEFICIO CON LA VACUNA 13vPnC**

No hemos encontrado en niños menores de 2 años ningún ensayo clínico de vacuna 13vPnC frente a placebo con los resultados en salud de la **tabla 4**, ni tampoco frente a otro grupo de control.

Hemos encontrado el estudio cuasi-experimental de Sigleton y col, que compara los resultados en niños menores de 5 años de Alaska tratados con la vacuna 13vPnC de 2009 a 2011, frente a los registros sanitarios de niños menores de 5 años de Alaska de 2005 a 2008, en la que se administraba la vacuna 7vPnC. Con una calidad de evidencia moderada-baja, los investigadores registraron una incidencia de ENI totales de 107/100.000 (0,11%) por año con 13vPnC frente a 399/100.000 (0,4%) por año en los registros sanitarios de la época anterior con 7vPnC; RR 0,27 (0,22-0,33), RAR 0,29% (0,25% a 0,34%); **NNT 342 (298 a 404) por año (38)**. Obsérvese que la tasa basal de ENI en Alaska en una situación de vacunación con 7vPnC es 35 veces mayor que la española de 2013.

Hemos encontrado también el estudio retrospectivo HERACLES publicado por Picazo y col en 2013, que compara los registros de ENI en niños menores de 15 en la Comunidad de Madrid en la época 2011-2013 en la que había un programa de vacunación sistemática a niños menores de 2 años con 13vPnC frente a la época 2007-2010 en con vacunación sistemática a niños menores de 2 años con 7vPnC. Con una calidad de evidencia baja-moderada, los investigadores contabilizaron en niños menores de 15 años una incidencia de ENI totales (confirmada por cultivo y/o PCR) de 79/1.025.974 personas-año (=0,008%/año) por año en el período 2011-2013 de vacunación a niños menores de 2 años con 13vPnC, frente a 499/2.919.836 personas año (=0,017%/año) en el período 2007-2010 de vacunación a niños menores de 2 años con 7vPnC; RR 0,45 (0,36-0,57); RAR 0,009% (0,007% a 0,011%); **NNT 10650 (8498 a 13876) por año (39)**.

A pesar de que no es de un ensayo clínico este RR 0,45 (0,36-0,57) obtenido entre las tasas de ENI del período con 13vPnC y el período con 7vPnC, podemos hacer un cálculo indirecto (y por tanto con calidad de evidencia baja), multiplicádoselo al RR obtenido en el metaanálisis en la variable ENI entre la incidencia con vacuna 7-11vPnC y la incidencia sin vacuna. De esta forma, multiplicando el 0,011% de eventos por año de ENI (estimado en niños menores de 5 años en España) por el RR (0,18-0,57) del metaanálisis y por el RR 0,45 del HERACLES, obtendríamos un **NNT 10182 (9484 a 11722) por año**, equivalente a un **NNT 4977 (4636 a 5730) en 2,05 años**.

## EFFECTOS ADVERSOS GRAVES Y MODERADOS

**Procedentes de los 14 ensayos clínicos de nuestra revisión:** Los 14 ECA incluyen 96.224 niños menores de 2 años vacunados con 7-11vPnC y 91.991 con controles. Acudiendo a la regla del dedo: “necesito una muestra tres veces mayor a la frecuencia esperada”, con estos números, si se buscan con eficacia, pueden encontrarse efectos adversos cuya frecuencia sea inferior a uno por cada 33.000 individuos. Al no depender la búsqueda de efectos adversos de un sistema riguroso y homogéneo de recogida de efectos adversos, su calidad de evidencia oscilará entre baja y moderada. En nuestra revisión, los mejores datos los proporcionan los ensayos de Palmu y Prymula.

a) Palmu 2013, 10vPnC-D ntHi (26), con 45974 (30741 / 15233) niños menores de 2 años, informó de 18 (0,06%) sospechas de eventos adversos graves asociados a la vacuna, de los que 9 fueron asociados definitivamente con la vacuna. En detalle fueron: Convulsiones febriles: 2 vs 3, Reacción local con irritabilidad: 1 vs 0, Enfermedad de Kawasaki: 2 vs 0, Diarrea: 2 vs 0, Tonsilitis: 1 vs 0, Parotiditis 1 vs 0, Eczema con fiebre 1 vs 0, Síndrome hipotónico hiporreactivo: 0 vs 1, Cistitis: 0 vs 1, Infección inespecífica: 0 vs 1.

b) Prymula 2006, 11vPnC-D ntHi (31), con 4968 (2489 / 2479) niños menores de 2 años, informó de 491 (19,7%) vs 508 (20,5%). Catorce (0,58%) se imputaron a la vacuna neumocócica.

c) Los demás ensayos clínicos no informan o informan de efectos denominados “serious” en inglés, que corresponden a los graves y moderados, sin una cuantificación sistemáticamente fiable y sin una verificación del grado de asociación con la vacuna, que en resumen fueron éstos:

Urticaria, rash, fiebre >38° y 39° con y sin convulsiones, llanto inconsolable, irritabilidad, reacción hipotónica y granulocitopenia transitoria. Todos éstos están resumidos en la **tabla 6**.

### **Procedentes de los Sistemas de Farmacovigilancia (tabla 12)**

A día de hoy, las conclusiones extraídas de las notificaciones recibidas en los Sistemas de Farmacovigilancia presentan una calidad de evidencia muy baja debido a la infranotificación, al desconocimiento del número de personas que toman el medicamento y a la dificultad de establecer inequívocamente la relación entre la administración del fármaco y el efecto adverso. No obstante, enumeramos las sospechas de las reacciones adversas notificadas en las bases de datos europea y española de las vacunas mencionadas advirtiendo que de estos datos no puede extraerse causalidad, es decir no podemos deducir con certeza si el evento está fuertemente asociado o no con la administración de la vacuna.

a) Base europea EUDRAVIGILANCE (hasta septiembre-2016): de los usuarios a los que se les ha administrado la vacuna 13vPnC se han producido 6454 notificaciones individuales que corresponden a 14905 reacciones adversas de las cuales 549 están notificadas con resultado de desenlace fatal; de los usuarios de la vacuna 7vPnC existen 5956 notificaciones individuales que corresponden a 14240 reacciones adversas de las cuáles 581 con desenlace fatal; y en usuarios de la vacuna 10vPnC encontramos 1751 notificaciones individuales que corresponden a 3686 reacciones adversas de las cuáles 108 figuran con desenlace fatal.

b) Base de datos española FEDRA (hasta septiembre 2016): en usuarios de la vacuna 13vPnC existen 516 notificaciones individuales con 1006 sospechas de reacciones adversas asociadas, de las cuáles 7 presentan desenlace fatal; en la vacuna 7vPnC existen 443 notificaciones individuales con 816 sospechas de reacciones adversas asociadas con 7 de ellas con desenlace fatal; y en la vacuna 10vPnC hay 19 notificaciones individuales con 29 sospechas de reacciones adversas sin ninguna notificación con desenlace fatal.

## **DISCUSIÓN**

La misión (*telos*) de toda intervención sanitaria es disminuir en una magnitud relevante los riesgos basales graves y moderados de un individuo que forma parte de una comunidad de individuos interdependientes que interactúan con el ambiente, sin que tal intervención añada riesgos que igualen o superen los de la situación inicial. El resultado del balance entre los beneficios (riesgos evitados) y los riesgos añadidos además debe justificar los inconvenientes y los costes en el marco de los valores y preferencias del individuo autónomo, e informado hasta garantizar su comprensión, de modo que como razonador práctico pueda tomar la mejor decisión para sí y para su comunidad.

Las vacunas neumocócicas conjugadas son medicamentos de una categoría especial que también tienen esta misión, y tal misión es la que hemos pretendido ponderar al evaluarlas mediante la metodología GRADE. Y, como quiera que, la efectividad está en función de los riesgos basales de la población en la que se utilizan, hemos utilizado para calcularla los riesgos basales de la población española del Sistema de Información Microbiológica 2013 para la incidencia de ENI, y del CMBD 1999-2010 para la hospitalización por NAC y para la mortalidad por ENI, NAC y todas las causas, los cuales, tienen la limitación de su baja a moderada calidad de evidencia como datos epidemiológicos, a excepción de la mortalidad por todas las causas, que tiene una calidad alta por su facilidad de interpretación.

Una limitación adicional es que no hemos procedido a una revisión por pares en la búsqueda e inclusión de artículos, pues la ha hecho sólo uno de los autores.

Nos hemos encontrado con la imposibilidad técnica de sintetizar el efecto en la otitis media, como consecuencia de sus diferencias en la definición de nuevo caso, en la exhaustividad de su medición o en la recogida de su incidencia. Más esperable era la dificultad de construir

una síntesis los efectos adversos asociados a las vacunas por categorías de gravedad y frecuencias, pues los ensayos clínicos no están diseñados para su búsqueda sistemática, y las notificaciones espontáneas al Sistema de Farmacovigilancia son sospechas, cuya asociación causal precisa adicionales medios y métodos *ad hoc*.

De la vacuna 13vPnC no hemos encontrado ensayos clínicos con los resultados en salud de nuestros criterios de inclusión, y, aunque nos hemos apoyado para aproximarnos en la estimación del efecto de la ENI en un estudio observacional retrospectivo de la Comunidad de Madrid, en sentido estricto no podemos hacer recomendación.

## CONCLUSIONES

### A) VACUNAS NEUMOCÓCICAS DE 7 a 11 POLISACÁRIDOS CONJUGADOS (7-11vPnC).

Para la vacunación sistemática a niños sanos menores de 2 años con vacunas 7-11vPnC, los resultados esperables al aplicar los riesgos basales de la población española de niños menores de 5 años para la población española son los siguientes:

#### 1º Beneficios y riesgos añadidos:

**Mortalidad por todas las causas.** Para la población de los 9 ECA del metaanálisis sin heterogeneidad clínica, con una heterogeneidad  $I^2$  del 0%, se obtiene un RR 0,93 (0,72-1,21) que no es estadísticamente significativo. Al aplicarlo sobre el 0,096% de eventos por año de Mortalidad por todas las causas estimado en niños menores de 5 años en Población española, período 1999-13, se obtendría un 0,089% de eventos por año en el grupo de vacunas 7-11vPnC, cuya diferencia no es estadísticamente significativa.

**Mortalidad por ENI o NAC.** Para la población de los 6 ECA del metaanálisis, con una heterogeneidad  $I^2$  del 0%, se obtiene un RR 0,80 (0,34-2,24) que no es estadísticamente significativo. Al aplicarlo sobre el 0,0003% de eventos por año de Mortalidad por ENI o NAC por todas las causas estimado en niños menores de 5 años en Población española, período 1999-13, se obtendría un 0,0003% de eventos por año en el grupo de vacunas 7-11vPnC, cuya diferencia no es estadísticamente significativa.

**Enfermedad Neumocócica Invasiva.** Para la población de los 8 ECA del metaanálisis, con una heterogeneidad  $I^2$  del 68%, se obtiene un RR 0,32 (0,18-0,57). Al aplicarlo sobre el 0,011% de eventos por año de Enfermedad Neumocócica Invasiva estimado en niños menores de 5 años en España (Informe anual del Sistema de Información Microbiológica, 2013, Centro Nacional de Epidemiología), se obtendría un 0,004% de eventos por año en el grupo de vacunas 7-11vPnC; RR 0,32 (0,18-0,57); RAR 0,01% (0% a 0,01%); NNT 12817 (10629 a 20269) por año, equivalente a un NNT 6265 (5195 a 9907) en 2,05 años.

