



Oficina de Evaluación de Medicamentos
Servicio Extremeño de Salud
Programa de la Consejería de Salud y Política Social
Año 2012 jul. Volumen 3. Número 2



¿Prevenar I3[®] para vacunación sistemática de adultos con más de 50 años?

RECOMENDACIONES GRADE

1º Vacunación sistemática de personas mayores de 50 años sin factores de riesgos elevados de enfermedad neumocócica invasiva (ENI).

Con los datos actuales hacemos una **recomendación débil EN CONTRA** de vacunar con I3vPnC frente a no vacunar.

JUSTIFICACIÓN:

1) Se ha autorizado la comercialización mediante la actividad opsonofagocítica (OPA) de cada uno de los 13 serotipos como variable intermedia, pero no hay datos de resultados en salud directos ni indirectos (posible inmunidad de grupo).

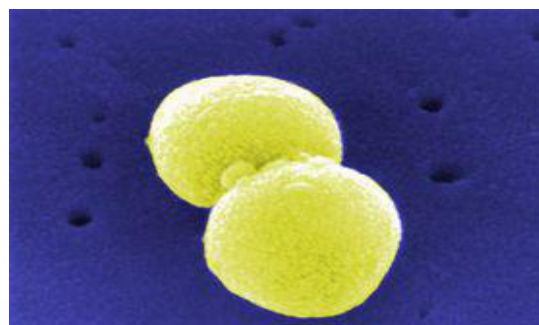
2) La invocación de la OPA ex vivo en un laboratorio como variable subrogada se debe a un inteligente razonamiento fisiopatológico, pero éste no es condición suficiente para garantizar la fiabilidad de la asociación entre la OPA y los diferentes resultados en salud. Por ello la FDA ha subordinado su actual autorización de comercialización a una posterior demostración de resultados en salud mediante un ensayo clínico aleatorizado con grupo control (ECA), que se está llevando a cabo en Holanda con el acrónimo de "CAPITA".

3) La persistencia de la protección no se ha demostrado ni siquiera con la OPA, pues los ensayos pivotaes y de apoyo a la autorización no pasaron de los 4 años de tiempo entre inmunización y reinmunización.

4) A pesar del meritorio primer informe en 2009 sobre enfermedad neumocócica invasiva (ENI) del Sistema de Información Microbiológica español, constituido por 10 comunidades autónomas, que arroja una tasa de 4,78, en España no están sólidamente establecidas la incidencia anual de ENI, ni su estratificación por mayores de 50 años y demás tramos etarios, ni las secuelas y mortalidad por ENI, lo cual no permite conocer el riesgo basal, requisito indispensable para establecer un balance de beneficios (en qué porcentaje reducimos el riesgo basal con la y riesgos (en qué porcentaje aumentamos el riesgo basal).

5) Aunque los datos de seguridad obtenidos con los estudios de autorización apuntan a un buen dintel promedio de seguridad, el perfil de riesgos añadidos a largo plazo aún no está establecido, pues no conocemos: a) la incidencia de efectos adversos de baja y muy baja frecuencia; ni b) la repercusión en la morbi-mortalidad derivada del desplazamiento a otros serotipos "no relacionados con la vacuna" ni a otros microorganismos patógenos.

6) En cifras de 2009 el coste de vacunar con una dosis a estas personas hubiera representado un incremento entre 983 y 1.217 millones de euros, es decir entre el 7,8% y 9,7% del gasto farmacéutico español a través de receta médica en ese año. Si la vacuna necesitara más dosis de refuerzo (lo cual aún es desconocido), el coste se incrementaría.



COSTE POR DOSIS

Según Nomenclátor Digitalis (28-abr-2012)

Prevenar I3 [®]	77,9 €
Pneumo23 [®]	15,0 €

ABREVIATURAS

7vPnC: vacuna pneumocócica de 7 polisacáridos conjugados con la proteína CRM 197; I3vPnC: idem con 13 polisacáridos; 23vPS: vacuna pneumocócica de 23 polisacáridos libres; AAR: aumento absoluto del riesgo; CDC: Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos; ECA: estudio aleatorizado con grupo control; ENI: enfermedad pneumocócica invasiva; EMA: Agencia Europea de Medicamentos; FDA: Food and Drug Administration; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; IgG: inmunoglobulina G; NND: número necesario a tratar para dañar a 1 paciente; NNT: número necesario a tratar para evitar 1 evento; OPA: Actividad opsonofagocítica mediada por los anticuerpos inducidos por la vacuna; RA: riesgo absoluto; 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.