**Neumonía por todas las causas, clínica y confirmada mediante radiografía.** Para la población de los 5 ECA del metaanálisis, con una heterogeneidad  $I^2$  del 0%, se obtiene un RR 0,80 (0,73-0,87). Al aplicarlo sobre el 0,43% de eventos por año estimado en niños menores de 5 años en Población española, período 1999-2013, de Hospitalizaciones por todas las 7 causas de neumonía (CIE 9: 480-486), se obtendría un 0,35% de eventos por año en el grupo de vacunas 7-11vPnC, RR 0,80 (0,73-0,87); RAR 0,09% (0,06% a 0,12%); NNT 1157 (857 a 1781) por año, equivalente a un NNT 569 (422 a 876) en 2,03 años. Al hacer los mismos cálculos para el período previo a la comercialización de la primera vacuna neumocócica conjugada (1999-2001), así como para el período posterior a la comercialización (2003-2010), se obtienen resultados similares en ambos casos a los del período completo 1999-2013.

**Neumonía por neumococo.** Paradójicamente, a pesar de que estas vacunas buscan su antagonismo al neumococo, ninguno de los 16 ensayos clínicos incluidos en nuestra revisión

informa de la “Neumonía por neumococo”, por lo que a día de hoy no se conoce la magnitud del efecto sobre esta variable.

**Todos los episodios de “Otitis media” (primero y recurrentes).** De los ensayos clínicos no puede colegirse un efecto combinado de “Todos los episodios (primero y recurrentes)”, debido a la heterogeneidad clínica entre los estudios (diferencias en la definición de nuevo caso, en la exhaustividad de su medición o en la recogida de su incidencia). Narrativamente estimamos que en niños sanos los beneficios son modestos, pues de los seis ensayos clínicos incluidos, cuatro no encuentran diferencia estadísticamente significativa a favor de las vacunas 7vPnC y 9vPnC, y los dos restantes, Black con 7vPnC y Prymula con 11vPnC, encuentran una diferencia estadísticamente a favor de las vacunas, señalando que este último registra una incidencia por paciente-año entre 8 y 10 veces menor que el resto, en virtud de su definición y captación de casos. Para el caso de niños con historia de Otitis media, con tres episodios previos, los dos ensayos clínicos que lo investigan no encuentran diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de vacuna 7vPnC y el grupo de control.

**Efectos adversos.** Los ensayos clínicos informan de eventos adversos sistémicos graves pero no mortales en muy baja frecuencia, y sistémicos y locales moderados en baja frecuencia. Sólo dos ensayos clínicos estudian la asociación causal de los efectos adversos con la vacuna, el de Palmu, que informa de los estudios de Palmu y Prymula informan de que la vacuna está implicada causalmente con efectos adversos graves en un 0,03%, la primera, y con efectos adversos graves y moderados en un 0,56%, la segunda. A tales efectos adversos estarían expuestos todos los individuos que se vacunan, tanto la pequeña cantidad de los que tendrían algún beneficio, como la gran cantidad de los que no lo tendrían.

## **2º Inconvenientes y costes:**

**Inconvenientes:** Tiempo y recursos de los padres para acudir a los centros de sanitarios para que se administren a sus hijos las 4 dosis.

**Costes:** Las cuatro dosis por niño al Precio de Venta al Público (PVP) autorizado por el Ministerio de Sanidad suponen 300 euros para Prevenar y 240 euros para Synflorix. Los Servicios de Salud, con o sin la intermediación del Ministerio de Sanidad, compran a Precio de Venta del Laboratorio (PVL) y además con rebajas de cuyos datos no disponemos. Excede de los medios y objetivos de esta revisión calcular los costes directos de asistencia sanitaria y hospitalización estimados en vacunados y no vacunados, así como de los costes indirectos de la campaña sanitaria de vacunación, de los que afectan a los padres, y de otros.

## **B) VACUNA NEUMOCÓCICA DE 13 POLISACÁRIDOS CONJUGADOS (13vPnC).**

Al no haber encontrado en niños menores de 2 años ningún ensayo clínico de vacuna 13vPnC frente a placebo con los resultados en salud de la tabla 4, ni tampoco frente a otro grupo de control, no disponemos de datos, por lo que no podemos hacer ninguna recomendación.

Únicamente para la variable ENI, para intentar situar en un rango el efecto de utilizar la 13vPnC frente a no utilizarla, hemos hecho un cálculo indirecto con el RR 0,45 del estudio observacional retrospectivo HERACLES (con una calidad de evidencia baja-moderada), multiplicándolo por el RR (0,18-0,57) del metaanálisis, y por el 0,011% de eventos por año de ENI (estimado en niños menores de 5 años en España, obteniendo un **NNT 10182 (9484 a 11722) por año**, equivalente a un **NNT 4977 (4636 a 5730) en 2,05 años**, con una calidad de evidencia baja.

## **C) HOJA DE INFORMACIÓN A LOS USUARIOS O SUS REPRESENTANTES**

## Vacunas neumocócicas de 7 a 11 polisacáridos conjugadas, administradas a niños sanos menores de 2 años

Número de eventos esperables en niños menores de 5 años en España, en 2 años de seguimiento.

<b>Beneficios</b>	<b>100.000 niños SIN vacuna</b>	<b>100.000 niños CON 7-11vPnC</b>
Muertes por cualquier causa	190	190
Muertes por ENI o Neumonía neumocócica	1 a 2	1 a 2
Hospitalizaciones por ENI	23	7 (*)
Hospitalizaciones por cualquier causa de NAC	860	690
Todos los episodios de Otitis media clínica (iniciales y recurrentes)		Tres tipos de heterogeneidad no nos permiten un cálculo combinado (Ver evaluación)
<b>Daños</b>		
Efectos adversos graves, pero no mortales	--	290

(\*) Con la **vacuna de 13 polisacáridos conjugados (13vPnC)**, mediante un cálculo indirecto, las Hospitalizaciones por ENI serían 3.

---

**Fuente:** Pérez Revuelta A, Martín de la Nava MA, Sánchez Robles GA, Montañó Barrientos A, y col. Revisión GRADE de ensayos clínicos que contienen resultados en salud con vacunas neumocócicas conjugadas frente a un control, administradas a niños menores de 2 años. [Actualizada a Mayo-2016] Web evalmed.es. 12-nov-2016. Disponible en URL: <http://evalmedicamento.weebly.com/evaluaciones/revision-grade-de-ensayos-clinicos-que-contienen-resultados-en-salud-con-vacunas-neumococicas-conjugadas-frente-a-un-control-administradas-a-ninos-menores-de-2-anos-actualizado-a-mayo-2016-alejandro-perez-revuelta-y-grupo-evalmed-grade>

**Abreviaturas:** ENI: enfermedad neumocócica invasiva; NAC: neumonía adquirida en la comunidad.

## Referencias:

1. Johnson SE, Rubin L, Romero-Steiner S, et al. Correlation of opsonophagocytosis and passive protection assays using human anticapsular antibodies in an infant mouse model of bacteremia for *Streptococcus pneumoniae*. *J Infect Dis* 1999;180(1):133-140.
2. US Food and Drug Administration. Advisory Committee Briefing Document. Prevnar 13 Adult Indication. Disponible en <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/BloodVaccinesandOtherBiologics/VaccinesandRelatedBiologicalProductsAdvisoryCommittee/UCM279680.pdf> URL:
3. Black S, Shinefield H, Fireman B et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr Infect Dis J* 2000 Mar;19(3):187-95.
4. Romero-Steiner S, Frasch C, Concepcion N, Goldblatt D, Käyhty H, Väkeväinen M, Laferriere C, Wauters D, Nahm MH, Schinsky MF, Plikaytis BD, Carlone GM. Multilaboratory evaluation of a viability assay for measurement of opsonophagocytic antibodies specific to the capsular polysaccharides of *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Diagn Lab Immunol* 2003 Nov;10(6):1019-24.
5. Assessment report for Prevenar 13®. International Nonproprietary Name: pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (13-valent, adsorbed), 22 September 2011 Procedure No.: EMEA/H/C/001104/II/0028. Disponible en [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/001104/WC500119784.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/001104/WC500119784.pdf) URL:
6. Feavers I, Knezevic I, Powell M, Griffiths E; WHO Consultation on Serological Criteria for Evaluation and Licensing of New Pneumococcal Vaccines. Challenges in the evaluation and licensing of new pneumococcal vaccines, 7-8 July 2008, Ottawa, Canada. *Vaccine*. 2009 Jun 8;27(28):3681-8.
7. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ, Alderson P, Alonso-Coello P, on behalf of the GRADE Working Group. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *BMJ*. 2008 May 3;336(7651):995-8.
8. Durrheim DN, Reingold A. Modifying the GRADE framework could benefit public health. *J Epidemiol Community Health*. 2010 May;64(5):387.
9. Schünemann H, Hill S, Guyatt G, Akl EA, Ahmed F. The GRADE approach and Bradford Hill's criteria for causation. *J Epidemiol Community Health* 2011 May;65(5):392-5.
10. CDC. Active Bacterial Core Surveillance (ABCs) Report: Emerging Infections Program Network. *Streptococcus pneumoniae*. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC. Disponibles desde 1997 a 2010 en: <http://www.cdc.gov/abcs/reports-findings>
11. Informe anual del Sistema de Información Microbiológica, 2013. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Disponible en <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-sistema-informacion-microbiologica/informes-generales.shtml> [Consultado 9-nov-2014].
12. Vila Córcoles A, Ochoa Gondar O. Incidencia de neumonía neumocócica: El sesgo de la fuente de información. *Rev Esp Salud Publica*. 2005 Sep-Oct;79(5):599-601.
13. Guevara RE, Butler JC, Marston BJ, Plouffe JF, File TM Jr, Breiman RF. Accuracy of ICD-9-CM codes in detecting community-acquired pneumococcal pneumonia for incidence and vaccine efficacy studies. *Am J Epidemiol*. 1999 Feb 1;149(3):282-9.
14. Hospitalizaciones y Defunciones basados en los registros poblacionales oficiales del "Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD)" hospitalarios y de las "Defunciones por Causas de Muerte", ambos del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Portal estadístico del Sistema Nacional de Salud. Disponible en: <http://estadistico.inteligenciadegestion.msssi.es/publicoSNS/comun/DefaultPublico.aspx> [Consultado 10-junio-2015]
15. Las calculadoras para variables dicotómicas y para variables continuas, con sus instrucciones, están disponibles en: [http://evalmedicamento.weebly.com/uploads/1/0/8/6/10866180/10-c%C3%A1lculadora\\_rar\\_y\\_nnt\\_por\\_incid\\_acumuladas\\_desde\\_hr\\_y\\_desde\\_ma.xls](http://evalmedicamento.weebly.com/uploads/1/0/8/6/10866180/10-c%C3%A1lculadora_rar_y_nnt_por_incid_acumuladas_desde_hr_y_desde_ma.xls) y [http://evalmedicamento.weebly.com/uploads/1/0/8/6/10866180/calculadora\\_var\\_cont.xls](http://evalmedicamento.weebly.com/uploads/1/0/8/6/10866180/calculadora_var_cont.xls)
16. Test exacto de Fisher, disponible en: <http://graphpad.com/quickcalcs/contingency1/>
17. RevMan versión 5.3. Centro Cochrane. URL: <http://tech.cochrane.org/revman/download>

18. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003 Sep 6;327(7414):557-60.
19. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med*. 2002 Jun 15;21(11):1539-58.
20. Black S, Shinefield H, Fireman B et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr Infect Dis J*. 2000 Mar;19(3):187-95.
21. Black SB, Shinefield HR, Ling S, et al. Efficacy of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21(9):810-815.
22. O'Brien KL, Moulton LH, Reid R, Weatherholtz R, Oski J, Brown L, Kumar G, Parkinson A, Hu D, Hackell J, Chang I, Kohberger R, Siber G, Santosham M. Efficacy and safety of seven-valent conjugate pneumococcal vaccine in American Indian children: group randomised trial. *Lancet*. 2003 Aug 2;362(9381):355-61. *Lancet*. 2003 Aug 2;362(9381):355-61.
23. Klugman KP, Madhi SA, Huebner RE, Kohberger R, Mbelle N, Pierce N. A trial of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with and those without HIV infection. *N Engl J Med*. 2003;349:1341-1348.
24. Cutts FT, Zaman SM, Enwere G, et al. Efficacy of nine-valent pneumococcal conjugate vaccine against pneumonia and invasive pneumococcal disease in The Gambia: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005 Abr 8;365(9465):1139-46. [Erratum in *Lancet*. 2005 Jul 2-8;366(9479):28]
25. Lucero MG, Nohynek H, Williams G, Tallo V et al. Efficacy of an 11-valent pneumococcal conjugate vaccine against radiologically confirmed pneumonia among children less than 2 years of age in the Philippines: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2009 Jun;28(6):455-62.
26. Palmu AA, Jokinen J, Borys D, et al. Effectiveness of the ten-valent pneumococcal Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV10) against invasive pneumococcal disease: a cluster randomised trial. *Lancet* 2013 Jan 19;381:214–22. [Erratum in: *Lancet*. 2013 May 18;381(9879):1720.
27. Tregnaghi MW, Sáez-Llorens X, López P, Abate H, on behalf of the COMPAS Group. Efficacy of pneumococcal nontypable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) in young Latin American children: A double-blind randomized controlled trial. *PLoS Med*. 2014 Jun 3;11(6):e1001657.
28. Eskola J, Kilpi T, Palmu A, Jokinen J, Haapakoski J, Herva E, Takala A, Käyhty H, Karma P, Kohberger R, Siber G, Mäkelä PH; Finnish Otitis Media Study Group. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med*. 2001 Feb 8;344(6):403-9.
29. Kilpi T, Ahman H, Jokinen J, Lankinen KS, Palmu A et al. Protective efficacy of a second pneumococcal conjugate vaccine against pneumococcal acute otitis media in infants and children: randomized, controlled trial of a 7-valent pneumococcal polysaccharide-meningococcal outer membrane protein complex conjugate vaccine in 1666 children. *Clin Infect Dis*. 2003 Nov 1;37(9):1155-64.
30. Dagan R, Sikuler-Cohen M, Zamir O, Janco J, Givon-Lavi N, Fraser D. Effect of a conjugate pneumococcal vaccine on the occurrence of respiratory infections and antibiotic use in day-care center attendees. *Pediatr Infect Dis J*. 2001 Oct;20(10):951-8.
31. Prymula R, Peeters P, Chrobok V, Kriz P et al. Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and non-typable *Haemophilus influenzae*: a randomised double-blind efficacy study. *Lancet*. 2006 Mar 4;367(9512):740-8.
32. O'Brien KL, David AB, Chandran A, Moulton LH, Reid R, Weatherholtz R, Santosham M. Randomized, controlled trial efficacy of pneumococcal conjugate vaccine against otitis media among Navajo and White Mountain Apache infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2008 Jan;27(1):71-3.
33. Jansen AG, Sanders EA, Hoes AW, van Loon AM, Hak E. Effects of influenza plus pneumococcal conjugate vaccination versus influenza vaccination alone in preventing respiratory tract infections in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr*. 2008 Dec;153(6):764-70.
34. Veenhoven R, Bogaert D, Uiterwaal C, Brouwer C et al. Effect of conjugate pneumococcal vaccine followed by polysaccharide pneumococcal vaccine on recurrent acute otitis media: a randomised study. *Lancet*. 2003 Jun 28;361(9376):2189-95.



35. van Kempen MJ, Vermeiren JS, Vanechoutte M, Claeys G et al. Pneumococcal conjugate vaccination in children with recurrent acute otitis media: a therapeutic alternative? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2006 Feb;70(2):275-85.
36. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ, Alderson P, Alonso-Coello P, on behalf of the GRADE Working Group. What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? *BMJ.* 2008 May 3;336(7651):995-8.
37. Fortanier AC, Venekamp RP, Boonacker CW, Hak E, Schilder AG, Sanders EA, Damoiseaux RA. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing otitis media. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Apr 2;4:CD001480. doi: 10.1002/14651858.CD001480.pub4.
38. Singleton R, Wenger J, Klejka JA, Bulkow LR et al. The 13-valent pneumococcal conjugate vaccine for invasive pneumococcal disease in Alaska native children: results of a clinical trial. *Pediatr Infect Dis J.* 2013 Mar;32(3):257-63.
39. Picazo J, Ruiz-Contreras J, Casado-Flores J, Negreira S, García-de-Miguel MJ, Hernández-Sampelayo T, Otheo E, Méndez C; HERACLES Study Group. Expansion of serotype coverage in the universal pediatric vaccination calendar: short-term effects on age- and serotype-dependent incidence of invasive pneumococcal clinical presentations in Madrid, Spain. *Clin Vaccine Immunol.* 2013 Oct;20(10):1524-30.

**Cuadro 1: Motivos de la exclusión de estudios que resultaron dudosos tras la primera criba de estudios que no cumplían los criterios de inclusión.**

**Estudios post hoc de ensayos clínicos cuyos originales ya están incluidos y analizados en nuestra revisión, sin aportar nuevos resultados sobre los originales.**

- Madhi SA, Kuwanda L, Cutland C, Klugman KP. The impact of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine on the public health burden of pneumonia in HIV-infected and -uninfected children. *Clin Infect Dis*. 2005 May 15;40(10):1511-8.
- Hansen J, Black S, Shinefield H, Cherian T, Benson J, Fireman B, Lewis E, Ray P, Lee J. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than 5 years of age for prevention of pneumonia: updated analysis using World Health Organization standardized interpretation of chest radiographs. *Pediatr Infect Dis J*. 2006 Sep;25(9):779-81.
- Mackenzie GA, Cutts F, Bottomley C, van Hoek AJ, Jeffries D, Ota M, Zaman SM, Greenwood B. Efficacy of different pneumococcal conjugate vaccine schedules against pneumonia, hospitalisation, and mortality: re-analysis of a randomised trial in the Gambia. *Vaccine*. 2014 May 1;32(21):2493-500.
- Straetemans M, Palmu A, Auranen K, Zielhuis GA, Kilpi T. The effect of a pneumococcal conjugate vaccine on the risk of otitis media with effusion at 7 and 24 months of age. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2003 Nov;67(11):1235-42.
- Palmu AA, Verho J, Jokinen J, Karma P, Kilpi TM. The seven-valent pneumococcal conjugate vaccine reduces tympanostomy tube placement in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2004 Aug;23(8):732-8.
- Palmu AA, Jokinen J, Nieminen H, Syrjänen R et al. Vaccine effectiveness of the pneumococcal Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV10) against clinically suspected invasive pneumococcal disease: a cluster-randomised trial. *Lancet Respir Med*. 2014 Sep;2(9):717-27.
- Palmu AA, Kilpi TM, Rinta-Kokko H, Nohynek H, Toropainen M, Nuorti JP, Jokinen J. Pneumococcal Conjugate Vaccine and Clinically Suspected Invasive Pneumococcal Disease. *Pediatrics*. 2015 Jul;136(1):e22-7.

**Ensayos clínicos que miden compras de antibióticos en las farmacias**

- Palmu AA, Jokinen J, Nieminen H, Rinta-Kokko H et al. Effect of pneumococcal Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV10) on outpatient antimicrobial purchases: a double-blind, cluster randomised phase 3-4 trial. *Lancet Infect Dis*. 2014 Mar;14(3):205-12.

**Estudios que parecen ensayos clínicos pero que resultan ser estudios cuasi experimentales.**

- Cohen R, Bingen E, Levy C, Thollot F, Boucherat M, Derckx V, Varon E. Nasopharyngeal flora in children with acute otitis media before and after implementation of 7 valent pneumococcal conjugate vaccine in France. *BMC Infect Dis*. 2012 Mar 7;12:52.
- Gisselsson-Solén M, Melhus A, Hermansson A. Pneumococcal vaccination in children at risk of developing recurrent acute otitis media - a randomized study. *Acta Paediatr*. 2011 Oct;100(10):1354-8.

**Ensayos clínicos que parecen medir resultados en salud pero que miden variables intermedias como las tasas de anticuerpos y/o su funcionalidad mediante su actividad opsonofagocítica *ex vivo*.**

- Dicko A, Odusanya OO, Diallo AI, Santara G et al. Primary vaccination with the 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) in infants in Mali and Nigeria: a randomized controlled trial. *BMC Public Health*. 2011 Nov 23;11:882. doi: 10.1186/1471-2458-11-882.

**Ensayos clínicos que se realizan en niños de 2 a 8 años de edad**

- van Heerbeek N, Straetemans M, Wiertsema SP, Ingels KJ et al. Effect of combined pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccination on recurrent otitis media with effusion. *Pediatrics*. 2006 Mar;117(3):603-8.
- Le TM, Rovers MM, Veenhoven RH, Sanders EA, Schilder AG. Effect of pneumococcal vaccination on otitis media with effusion in children older than 1 year. *Eur J Pediatr*. 2007 Oct;166(10):1049-52.

**Cuadro 2: Definición de caso, exhaustividad en su medición y recogida de su incidencia.**

**1º ENI-CC, NACnem y NACc-CR.** Como a continuación describimos, las tres definiciones son similares a las de los ensayos clínicos incluidos en nuestra revisión. Dado que se trata de eventos graves estimamos que no hay una heterogeneidad clínica en la exhaustividad en su medición y recogida de su incidencia.

**1. Enfermedad neumocócica invasiva (ENI-CC):** Presencia de *Streptococcus pneumoniae* en un fluido u órgano que debe ser estéril, que, tras cultivo en medios selectivos, se ha identificado mediante pruebas bioquímicas, seguido o no de la serotipificación de su polisacárido capsular.

**2. Neumonía adquirida en la comunidad por neumococo (NACneum):** Neumonía clínica con identificación del neumococo al menos por cultivo, con o sin serotipificación posterior.

**3. Neumonía adquirida en la comunidad, clínica y confirmada mediante radiografía (NACc-CR):** Neumonía clínica con confirmación radiológica de consolidación, infiltrado del parénquima o empiema pleural.

**2º OM u OMA.** Hay heterogeneidad en la definición de caso, recurrencia, exhaustividad en su medición y recogida de su incidencia, como a continuación resumimos una a una:

**Eskola 2001 y Kilpi 2003 (28,29):** Se definió Otitis Media Aguda (OMA) como: 1) la presencia de una membrana timpánica visiblemente anormal en términos de color, posición o movilidad, sugiriendo efusión o derrame en el oído medio; y 2) al menos uno de los siguientes signos o síntomas de infección aguda: fiebre, dolor de oídos, irritabilidad, diarrea, vómitos, otorrea no causada por otitis externa, y otros síntomas de infección respiratoria.

Se definió recurrencia de OMA como al menos 3 episodios en medio año o 4 episodios en un año.

Después de la primera dosis se programaron 7 visitas de seguimiento: (en las que estaban incluidas las 3 de administración de la vacuna).

Se pidió a los padres que anotaran cualquier sospecha de reacción adversa relacionada con la vacuna en su hijo, y cualquier reacción adversa en las 72 horas tras la vacunación. Se pidió a los padres que cuando sospechaban síntomas de OMA o infección respiratoria, llevaran a sus hijos a la clínica para verificación, y si se diagnosticaba OMA se les practicaba timpanostomía y aspiración del fluido del oído medio.