RECOMENDACIONES DEL SISTEMA GRADE

Fuerte A FAVOR

Fuerte EN CONTRA

Débil A FAVOR

Débil EN CONTRA

INFORME GRADE

Autores: Enrique Gavián Moral, Elena Candela Marroquín, Antonio Álvarez-Cienfuegos, María del Carmen Gómez Santana, Antonio Montañó Barrientos, Pedro Luis Rubio Núñez, María Josefa Baquero Barroso, Galo Agustín Sánchez Robles. ¿Prevenar I3 para vacunación sistemática de adultos con más de 50 años?. Boletín Terapéutico Extremeño 2012 Jul; 3(2). Disponible en la web de la oficina de evaluación de Medicamentos: <http://evalmed.es>

Evaluación por la Oficina hasta la fecha: 08/03/2012. Principio activo (DCI): vacuna pneumocócica de 13 polisacáridos conjugados con la proteína CRM 197 (ampliación de indicación para prevención de enfermedad pneumocócica invasiva en adultos mayores de 50 años). Marca registrada: Prevenar I3[®] (Wyeth Lederle Vaccines S.A.). Fecha autorización de la ampliación por la EMA: 22/09/2011 (procedimiento centralizado). Grupo terapéutico: Streptococcus pneumoneae antígeno conjugado. Código ATC: J07AL02

Depósito legal: GR574-2009 / ISSN: 1889-3554

¿Prevenir I3[®] para vacunación sistemática de adultos con más de 50 años?

RECOMENDACIONES GRADE

2º Vacunación sistemática a personas mayores de 50 años con factores de riesgo de ENI elevados y grupos de pacientes identificados como de alto riesgo de ENI.

A. Grupo de pacientes infectados por VIH.

Con los datos actuales hacemos una recomendación débil A FAVOR de vacunar con I3vPnC frente a no vacunar y frente a vacunar con 23vPS.

JUSTIFICACIÓN:

1) En pacientes infectados por VIH y recuperados de ENI, un ensayo clínico, tras 4 años de seguimiento, mostró beneficio con la vacuna 9vPnC frente a placebo en la variable “Recaída de ENI de los 9 serotipos de la vacuna y serotipo 6A”, aunque no lo mostró en “Recaída de ENI totales”, “Todas las causas de neumonía” ni “Mortalidad por todas las causas”.

2) Otro ensayo clínico, tras 1,1 año de seguimiento, mostró más “Neumonía por todas las causas” con la vacuna 23vPS frente a placebo, y no encontró diferencias significativas en las variables “ENI total”, “ENI de los serotipos de la vacuna”, “Todas las enfermedades neumocócicas” ni “Mortalidad por todas las causas”, resultados que se confirman en la extensión hasta los 6 años. Seis estudios observacionales con la vacuna 23vPS (analizados en la revisión de Pedersen), no matizaron los resultados de la ENI en pacientes infectados por VIH.

NOTA: Nuestras recomendaciones pueden cambiar cuando se conozcan los resultados del estudio CAPITA (Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults), que se esperan para el año 2013, porque compara resultados en salud (enfermedad neumocócica invasiva y neumonía adquirida en la comunidad) en el grupo de la vacuna I3vPnC frente al grupo placebo en mayores de 65 años no vacunados previamente.

B. Resto de grupos.

Con los datos actuales, hasta conocer los resultados del estudio CAPITA, hacemos una recomendación débil EN CONTRA de vacunar con I3vPnC frente a 23vPS.

JUSTIFICACIÓN:

1) En los grupos de riesgo diferentes a los infectados por VIH no se conoce el comportamiento de la vacuna I3vPnC en los resultados en salud ni en la OPA, por mucho que se espere (y desee) que sea eficaz cuando finalice el estudio estudio CAPITA.

2) En la prevención de ENI con la 23vPS, y sus predecesoras de 3 a 17 serotipos, el resultado es controvertido. El resultado combinado de los estudios observacionales muestra un beneficio estadísticamente significativo. De los 12 ECA que informan de la ENI, dos (Kaufman, Riley) encuentran beneficio estadísticamente significativo, mientras que el resto no, si bien 6 de estos últimos no tenían la potencia suficiente. Tal limitación la han paliado los dos últimos metaanálisis, el de Moberley (con 10 ECA), que encuentra beneficio significativo, y el de Huss (con 6 ECA), que no lo encuentra, debiéndose estas diferencias a los estudios incluidos, como consecuencia de sus distintos criterios de inclusión.

3) Aunque se espera un buen dintel de seguridad con la I3vPnC, aún es desconocida en estos pacientes, mientras que es bien conocida con la 23vPS. 4) Estimándose en 295.000 pacientes con algún factor de riesgo de ENI en España, el coste de una dosis de vacuna un incremento entre el 22 y 18 millones de euros; es decir entre el 0,15% y 0,18% del gasto farmacéutico español a través de receta médica.

I. INTRODUCCIÓN.

A) INCIDENCIA Y MORTALIDAD DE LA ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA INVASIVA.

La incidencia de enfermedad neumocócica invasiva (ENI) en cualquier población se ve afectada por la localización geográfica, época del año, la prevalencia de los serotipos, la edad y el estado de vacunación.

1º Estados Unidos.