**O'Brien 2003 (22,32):** Se consideró OMA (caso) el registro del diagnóstico que hizo el médico en la visita del paciente con los siguientes epígrafes: OM, OMA, OM bilateral, OM crónica, OM con perforación, otorrea, reemplazo del tubo en el tímpano para equilibrar la presión, membrana timpánica perforada, OM serosa y miringitis bullosa.

Se consideró nuevo episodio si habían transcurrido más de 21 días desde el último episodio anterior diagnosticado como caso, en los términos definidos en el párrafo anterior.

**Dagan 2001 (30):** Define OMA como un informe positivo en una entrevista a los padres del niño, "suponemos que" en los 18 encuentros con los niños durante los 1,77 años de seguimiento.

Más de un informe positivo dentro del mismo mes se consideró como un episodio. De ello se colige que todo los informes, pasado más de un mes se consideran nuevos episodios.

**Prymula 2006 (31):**

Captación del caso: No hubo vigilancia activa, y las visitas (no programadas) podían tener lugar en cualquier momento del período de seguimiento cuando los padres, de acuerdo a la práctica clínica local estándar, consultaban a su pediatra local cuando consideraban que su hijo estaba enfermo.

Otitis Media (OM) se definió como cualquier hallazgo anormal con el otoscopio de la membrana timpánica (por ejemplo, enrojecimiento, abultamiento, pérdida del reflejo de luz) o la presencia de efusión del oído medio visto mediante el otoscopio simple o neumático o mediante microscopía junto con al menos 2 de los siguientes signos o síntomas: dolor de oídos, secreción del oído, pérdida de audición, fiebre, letargo, irritabilidad, anorexia, vómitos o diarrea. Estos signos o síntomas tenían que estar presentes un máximo de 14 días.

Se definió recurrencia de OMA como al menos 3 episodios confirmados por el especialista en 6 meses, o 4 episodios en 1 año con independencia de la causa.

**Jansen 2008 (33):** No hubo vigilancia activa, y las visitas (no programadas) podían tener lugar en cualquier momento del período de seguimiento cuando los padres, de acuerdo a la práctica clínica local estándar, consultaban a su pediatra local al considerar que su hijo estaba enfermo. Se pidió a los padres llevar un diario con predefinidos signos y síntomas de infección del tracto respiratorio, además de que se les proporcionó un termómetro para medir y anotar la temperatura del tímpano, considerada como fiebre si  $\geq 38^{\circ}$  C. No hay definición de OMA, y por tanto, tampoco de recurrencia de OMA.

**Veenhoven 2003 y Kempen 2006 (34,35):**

**Definición de OMA:** Según la Guía del Colegio de Médicos Generales holandés, se considera OMA presencia de una membrana timpánica anormal en la otoscopia (rojo, sin brillo o abultamiento) u otorrea, y al menos 1 de estos signos o síntomas de infección aguda: dolor agudo de oído, otorrea de nueva aparición, irritabilidad o fiebre superior a  $38,5^{\circ}$  C rectal o axilar  $38^{\circ}$  C.

Se considera que un episodio es nuevo (recurrencia) si han pasado un mínimo de 7 días libres de síntomas y tratamiento.

**Captación de caso:** Además de 4 visitas cada 7 meses con evaluación del diario, y teléfono cada 3 meses, se instruye a los padres para que acudan a su médico de familia, pediatra u otorrinolaringólogo si consideran síntomas OMA en sus hijos. Este médico, desconocedor de la secuencia de asignación, verifica caso de OMA según la según la mencionada Guía.

<b>Tabla 5: Graduación de la validez de la evidencia mediante el sistema GRADE.</b>							
	7vPnC-CRMtD, 1,6y, Califor, Black 2000 (20,21)	7vPnC-CRMtD, 1,67y, ArizoNavajos, O'Brien 2003 (22,32)	9vPnC-CRMtD, 2,32y, SudÁfr sin VIH, Klugman 2003 (23)	9vPnC, 1,67y, Gambia, Cuts 2005 (24)	11vPnC-ToxoD+T, 1,7y, Filipin, Lucero 2008 (25)	10vPnC-D ntHi, 2,15y, Finland, Palmu 2013 (26)	10vPnC-D ntHi, 2,7y, Sudamér, Tregnaghi 2014 (27)
¿Pregunta clara, precisa, con identificación de la población, intervención, control y resultados que van a medirse?:	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Se efectúa una aleatorización correcta?:	Se informa doble ciego, pero método no descrito	Se aleatorizan clusters	Sí, por bloques de 10	Sí, por bloques de 10, mediante programa SAS central.	Sí, por bloques permutados de 6 casillas (3:3)	78 clusters con bloques [2 vac 4 dosis, 2 vac 3 dosis, 1 plac 4 dosis, 1 plac 3 dosis]	Sí, por bloques, mediante programa SAS central.
¿Asignación oculta para los reclutadores?:	No informan	Sí	No informan	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Factores pronósticos equilibrados en el inicio y la implementación?:	No informan	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Asignación oculta para padres de los niños y médicos que hacen el seguimiento?:	No informan	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Y para los que asignan los eventos, y para los que obtienen los datos de laboratorio?:	No informan	No informan	Sí	No informan	Sí	Sí	Sí
¿Es completo el seguimiento, no deteniéndose antes de lo proyectado?:	Sí (porque lo aconseja el comité de seguridad tras analizar los beneficios)	Sí (porque lo aconseja el comité de seguridad tras analizar los beneficios)	Sí (porque > 15 casos ENI 9 serotipos)	No informan	Sí (edad finalización 24 meses, muerte o final estudio el 31-12-2004)	Se infiere que sí, pues se diseñó para 12 ENI 10 serotipos en el control	Sí (porque > 535 NAC consol o PCR >40 mcg/ml)
¿Se tienen en cuenta los abandonos y/o pérdidas para análisis de sensibilidad?:	No informan	No informan	No informan	115 abandonos totales, sin informar cuánto en cada grupo. Ninguna pérdida.	No informan	No informan	14% total, sin informar cuánto en cada grupo. Hubo rumores sobre mort asoc a vacuna
¿Se hacen los cálculos por "intención de tratar (ITT)", y/o por protocolo (PP)?:	Informan por ITT y PP	Informan por ITT y PP	Informan por ITT y PP	Sólo muestran los datos PP	Informan por ITT y PP	Informan por ITT y PP	Informan por ITT y PP
¿Los resultados son consistentes después de los análisis de sensibilidad?:	No informan análisis de sensibilidad	No informan análisis de sensibilidad	No informan análisis de sensibilidad	No informan análisis de sensibilidad	No informan análisis de sensibilidad	No informan análisis de sensibilidad	Informan que sí
Conflictos de intereses:	No informan	Wyeth participó en diseño, recogida, análisis e informe	2 declaran sí, y resto no informan.	2 declaran sí y resto declaran no	17 empleados de Sanofi formaban parte del Consorcio, y resto no informan	GSK participó en diseño, recogida, análisis e informe	6 declaran sí, 9 empleados de GSK, y 14 declaran no
Financiación:	No informan	Wyeth	Wyeth / OMS (sólo comité seguridad)	4 Instituciones públicas internacionales	Consorcio ARIVAC (instituciones públicas más Sanofi)	GSK Biologicals	GSK Biologicals
Validez de la evidencia para las variables primarias y secundarias proyectadas en cada ECA:	Moderada-Baja	Moderada-Baja	Moderada	Moderada-Baja	Alta-Moderada	Moderada	Alta-Moderada
<b>Validez de la evidencia en las variables analizadas para esta revisión tras evaluación, búsqueda, obtención y confirmación de casos</b>							
Enfermedad Neumocócica invasiva confirmada por cultivo (ENI-CC)	Moderada-Baja	Moderada-Baja	Moderada	Moderada-Baja	Moderada	Moderada	Alta-Moderada
Neumonía (adquirida en la comunidad) clínica con confirmación radiológica (NACC-CR)	Moderada-Baja	-----	Moderada	Moderada-Baja	Alta-Moderada	-----	Alta-Moderada
OM por todas causas con síntomas confirmada al menos con el otoscopio	Baja	Baja	-----	-----	-----	-----	Moderada
Mortalidad por ENI o NAC	Moderada-Baja	Moderada-Baja	Moderada	-----	Moderada	Moderada	Alta-Moderada
Mortalidad por cualquier causa	Moderada-Baja	Moderada-Baja	Moderada	Moderada-Baja	Alta-Moderada	Moderada	Alta-Moderada

<b>Tabla 5 (cont): Graduación de la validez de la evidencia mediante el sistema GRADE.</b>							
	7vPnC-CRMtD, 1,4y, Finland, Eskola 2001 (28)	7vPnC-CmeMnb 1,4y, Finland, Kilpi 2003 (29)	9vPnC-CRMtD, 1,77y, Israel, Dagan 2001 (30)	11vPnC-D ntHi, 1,8y, CheqEsl, Prymula 2006 (31)	7vPnC-CRMtD, 1y, Hol, Jansen 2008 (33)	7vPnC-CRMtD+23vPS, 1,5y, Hol, Veenhoven 2003 (34)	7vPnC-CRMtD+23vPS, 1,5y, Bélg, Kempen 2006 (35)
¿Pregunta clara, precisa, con identificación de la población, intervención, control y resultados que van a medirse?:	Sí, condicionado a definición y la <b>captación de los casos</b>	Sí, condicionado a definición y la <b>captación de los casos</b>	Sí, condicionado a definición y la <b>captación de los casos</b>	Sí, condicionado a definición y la <b>captación de los casos</b>	Sí, condicionado a definición y la <b>captación de los casos</b>	Sí, condicionado a definición y la <b>captación de los casos</b>	Sí, condicionado a definición y la <b>captación de los casos</b>
¿Se efectúa una aleatorización correcta?:	Sí, en bloques de 12, con igual proporción por grupo	Sí, en bloques de 12, con igual proporción por grupo	Sí, en bloques de 6, estratificado por grupos edad y centro asistencial	Sí, mediante un ordenador, informando por internet del código de tratamiento	Sí, por bloques 1:1	Sí, estratificado por 4 grupos edad y por 2 grupos de nº de OM previos	Sí, estratificado por 4 grupos edad y por 2 grupos de nº de OM previos
¿Asignación oculta para los reclutadores?:	Sí	Sí	Sí (dos enfermeras)	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Factores pronósticos equilibrados en el inicio y la implementación?:	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Asignación oculta para padres de los niños y médicos que hacen el seguimiento?:	Vacunadores que las inyectaban para	Vacunadores que las inyectaban para	Dos enfermeras las inyectaban para que no	Dice doble ciego, <b>pero sin garantizar que sean</b>	Una enfermera inyectaba para	Una enfermera inyectaba para	Una enfermera inyectaba para
¿Y para los que asignan los eventos, y para los que obtienen los datos de laboratorio?:	Sí	Sí	Sí	<b>No informan y no puede intuirse</b>	Sí	Sí	Sí
¿Es completo el seguimiento, no deteniéndose antes de lo proyectado?:	Sí, como estaba predefinido	Sí, como estaba predefinido	Se infiere que sí, porque se diseñó para seguimiento de 2 años tras la 1ª dosis, aunque	Sí, como estaba predefinido	Sí, como estaba predefinido	Sí, como estaba predefinido	Sí, como estaba predefinido
¿Se tienen en cuenta los abandonos y/o pérdidas para análisis de sensibilidad?:	No completaron la vacunación el 5,4% vs 4,5%, p= 0,36.	No completaron la vacunación el 3,6% vs 4,5%, p= 0,37.	<b>No informan</b>	Sí, hubo 19 vs 12, p= 0,21	En pacientes-día se perdieron para el análisis el 14% vs 20%	Sí, hubo 0 vs 1	Hubo 3 vs 3
¿Se hacen los cálculos por "intención de tratar (ITT)", y/o por protocolo (PP)?:	Informan por ITT y PP	Informan por ITT y PP	Informan por ITT y PP	Informan por ITT y PP	Informan por ITT y PP	Informan por ITT y PP	Informan por ITT y PP
¿Los resultados son consistentes después de los análisis de sensibilidad?:	Informan que por PP y por ITT los resultados son similares	Informan que por PP y por ITT los resultados son similares	<b>No informan análisis de sensibilidad</b>	Los abandonos no afectan a los resultados	No lo informan, limitándose a analizar y expresar los resultados	Los abandonos no afectan a los resultados	Los abandonos no afectan a los resultados
Conflictos de intereses:	<b>Eskola y Kilpi han sido asesores de Wyeth</b>	<b>Eskola y Kilpi han sido asesores de Wyeth</b>	<b>Wyeth participó en diseño, recogida. No participó en el análisis.</b>	<b>GSK participó en diseño, recogida, análisis e informe</b>	Declaran no tenerlos	Declaran no tenerlos	Declaran no tenerlos
Financiación:	<b>Wyeth, Merck, Pasteur</b>	<b>Wyeth, Merck, Pasteur</b>	<b>Wyeth</b>	<b>GSK Biologicals</b>	Organización Investigación Salud y Desarrollo ZONMW	1 Instituto para la investigación en salud y 1 aseguradora	1 Instituto para la investigación en salud y 1 aseguradora
Validez de la evidencia para las variables primarias y secundarias proyectadas en cada ECA:	Alta-Moderada	Alta-Moderada	Moderada-Baja	Moderada	Moderada-Baja	Alta-Moderada	Alta-Moderada
<b>Validez de la evidencia en las variables analizadas para esta revisión tras evaluar definición, búsqueda, obtención y confirmación de casos</b>							
Enfermedad Neumocócica invasiva confirmada por cultivo (ENI-CC)	-----	Alta-Moderada	-----	-----	-----	-----	-----
Neumonía (adquirida en la comunidad) clínica con confirmación radiológica (NAC-CR)	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
OM por todas causas con síntomas confirmada al menos con el otoscopio	Moderada	Moderada	Baja	Moderada-Baja (por la captación de los casos)	Baja	Alta-Moderada	Alta-Moderada
Mortalidad por ENI o NAC	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
Mortalidad por cualquier causa	Alta-Moderada	Alta-Moderada	-----	Moderada	-----	-----	-----

Tabla 6: Esquema PICO de la revisión sistemática de ensayos clínicos con vacunas neumocócicas conjugadas, para niños menores de 2 años [actualizado a 31-may-2016]

Ensayo clínico	7vPnC-CRMtD, 1,6y, Califor, Black 2000 (20,21)	7vPnC-CRMtD, 1,67y, ArizoNavajos, O'Brien 2003 (22,32)	9vPnC-CRMtD, 2,32y, SudÁfr sin VIH, Klugman 2003 (23)	9vPnC, 1,67y, Gambia, Cuts 2005 (24)	11vPnC-ToxoD+T, 1,7y, Filipin, Lucero 2008 (25)	10vPnC-D ntHi, 2,15y, Finland, Palmu 2013 (26)	10vPnC-D ntHi, 2,7y, Sudamér, Tregnaghi 2014 (27)
<b>Población</b>	37868 (18927 / 18941) niños menores de 2 años, California (Kaiser Permanent), con vacunación DTPa, Hib, TVI, HepB, varicela	5792 (2974 / 2818) niños menores de 2 años, Nación Navajo y Tribu Apache de las Montañas Blancas, Arizona, con vacunación DTPa, Hib, Polio T inact u oral, Triple vírica, Varicela, HepB	37252 (18633 / 18626) niños menores de 2 años, Soweto (a 24 km de Johannesburgo), Sudáfrica, con vacunación DTPc, Hib, HapB, Polio oral	16302 (8199 / 8151) niños menores de 2 años, Región Río Superior y Río Central, Gambia, con vacunación, DTP, Hib, HepB, Polio oral	12031 (6013 / 6018) niños menores de 2 años, Bohol (Filipinas), con vacunación DTPc, Hib, HepB, Sarampión, Polio oral, BCG	45974 (30741 / 15233) niños menores de 2 años, Finlandia, con vacunación DTPa, Hib, Polio T Inact, BCG, Rotavirus, Triple vírica, Gripe	23597 (11798 / 11799) niños menores de 2 años, Argentina, Panamá y Colombia, con vacunación DTPa, Hib, Polio T Inact, HepB
<b>Grupo de intervención</b>	Vac 7vPnC-CRMtD, 4 dosis: en los meses 2, 4, 6 y 12-15	Vac 7vPnC-CRMtD, 4 dosis: en mes 2, 4, 6 y refuerzo 12 a 15 meses.	Vac 9vPnC-CRMtD, 3 dosis separadas > 21 días entre los 40 y 270 días de edad.	Vac 9vPnC-CRMtD, 3 dosis separadas > 25 días entre los 40 y 364 días de edad.	Vac 11vPnC-tDT, 3 dosis: a las 6, 10 y 14 semanas de edad.	Vac 10vPnC-DntHi. Si < 7 meses, 4 dosis (tres cada 4 semanas + refuerzo). Si 7-11 meses, 3 dosis (dos cada 8 semanas + refuerzo). Si 12-18 meses, 2 dosis (separadas 6 meses).	Vac 10vPnC-DntHi, 4 dosis: en los meses 2, 4, 6 y 15-18.
<b>Grupo de control</b>	Vac MnCC-CRMtD, 4 dosis: en los meses 2, 4, 6 y 12-15	Vac MnCC-CRMtD, misma pauta que intervención.	Placebo, misma pauta que intervención.	Placebo, misma pauta que intervención.	Placebo, misma pauta que intervención.	Vac Hepatitis B para niños < 7 meses y de 7-11 meses. Vacuna Hepatitis A, si niños 12-18 meses. Los calendarios y pautas similares a los grupos de intervención respectivos.	Vac Hepatitis B, 3 dosis: en los meses 2, 4 y 6. Y Vac Hepatitis A, 1 dosis en 15-18 meses.
<b>Años de seguimiento</b>	1,54	1,67	2,32	1,67	1,7	2,08	2,7
<b>Casos ENI confirmados por cultivo (ENI-CC)</b>	6/18927 (0,03%) vs 55/18941 (0,3%)	9/2974 (0,30%) vs 18/2818 (0,64%)	11/18633 (0,06%) vs 19/18626 (0,1%)	Sólo se informa por protocolo: 30/8189 (0,36%) vs 59/8151 (0,72%)	3/6013 (0,05%) vs 3/6018 (0,05%)	2/30741 (0,0065%) vs 21/15233 (0,1379%)	7/11875 (0,06%) vs 21/11863 (0,17%)
<b>Casos NAC clínica confirmación radiológica (NAC-CR)</b>	251/18926 (1,33%) vs 306/18942 (1,62%)		169/18633 (0,91%) vs 212/18626 (1,14%)	Sólo se informa por protocolo: 42/8189 (0,51%) vs 64/8151 (0,78%)	119/6013 (1,98%) vs 141/6018 (2,34%)		251/11798 (2,12%) vs 319/11799 (2,70%)
<b>OM, según cada particular definición de nuevo caso, exhaustividad de su medición y recogida de sus incidencias, así como si se contabiliza sólo primer evento o TODOS (primero más recurrencias)</b>	Contabilizando TODOS los eventos de OMA por paciente-año, se registraron 1,69 vs 1,81; RR 0,93 (0,91-0,95).	Contabilizando TODOS los eventos de OMA por paciente-año, se registraron 1,44 vs 1,37; RR 1,05 (0,75-1,12).					Contabilizando PRIMEROS eventos de OMA por paciente-año, se registraron 0,026 vs 0,032
<b>OM por neumococos confirmada por cultivo y/o serotipo, y/o PCR</b>	OMA 7 serotipos por cultivo tras rotura espontánea tímpano: 6/18927 (0,03%) vs 17/18941 (0,09%), p=0,022						
<b>Mortalidad por ENI</b>	0 vs 0	1 vs 0	0 vs 0		0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0
<b>Mortalidad por NAC</b>	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0		7 vs 9	0 vs 0	0 vs 0
<b>Mortalidad por cualquier causa</b>	4 vs 8	15 vs 7	36 vs 36	Sólo se informa por protocolo: 330/8189 (4,0%) vs 389/8151 (4,7%)	30 vs 34	8 vs 4. Se estimó que ninguna estaba relacionada con la intervención ni control	19 vs 26. Los investigadores estimaron que ninguna estaba relacionada con la intervención ni control
<b>Efectos adversos</b>	No informa EA graves. Sólo informa similares % de niños en 7vPnC y MnCC con enrojecimiento, inflamación e induración en el lugar del pinchazo. Más % de niños en 7vPnC con fiebre ≥ 38º, y similares con >39º.	Urticaria, rash, fiebre con y sin convulsiones, llanto inconsolable y reacción hipotónica: 10/2974 (0,33%) vs 5/2818 (0,17%); p=0,235.	Neumonía vírica: a) en los 8 días tras vacunación: 0,16% vs 0,08%, p=0,03; b) en los 31 días: 0,45% vs 0,38%, p=0,33 [Cuando añado un subgrupo de infectados por VIH: Convulsiones: 0,22% vs 0,2%, p=0,66. Respiración asistida y asma tratada con broncodilatadores: 0,3% vs 0,17%, p=0,01. Asma: 0,33% vs 0,13%, p=0,01].	Efectos adversos graves en los 7 días tras vacuna: a) admisiones no fatales: 98/8189 (1,2%) vs 116/8151 (1,4%), p=0,192; y b) muertes: 12/8189 (0,14%) vs 15/8151 (0,18%), p=0,51. Sólo un caso se relacionó con la vacuna en el grupo de intervención.	Sin informar los números absolutos, los efectos adversos graves en los 7 y 28 días tras 1ª dosis vacuna, fueron más con la vacuna (RR 2,39; p=0,02). Sin informar el nº absoluto, los efectos adversos graves no debidos a neumonía (que incluyen gastroenteritis y convulsiones febriles) fueron más con la vacuna (RR 1,85; p=0,02).	Según los informes de FV, hubo 18 sospechas de eventos adversos graves asociados a la vacuna, de los que 9 fueron asociados definitivamente con la vacuna. Convulsiones febriles: 2 vs 3, Reacción local con irritabilidad: 1 vs 0, Enfermedad de Kawasaki: 2 vs 0, Diarrea: 2 vs 0, Tonsilitis: 1 vs 0, Parotiditis 1 vs 0, Eczema con fiebre 1 vs 0, Síndrome hipotónico hiporreactivo: 0 vs 1, Cistitis 0 vs 1, Infección inespecífica: 0 vs 1.	Efectos adversos "seriosos = graves + severos" (muerte, amenaza de la vida, discapacidad, hospitalización o su prolongación en las 24 de identificación): 21,4% vs 22,6%; p=0,036. Sólo se relacionó con la vacuna un evento amenazante de la vida en el grupo control.

Abreviaturas: **7 a 11vPnC**: vacuna Pneumocócica de 7 a 11 polisacáridos conjugados con una proteína o lipoproteína; **CRM-tD**: proteína CRM197 del toxoide diftérico; **DntHi**: proteína D del Haemophilus influenzae no tipificable; **tD**: toxoide diftérico; **tT**: toxoide tetánico; **tDT**: toxoide diftérico y toxoide tetánico; **MnCC**: vacuna Meningococo C conjugada con una proteína.

Tabla 6 (cont): Esquema PICO de la revisión sistemática de ensayos clínicos con vacunas neumocócicas conjugadas, para niños menores de 2 años [actualizado a 31-may-2016]							
Ensayo clínico	7vPnC-CRMtD, 1,4y, Finland, Eskola 2001 (28)	7vPnC-CmeMnb 1,4y, Finland, Kilpi 2003 (29)	9vPnC-CRMtD, 1,77y, Israel, Dagan 2001 (30)	11vPnC-D nntHi, 1,8y CheqEsl, Prymula 2006 (31)	7vPnC-CRMtD, 1y, Hol, Jansen 2008 (33)	7vPnC-CRMtD+23vPS, 1,5y, Hol, Veenhoven 2003 (34)	7vPnC-CRMtD+23vPS, 1,5y, Bélg, Kempen 2006 (35)
Población	1662 (831 / 831) niños menores de 2 años, Finlandia, con vacunación DTTPc, Hib, Polio T inact, Triple vírica	1666 (831 / 835) niños menores de 2 años, Finlandia, con vacunación DTTPc, Hib, Polio T inact	261 (130 vs 131) toddlers de 1 a 3 años, Israel. No informan de la vacunación de base administrada a todos los niños.	4968 (2489 / 2479) niños menores de 2 años, Chequia y Eslovaquia, con vacunación DTTPa, Hib, HepB, Polio T inact	384 (197 / 187) niños de 1,5 a 6 años, Holanda, sin informar de la vacunación de base. A ambos brazos se les trata con vacuna antigripal.	383 (190 / 193) toddlers de 1 a 7 años, Holanda.	75 (38 / 36) toddlers de 1 a 7 años, Holanda. No se informa de la vacunación de base.
Grupo de intervención	Vac 7vPnC-CRMtD, 4 dosis: en mes 2, 4, 6 y refuerzo 11 a 14 meses.	Vac 7vPnC-CmeMnb, 4 dosis: en mes 2, 4, 6 y 12.	Vac 9vPnC-CRMtD, 2 dosis (separadas 2-3 meses) para niños de 12-17 meses de edad; y 1 dosis para niños de 18 a 35 meses.	Vac 11vPnC-DntHi, 4 dosis: a los 3, 4, 5 y 12-15 meses de edad.	Vac 7vPnC-CRMtD, 2 dosis (separadas 1-2 meses) y 1 dosis 12 meses después.	Vac 7vPnC-CRMtD, 2 dosis (separadas 1 mes) para niños de 1-2 años, y 1 dosis para niños de 2-7 años. En ambos grupos se sigue de 1 dosis de 23vPS seis meses después.	Vac 7vPnC-CRMtD, 2 dosis (separadas 1 mes) para niños de 1-2 años, y 1 dosis para niños de 2-7 años. En ambos grupos se sigue de 1 dosis de 23vPS seis meses después.
Grupo de control	Vacuna Hepatitis B, misma pauta que intervención.	Vacuna Hepatitis B, misma pauta que intervención.	Vac MnCC-CRMtD, misma pauta que intervención.	Vacuna Hepatitis A, misma pauta que intervención.	Placebo, misma pauta que intervención.	Vac Hep B, misma pauta que intervención para niños de 1-2 años. Y Vac Hep A, misma pauta que intervención para niños de 2 a 7 años.	Vac Hep B, misma pauta que intervención para niños de 1-2 años. Y Vac Hep A, misma pauta que intervención para niños de 2 a 7 años.
Años de seguimiento	1,4	2,4	1,77	1,8	1	1,5	1,5
Casos ENI confirmados por cultivo (ENI-CC)		1 vs 3					
Casos NAC clínica confirmación radiológica (NAC-CR)							
OM, según cada particular definición de nuevo caso, exhaustividad de su medición y recogida de sus incidencias, así como si se contabiliza sólo primer evento o TODOS (primero más recurrencias)	Contabilizando TODOS los eventos de OMA por paciente-año se registraron 1,16 vs 1,24, diferencia no estadísticamente significativa.	Contabilizando TODOS los eventos de OMA por paciente-año se registraron 1,23 vs 1,24, diferencia no estadísticamente significativa	Contabilizando TODOS los eventos de OMA por paciente-año se informaron 0,90 vs 1,16 en el subgrupo < 3 años; 0,52 vs 0,59 en el subgrupo ≥ 3 años; y 0,66 vs 0,79 en todos los participantes.	Contabilizando TODOS los eventos de OMA por paciente-año se informaron 0,07 vs 0,11; p<0,001. No hubo programa de visitas seguimiento pautadas. Se pide a padres acudir al médico si consideran síntomas OMA, y el médico filtra y envía las sospechas a especialistas	En los 97 días de la temporada de invierno hubo 9/197 (4,71%) vs 7/187 (3,97%), p=0,69. En los restantes 268 días hubo 26/197 (12,94%) vs 15/187 (8,18%); p=0,10.	Contabilizando TODOS los eventos de OMA se registraron: a) 1,1 vs 0,83 por paciente año en 1,5 años, desde el mes después a la última dosis de vacuna, RR 1,25 (0,99-1,57); y b) 1,23 vs 1,08 por paciente-año en 2,1 años, desde la primera dosis de vacuna, RR 1,1 (0,92-1,33)	Contabilizando TODOS los eventos de OMA se registraron 0,78 vs 0,67 por paciente año en 1,5 años, desde el mes después a la última dosis de vacuna, RR 1,16 (0,69-1,96).
OM por neumococos confirmada por cultivo y/o serotipo, y/o PCR	Suponiendo que son PRIMEROS eventos, se contabilizaron: a) mediante cultivo: 0,23 vs 0,36 por paciente-año, NNT 8 (6 a 13) en 1,4	Suponiendo que son PRIMEROS eventos, se contabilizaron mediante cultivo: 0,27 vs 0,36 por paciente-año, NNT 8 (5 a 18) en 1,4 años.		Suponiendo que son PRIMEROS eventos, se contabilizaron mediante cultivo: 0,021 vs 0,042 por paciente-año, NNT 25 (19 a 38) en 1,8 años.		Tomando los PRIMEROS eventos, se contabilizaron mediante cultivo: 0,05 vs 0,06 por paciente-año, NNT 33 (12 a -36) en 1,8 años.	
Mortalidad por ENI							
Mortalidad por NAC							
Mortalidad por cualquier causa	1 (no relacionada con lavacuna) vs 0	1 (no relacionada con lavacuna) vs 0		1 vs 3, pero ninguna atribuida a los tratamientos	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0
Efectos adversos	Efectos adversos "serious": En todo el seguimiento hubo 10. Se imputaron a las vacunas 6 vs 1, consistentes en urticaria, rash, llanto excesivo y granulocitopenia transitoria.	Más reacciones locales y llanto con 7vPnC que con HepB. Similar número de niños (entre el 0,4 y 1,6%) con fiebre >39°C. Infecciones que necesitaron hospitalización: 6/835 (0,72%) vs 13/831 (1,56%), p=0.10	Efectos adversos locales de sensibilidad al dolor, eritema e induración similares o ligeramente superiores con 9vPnC que con MnCC. Efectos adversos sistémicos: Irritabilidad 24,4% vs 22%; Fiebre ≥ 38°C tras la 1ª dosis 14,5% vs 8,4%, y tras la segunda dosis 43,8% vs 25%.	Efectos adversos "serious": En todo el seguimiento hubo 491 (19,7%) vs 508 (20,5%). Catorce se imputaron a la vacuna neumocócica.	Sólo informa que no hubo efectos adversos graves.	Sólo informa que no hubo eventos adversos serious (graves o severos).	Sólo informa que hubo 0 vs 1 efecto adverso local.
Abreviaturas: <b>7 a 11vPnC</b> : vacuna Pneumocócica de 7 a 11 polisacáridos conjugados con una proteína o lipoproteína; <b>CRM-tD</b> : proteína CRM197 del toxoide diftérico; <b>DntHi</b> : proteína D del Haemophilus influenzae no tipificable; <b>td</b> : toxoide diftérico; <b>tt</b> : toxoide tetánico; <b>tDt</b> : toxoide diftérico y toxoide tetánico; <b>MnCC</b> : vacuna Meningococo C conjugada con una proteína.							



<b>Tabla 7: Masa de polisacárido u oligosacárido capsular de los serotipos de neumococo, y proteínas o lipoproteínas con las que se conjugan.</b>							
	<b>7vPnC-CRMtD, Black, O'Brien, Eskola, Veenhoven, Kempen, Jansen</b>	<b>9vPnC-CRMtD, Klugman, Cutts, Dagan</b>	<b>10vPnC-DntHi, Palmu, Tregnaghi</b>	<b>11vPnC-DntHi, Prymula</b>	<b>11vPnC-tDT, Lucero</b>	<b>7vPnC-CmeMnb, Kilpi</b>	<b>13vPnC-CRMtD</b>
<b>Serotipos</b>							
<b>1</b>		2 mcg - CRMtD	1 mcg - DntHI	1 mcg - DntHI	1 mcg - tT		2,2 mcg - CRMtD
<b>3</b>				1 mcg - DntHI	3 mcg - tD		2,2 mcg - CRMtD
<b>4</b>	2 mcg - CRMtD	2 mcg - CRMtD	3 mcg - DntHI	1 mcg - DntHI	1 mcg - tT	1 - CmeMnb	2,2 mcg - CRMtD
<b>5</b>		2 mcg - CRMtD	1 mcg - DntHI	1 mcg - DntHI	1 mcg - tT		2,2 mcg - CRMtD
<b>6A</b>							2,2 mcg - CRMtD
<b>6B</b>	4 mcg - CRMtD	4 mcg - CRMtD	1 mcg - DntHI	1 mcg - DntHI	10 mcg - tD	5 - CmeMnb	4,4 mcg - CRMtD
<b>7F</b>			1 mcg - DntHI	1 mcg - DntHI	1 mcg - tT		2,2 mcg - CRMtD
<b>9V</b>	2 mcg - CRMtD	2 mcg - CRMtD	1 mcg - DntHI	1 mcg - DntHI	1 mcg - tT	1,5 - CmeMnb	2,2 mcg - CRMtD
<b>14</b>	2 mcg - CRMtD	2 mcg - CRMtD	1 mcg - DntHI	1 mcg - DntHI	3 mcg - tD	1 - CmeMnb	2,2 mcg - CRMtD
<b>18C</b>	2 mcg - CRMtD	2 mcg - CRMtD	3 mcg - tT	1 mcg - DntHI	3 mcg - tD	2 - CmeMnb	2,2 mcg - CRMtD
<b>19A</b>							2,2 mcg - CRMtD
<b>19F</b>	2 mcg - CRMtD	2 mcg - CRMtD	3 mcg - tD	1 mcg - DntHI	1 mcg - tT	2 - CmeMnb	2,2 mcg - CRMtD
<b>23F</b>	2 mcg - CRMtD	2 mcg - CRMtD	1 mcg - DntHI	1 mcg - DntHI	1 mcg - tT	3 - CmeMnb	2,2 mcg - CRMtD
<b>Adyuvante</b>	adsorbido en 0,5 mg fosfato de aluminio	adsorbido en 0,5 mg fosfato de aluminio	adsorbido en 0,5 mg fosfato de aluminio	???	No	???	adsorbido en 0,56 mg fosfato de aluminio
<b>Fabricante / Marca comercial</b>	Wyeth / Prevenar 7	Wyeth / Prevenar 9	GSK / Synflorix	GSK	Pasteur	???	Wyeth / Prevenar 13
<b>Abreviaturas: 7 a 13vPnC:</b> vacuna Pneumocócica de 7 a 13 polisacáridos conjugados con una proteína o lipoproteína; <b>CRM-tD:</b> proteína CRM197 del toxoide diftérico; <b>DntHi:</b> proteína D del Haemophilus influenzae no tipificable, <b>tD:</b> toxoide diftérico; <b>tT:</b> toxoide tetánico; <b>tDT:</b> toxoide diftérico y toxoide tetánico; CmeMnb: proteína compleja de la membrana externa de Neisseria meningitidis serogrupo b.							

## VARIABLES DE RESULTADOS EN SALUD

Puntuación ordinal de importancia o aversión al riesgo	Estudios individuales	Diseño	Heterogeneidad	Años de seguimiento (media o mediana)	Nº Eventos / total pacientes; Grupo 7-11vPnC	% Eventos/año, Grupo 7-11vPnC	Nº Eventos / total pacientes; Grupo No vacuna	% Eventos/año, Grupo No vacuna	Peso de los estudios (modelo efectos aleatorios)	Cálculo por incidencias acumuladas			Calidad de la evidencia
										RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	
8	10vPnC-D nHi, 2,15y, Finland, Palmu 2013 (26)	ECA		2,15	2 / 30741	0,00%	21 / 15233	0,06%	9,0%	0,05 (0,01-0,2)	0,13% (0,06% a 0,18%)	761 (549 a 1713)	Moderada
	10vPnC-D nHi, 2,7y, Sudamérica, Tregnaghi 2014 (27)	ECA		2,7	7 / 11798	0,02%	21 / 11799	0,07%	14,3%	0,33 (0,14-0,78)	0,12% (0,02% a 0,21%)	843 (484 a 5043)	Alta-Moderada
	11vPnC-ToxoD+T, 1,7y, Filipin, Lucero 2008 (25)	ECA		1,7	3 / 6013	0,03%	3 / 6018	0,03%	8,0%	1 (0,2-4,96)	0% (-0,1% a 0,1%)	-2412416 (979 a -979)	Moderada
	7vPnC-CRMtD, 1,67y, ArizoNavajos, O'Brien 2003 (20,21)	ECA		1,67	9 / 2974	0,18%	18 / 2818	0,38%	14,9%	0,47 (0,21-1,05)	0,34% (-0,06% a 0,69%)	298 (144 a -1682)	Moderada-Baja
	7vPnC-CRMtD, 1,6y, Califor, Black 2000 (20,21)	ECA		1,6	6 / 18927	0,02%	55 / 18941	0,18%	14,5%	0,11 (0,05-0,25)	0,26% (0,17% a 0,34%)	387 (298 a 589)	Moderada-Baja
	7vPnC-CmeMnb 1,4y, Finland, Kilpi 2003 (29)	ECA		1,4	1 / 835	0,09%	3 / 831	0,26%	5,0%	0,33 (0,03-3,18)	0,24% (-0,46% a 0,85%)	415 (118 a -217)	Alta-Moderada
	9vPnC, 1,67y, Gambia, Cuts 2005 (24)	ECA		1,67	30 / 8189	0,22%	59 / 8151	0,43%	18,7%	0,51 (0,33-0,78)	0,36% (0,12% a 0,58%)	280 (172 a 821)	Moderada-Baja
	9vPnC-CRMtD, 2,32y, SudÁfr sin VIH, Klugman 2003 (23)	ECA		2,32	11 / 18633	0,03%	19 / 18626	0,04%	15,5%	0,58 (0,28-1,22)	0,04% (-0,02% a 0,1%)	2327 (977 a -5013)	Moderada
<b>Total estudios:</b>	<b>8</b>		<b>I<sup>2</sup> = 68%</b>	<b>2,05</b>	<b>69 / 98110</b>	<b>0,03%</b>	<b>199 / 82417</b>	<b>0,12%</b>	<b>100,0%</b>	<b>0,32 (0,18-0,57)</b>			
	<b>ENI, si aplicamos el Modelo de efectos aleatorios</b>							% Eventos, Grupo 7-11vPnC	% Eventos, Grupo No vacuna	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	
<b>METAANÁLISIS</b>	Aplicando al <b>0,12%</b> eventos / año estimado en el control							0,04%	0,12%	<b>0,32 (0,18-0,57)</b>	0,08% (0,05% a 0,1%)	1240 (1029 a 1961)	<b>por año</b>
	Aplicando al 0,12% x 2,05 años = <b>0,24%</b> eventos / año en 2,05 años de media estimada en el control							0,08%	0,24%	<b>0,32 (0,18-0,57)</b>	0,16% (0,1% a 0,2%)	606 (503 a 959)	<b>en 2,05 años</b>
<b>ESPAÑA</b>	Aplicando al <b>0,011%</b> eventos / año estimado en <b>niños menores de 5 años</b> en España (Informe anual del Sistema de Información Microbiológica, 2013. Centro Nacional de Epidemiología)							0,004%	0,011%	<b>0,32 (0,18-0,57)</b>	0,01% (0% a 0,01%)	12817 (10629 a 20269)	<b>por año</b>

Tabla 9: NACc-CR: Neumonía adquirida en la comunidad, clínica y confirmada con radiografía, en niños que se vacunan antes de los 2 años de edad con vacuna 7-11vPnC frente a un Control.													
Puntuación ordinal de importancia o aversión al riesgo	Estudios individuales	Diseño	Heterogeneidad	Años de seguimiento (media o mediana)	Nº Eventos / total pacientes; Grupo 7-11vPnC	% Eventos/año, Grupo 7-11vPnC	Nº Eventos / total pacientes; Grupo No vacuna	% Eventos/año, Grupo No vacuna	Peso de los estudios (modelo efectos aleatorios)	Cálculo por incidencias acumuladas			Calidad de la evidencia
										RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	
7 a 8	10vPnC-D nHi, 2,7y, Sudamér, Tregnaghi 2014 (27)	ECA		2,7	251 / 11798	0,79%	319 / 11799	1,00%	30.6%	0,79 (0,67-0,93)	0,58% (0,18% a 0,97%)	174 (103 a 549)	Alta-Moderada
	11vPnC-ToxoD+T, 1,7y, Filipin, Lucero 2008 (25)	ECA		1,7	119 / 6013	1,16%	141 / 6018	1,38%	14.0%	0,84 (0,66-1,08)	0,36% (-0,16% a 0,89%)	275 (113 a -622)	Alta-Moderada
	7vPnC-CRMtD, 1,6y, Califor, Black 2000 (20,21)	ECA		1,6	251 / 18926	0,83%	306 / 18942	1,01%	29.8%	0,82 (0,7-0,97)	0,29% (0,05% a 0,53%)	346 (188 a 2204)	Moderada-Baja
	9vPnC, 1,67y, Gambia, Cuts 2005 (24)	ECA		1,67	42 / 8189	0,31%	64 / 8151	0,47%	5.4%	0,65 (0,44-0,96)	0,27% (0,02% a 0,52%)	367 (193 a 5434)	Moderada-Baja
	9vPnC-CRMtD, 2,32y, SudÁfr sin VIH, Klugman 2003 (23)	ECA		2,32	169 / 18633	0,39%	212 / 18626	0,49%	20.2%	0,8 (0,65-0,97)	0,23% (0,03% a 0,44%)	433 (230 a 3973)	Moderada
<b>Total estudios:</b>	<b>5</b>		<b>I<sup>2</sup> = 0%</b>	<b>2,03</b>	<b>832 / 63559</b>	<b>0,64%</b>	<b>1042 / 63536</b>	<b>0,806%</b>	<b>100,0%</b>	<b>0,80 (0,73-0,87)</b>			
<b>ENI, si aplicamos el Modelo de efectos aleatorios</b>								<b>% Eventos, Grupo 7-11vPnC</b>	<b>% Eventos, Grupo No vacuna</b>	<b>RR (IC 95%)</b>	<b>RAR (IC 95%)</b>	<b>NNT (IC 95%)</b>	
<b>METAANÁLISIS</b>	Aplicando al <b>0,806%</b> eventos /año estimado en el control							0,65%	0,81%	<b>0,80 (0,73-0,87)</b>	0,16% (0,1% a 0,22%)	620 (459 a 954)	<b>por año</b>
	Aplicando al <b>0,806%</b> x <b>2,03</b> años = <b>1,64%</b> eventos / año en <b>2,03</b> años de media estimada en el control							1,31%	1,64%	<b>0,80 (0,73-0,87)</b>	0,33% (0,21% a 0,44%)	305 (226 a 469)	<b>en 2,03 años</b>
<b>ESPAÑA</b>	Aplicando al <b>0,43%</b> hospitalizaciones por NAC todas las causas / año estimado en niños menores de 5 años en España, en el período 1999-2013.							0,35%	0,43%	<b>0,8 (0,73-0,87)</b>	0,09% (0,06% a 0,12%)	1157 (857 a 1781)	<b>por año</b>

<b>Tabla 10: "Mortalidad por ENI o NAC por todas las causas", en niños que se vacunan antes de los 2 años de edad con vacuna 7-11vPnC frente a un Control.</b>													
Puntuación ordinal de importancia o aversión al riesgo	Estudios individuales	Diseño	Heterogeneidad	Años de seguimiento (media o mediana)	Nº Eventos / total pacientes; Grupo 7-10vPnC	% Eventos/año, Grupo 7-10vPnC	Nº Eventos / total pacientes; Grupo No vacuna	% Eventos/año, Grupo No vacuna	Peso de los estudios (modelo efectos aleatorios)	Cálculo por incidencias acumuladas			Calidad de la evidencia
										RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	
9	10vPnC-D ntHi, 2,15y, Finland, Palmu 2013 (26)	ECA		2,15	0 / 30741	0,00%	0 / 15233	0,00%		No estimable	No estimable	No estimable	Moderada
	10vPnC-D ntHi, 2,7y, Sudamér, Tregnaghi 2014 (27)	ECA		2,7	0 / 11798	0,00%	0 / 11799	0,00%		No estimable	No estimable	No estimable	Alta-Moderada
	11vPnC-ToxoD+T, 1,7y, Filipin, Lucero 2008 (25)	ECA		1,7	7 / 6013	0,07%	9 / 6018	0,09%	91,3%	0,78 (0,29-2,09)	0,03% (-0,11% a 0,18%)	3018 (569 a -876)	Moderada
	7vPnC-CRMtD, 1,67y, ArizoNavajos, O'Brien 2003 (22,32)	ECA		1,67	1 / 2974	0,02%	0 / 2818	0,00%	8,7%	-----	-0,04% (-0,18% a 0,13%)	-2794 (764 a -571)	Moderada-Baja
	7vPnC-CRMtD, 1,6y, Califor, Black 2000 (20,21)	ECA		1,6	0 / 18927	0,00%	0 / 18941	0,00%		No estimable	No estimable	No estimable	Moderada-Baja
	9vPnC-CRMtD, 2,32y, SudÁfr sin VIH, Klugman 2003 (23)	ECA		2,32	0 / 18633	0,00%	0 / 18626	0,00%		No estimable	No estimable	No estimable	Moderada
<b>Total estudios:</b>	<b>6</b>		<b><math>I^2 = 0\%</math></b>	<b>2,09</b>	<b>8 / 89086</b>	<b>0,004%</b>	<b>9 / 73435</b>	<b>0,006%</b>	<b>100,0%</b>	<b>0,87 (0,34-2,24)</b>			
	<b>Mortalidad, si aplicamos el Modelo de efectos aleatorios</b>							% Eventos, Grupo 7-11vPnC	% Eventos, Grupo No vacuna	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	
<b>METAANÁLISIS</b>	Aplicando al <b>0,006%</b> eventos / año estimado en el control							0,005%	0,006%	<b>0,87 (0,34-2,24)</b>	0,001% (-0,007% a 0,004%)	130823 (25768 a -13715)	<b>por año</b>
	Aplicando al 0,006% x 2,09 años = <b>0,012%</b> eventos en 2,09 años de media estimada en el control							0,011%	0,012%	<b>0,87 (0,34-2,24)</b>	0,002% (-0,015% a 0,008%)	62573 (12325 a -6560)	<b>en 2,09 años</b>
<b>ESPAÑA</b>	Aplicando al <b>0,00030%</b> defunciones por ENI y NAC / año estimado en niños menores de 5 años en España, en el período 1999-2013.							0,0003%	0,0003%	<b>0,87 (0,34-2,24)</b>	0% (0% a 0%)	2564103 (505051 a -268817)	<b>por año</b>

Tabla 11 A: "Mortalidad por todas las causas", en niños que se vacunan antes de los 2 años de edad con vacuna 7-11vPnC frente a un Control.													
Puntuación ordinal de importancia o aversión al riesgo	Estudios individuales	Diseño	Heterogeneidad	Años de seguimiento (media o mediana)	Nº Eventos / total pacientes; Grupo 7-11vPnC	% Eventos/ año, Grupo 7-11vPnC	Nº Eventos / total pacientes; Grupo No vacuna	% Eventos/ año, Grupo No vacuna	Peso de los estudios (modelo efectos aleatorios)	Cálculo por incidencias acumuladas			Calidad de la evidencia
										RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	
9	10vPnC-D ntHi, 2,15y, Finland, Palmu 2013 (26)	ECA		2,15	8 / 30741	0,01%	4 / 15233	0,01%	1,1%	0,99 (0,3-3,29)	0% (-0,04% a 0,03%)	425707 (3310 a -2328)	Moderada
	10vPnC-D ntHi, 2,7y, Sudamér, Tregnaghi 2014 (27)	ECA		2,7	19 / 11798	0,06%	26 / 11799	0,08%	4,5%	0,73 (0,4-1,32)	0,06% (-0,06% a 0,17%)	1686 (576 a -1716)	Alta-Moderada
	11vPnC-ToxoD+T, 1,7y, Filipin, Lucero 2008 (25)	ECA		1,7	30 / 6013	0,29%	34 / 6018	0,33%	6,6%	0,88 (0,54-1,44)	0,07% (-0,2% a 0,33%)	1514 (301 a -493)	Alta-Moderada
	11vPnC-D ntHi, 1,8y CheqEsl, Prymula 2006 (31)	ECA		1,8	1 / 2489	0,02%	3 / 2479	0,07%	0,3%	0,33 (0,03-3,19)	0,08% (-0,16% a 0,28%)	1237 (352 a -642)	Moderada
	7vPnC-CmeMnb 1,4y, Finland, Kilpi 2003 (29)	ECA		1,4	1 / 831	0,09%	0 / 835	0,00%	0,2%	-----	-0,12% (-0,59% a 0,44%)	-831 (228 a -170)	Alta-Moderada
	7vPnC-CRMtD, 1,4y, Finland, Eskola 2001 (28)	ECA		1,4	1 / 831	0,09%	0 / 831	0,00%	0,2%	-----	-0,12% (-0,59% a 0,44%)	-831 (228 a -169)	Alta-Moderada
	7vPnC-CRMtD, 1,67y, ArizoNavajos, O'Brien 2003	ECA		1,67	15 / 2974	0,30%	7 / 2818	0,15%	2,0%	2,03 (0,83-4,97)	-0,26% (-0,59% a 0,09%)	-391 (1059 a -171)	Moderada-Baja
	7vPnC-CRMtD, 1,6y, Califor, Black 2000 (20,21)	ECA		1,6	4 / 18927	0,01%	8 / 18941	0,03%	1,1%	0,5 (0,15-1,66)	0,02% (-0,02% a 0,06%)	4739 (1658 a -4551)	Moderada-Baja
	9vPnC, 1,67y, Gambia, Cuts 2005 (24)	ECA		1,67	330 / 8199	2,41%	389 / 8155	2,86% (Anomalía: es 10 veces el promedio anual combinado)	76,7%	0,84 (0,73-0,97)	0,75% (0,11% a 1,37%)	134 (73 a 875)	Moderada-Baja
	9vPnC-CRMtD, 2,32y, SudÁfr sin VIH, Klugman 2003 (23)	ECA		2,32	36 / 18633	0,08%	36 / 18626	0,08%	7,4%	1 (0,63-1,59)	0% (-0,09% a 0,09%)	1377215 (1092 a -1094)	Moderada
<b>Total estudios:</b>	<b>10</b>		<b>I<sup>2</sup> = 0%</b>	<b>2,03</b>	<b>445 / 101436</b>	<b>0,21%</b>	<b>507 / 85735</b>	<b>0,29%</b>	<b>100,0%</b>	<b>0,86 (0,76-0,98)</b>			
	<b>Mortalidad, si aplicamos el Modelo de efectos aleatorios</b>							<b>% Eventos, Grupo 7-11vPnC</b>	<b>% Eventos, Grupo No vacuna</b>	<b>RR (IC 95%)</b>	<b>RAR (IC 95%)</b>	<b>NNT (IC 95%)</b>	
<b>METAANÁLISIS</b>	Aplicando al <b>0,29%</b> eventos / año estimado en el control							0,25%	0,29%	<b>0,86 (0,76-0,98)</b>	0,041% (0,006% a 0,07%)	<b>2444 (1426 a 17108)</b>	<b>por año</b>
	Aplicando al 0,29% x 2,03 años = <b>0,59%</b> eventos en 2,03 años de media estimada en el control							0,51%	0,59%	<b>0,86 (0,76-0,98)</b>	0,083% (0,012% a 0,143%)	<b>1202 (701 a 8413)</b>	<b>en 2,05 años</b>
<b>ESPAÑA</b>	Aplicando al <b>0,096%</b> Defunciones por todas las causas / año estimado en niños menores de 5 años, período 1999-2013.							0,083%	0,096%	<b>0,86 (0,76-0,98)</b>	0,013% (0,002% a 0,023%)	<b>7440 (4340 a 52083)</b>	<b>por año</b>

Tabla 11 B: "Mortalidad por todas las causas", en niños que se vacunan antes de los 2 años de edad con vacuna 7-11vPnC frente a un Control.													
Puntuación ordinal de importancia o aversión al riesgo	Estudios individuales	Diseño	Heterogeneidad	Años de seguimiento (media o mediana)	Nº Eventos / total pacientes; Grupo 7-11vPnC	% Eventos/año, Grupo 7-11vPnC	Nº Eventos / total pacientes; Grupo No vacuna	% Eventos/año, Grupo No vacuna	Peso de los estudios (modelo efectos aleatorios)	Cálculo por incidencias acumuladas			Calidad de la evidencia
										RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	
9	10vPnC-D ntHi, 2,15y, Finland, Palmu 2013 (26)	ECA		2,15	8 / 30741	0,01%	4 / 15233	0,01%	4,7%	0,99 (0,3-3,29)	0% (-0,04% a 0,03%)	425707 (3310 a -2328)	Moderada
	10vPnC-D ntHi, 2,7y, Sudamér, Tregnaghi 2014 (27)	ECA		2,7	19 / 11798	0,06%	26 / 11799	0,08%	19,4%	0,73 (0,4-1,32)	0,06% (-0,06% a 0,17%)	1686 (576 a -1716)	Alta-Moderada
	11vPnC-ToxoD+T, 1,7y, Filipin, Lucero 2008 (25)	ECA		1,7	30 / 6013	0,29%	34 / 6018	0,33%	28,3%	0,88 (0,54-1,44)	0,07% (-0,2% a 0,33%)	1514 (301 a -493)	Alta-Moderada
	11vPnC-D ntHi, 1,8y CheqEsl, Prymula 2006 (31)	ECA		1,8	1 / 2489	0,02%	3 / 2479	0,07%	1,3%	0,33 (0,03-3,19)	0,08% (-0,16% a 0,28%)	1237 (352 a -642)	Moderada
	7vPnC-CmeMnb 1,4y, Finland, Kilpi 2003 (29)	ECA		1,4	1 / 831	0,09%	0 / 835	0,00%	0,7%	-----	-0,12% (-0,59% a 0,44%)	-831 (228 a -170)	Alta-Moderada
	7vPnC-CRMtD, 1,4y, Finland, Eskola 2001 (28)	ECA		1,4	1 / 831	0,09%	0 / 831	0,00%	0,7%	-----	-0,12% (-0,59% a 0,44%)	-831 (228 a -169)	Alta-Moderada
	7vPnC-CRMtD, 1,67y, ArizoNavajos, O'Brien 2003 (22,32)	ECA		1,67	15 / 2974	0,30%	7 / 2818	0,15%	8,4%	2,03 (0,83-4,97)	-0,26% (-0,59% a 0,09%)	-391 (1059 a -171)	Moderada-Baja
	7vPnC-CRMtD, 1,6y, Califor, Black 2000 (20,21)	ECA		2,32	4 / 18927	0,01%	8 / 18941	0,02%	4,7%	0,5 (0,15-1,66)	0,02% (-0,02% a 0,06%)	4739 (1658 a -4551)	Moderada-Baja
	9vPnC-CRMtD, 2,32y, SudÁfr sin VIH, Klugman 2003 (23)	ECA		2,32	36 / 18633	0,08%	36 / 18626	0,08%	31,8%	1 (0,63-1,59)	0% (-0,09% a 0,09%)	1377215 (1092 a -1094)	Moderada
<b>Total estudios:</b>	<b>9</b>		<b>I<sup>2</sup> = 0%</b>	<b>2,23</b>	<b>115 / 93237</b>	<b>0,06%</b>	<b>118 / 77580</b>	<b>0,07%</b>	<b>100,0%</b>	<b>0,93 (0,72-1,21)</b>			
<b>Mortalidad, si aplicamos el Modelo de efectos aleatorios</b>								<b>% Eventos, Grupo 7-11vPnC</b>	<b>% Eventos, Grupo No vacuna</b>	<b>RR (IC 95%)</b>	<b>RAR (IC 95%)</b>	<b>NNT (IC 95%)</b>	
<b>METAANÁLISIS</b>	Aplicando al <b>0,07%</b> eventos / año estimado en el control							0,06%	0,07%	<b>0,93 (0,72-1,21)</b>	0,005% (-0,01% a 0,02%)	21004 (5251 a -7001)	<b>por año</b>
	Aplicando al 0,07% x 2,23 años = <b>0,15%</b> eventos en 2,23 años de media estimada en el control							0,14%	0,15%	<b>0,93 (0,72-1,21)</b>	0,01% (-0,03% a 0,04%)	9427 (2357 a -3142)	<b>en 2,23 años</b>
<b>ESPAÑA</b>	Aplicando al <b>0,096%</b> Defunciones por todas las causas / año estimado en niños menores de 5 años, período 1999-2013.							0,089%	0,096%	<b>0,93 (0,72-1,21)</b>	0,01% (-0,02% a 0,03%)	14881 (3720 a -4960)	<b>por año</b>

**Tabla 12: Resumen de notificaciones en las bases de datos de los Sistemas de Farmacovigilancia (hasta sep 2016)**

Bases de datos europea y española	EUDRAVIGILANCE			FEDRA		
	13vPnC	7vPnC	10vPnC	13vPnC	7vPnC	10vPnC
Notificaciones individuales	6.454	5.956	1.751	516	443	19
Sospechas reacciones adversas notificadas	14.905	14.240	3.686	1.006	813	29
Desenlace fatal	549	581	108	7	7	0