El mejor registro del mundo de “incidencia de ENI” y “mortalidad por ENI” es de Estados Unidos a través del Núcleo de Vigilancia Activa Bacteriológica del Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC). Este núcleo está constituido por la población de 9 estados, que representa entre el 7 y el 10% de la población total de Estados Unidos. Mostramos en la tabla 1 las tasas anuales desde 1997 a 2010 por grupos de edad (1). Kupronis y col hicieron un estudio retrospectivo en Estados Unidos de los años 2000 y 2001 de la “incidencia de ENI” de personas con ≥ 65 años residentes en ho-

gares de mayores y personas con ≥ 65 años que viven en la comunidad, utilizando los datos de los 9 estados que constituyen el Núcleo de Vigilancia Activa Bacteriológica del CDC, encontrando 2402 casos. Su estudio encontró que la residencia en hogares de mayores incrementa el riesgo respecto a residir en la comunidad con los siguientes resultados: a) para la variable “incidencia de ENI” hubo 194,2 casos por cada 100.000 en personas ≥ 65 años residentes en hogares de mayores frente a 44,6 casos por cada 100.000 personas ≥ 65 años que viven en la comunidad, RR 4,4 (4,4-4,5); AAR 0,15% (0,14% a 0,16%); **NND 659 (641 a 701) por año**; y b) para la variable “mortalidad por ENI” hubo 59,81 casos por cada 100.000 en personas ≥ 65 años residentes en hogares de mayores frente a 13,73 casos por cada 100.000 personas ≥ 65 años que viven en la comunidad; RR 4,35 (3,85-4,92); AAR 0,05% (0,04% a 0,05%); **NND 2170 (2018 a 2352) por año (2).**

Tabla 1: Tasas por 100.000 de 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
Año 2000 (#)	154,7	3,2	79,87	1,58	20,7	2,9	38,13	6,32	38,13	2,30
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

¿Prevenir I3[®] para vacunación sistemática de adultos con más de 50 años?

2º España.

En la tabla 2 mostramos lo distinta que es la tasa de “incidencia de ENI” de 4,78 en 2009 en España, extraída del Sistema de Información Microbiológica, y la tasa de 14,30 en Estados Unidos en ese mismo año, extraída del informe del Núcleo de Vigilancia Activa Bacteriológica de 2009 (3).

En mayores de 65 años la tasa anual de “incidencia de ENI” en Navarra fue 48,0 (0,048%) para el período 2001-2004 y, por su parte, en Cataluña en 2009 fue 44,7 por 100.000 (0,044%), cercana a la tasa de 38,7 por 100.000 en Estados Unidos ese mismo año (4, 5).

Según el informe de mortalidad y sus causas del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, en 2009 la tasa de “Mortalidad por todas las causas” en España fue 2309 (2,3%), pero esta misma fuente no ofrece el dato agregado y certificado de “Mortalidad por ENI”, por lo que no podemos conocer qué porcentaje representa ésta respecto a la total (6). No obstante, según el informe del Núcleo de Vigilancia Activa Bacteriológica de Estados Unidos, la tasa de “Mortalidad por ENI” en 2009 para mayores de 50 años fue 4,13 (0,004%) en ese país. Aunque se trate de una aproximación indirecta de calidad de evidencia muy baja, si ponemos en relación ambas tasas, supondría una muerte por ENI por cada 559 muertes totales.

Tabla 2: Tasas por 100.000 de ENI en España en 2009. Sistema de Información Microbiológica (*), constituido por 47 laboratorios de 10 CCAA, que representan el 60,07% de todos los habitantes españoles

Comunidades autónomas	nº de casos	Habitantes	Tasa anual por 100.000
Andalucía	138	8.302.923	1,66
Aragón	78	1.345.473	5,80
Asturias	153	1.085.289	14,10
Canarias	46	2.103.992	2,19
Castilla La Mancha	18	2.081.313	0,86
Castilla y León	37	2.563.521	1,44
Cataluña	541	7.475.420	7,24
Navarra	66	630.578	10,47
País Vasco	240	2.172.175	11,05
La Rioja	24	321.702	7,46
Total 10 CCAA	1.341	28.082.386	4,78

(*) Disponible en <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-sistema-informacion-microbiologica/informes-generales.shtml>

B) CAMBIOS EN LA INCIDENCIA DE ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA INVASIVA DESDE LA VACUNACIÓN INFANTIL RUTINARIA CON LA 7vPnC EN ESTADOS UNIDOS.

Estados Unidos autorizó en 1977 la vacuna neumocócica de 14 polisacáridos libres (14vPS) y en 1983 la de 23 polisacáridos (23vPS). La 14vPS originariamente se aprobó para adultos \geq 50 años, aunque las recomendaciones fueron primeramente limitadas a los grupos de alto riesgo. En ese tiempo los 14 serotipos representaban el 68% de los serotipos de las ENI (7). Y fue en 1984 cuando Estados Unidos recomendó el uso de la 23vPS en adultos \geq 65 años. En ese tiempo los 23 serotipos representaban allí más del 85% de las ENI (8).

La inmunización de rutina en niños con la vacuna neumocócica de 7 polisacáridos conjugados con la proteína CRM 197 (7vPnC) comenzó en Estados Unidos en febrero del año 2000.

Entre 1995 y 1998 (antes de la inmunización de rutina en niños) se detectaron 15860 casos de ENI, cuya serotipificación reveló que el 85,9% y 82,2% de los pacientes de más de 65 años y menos de 2 años se habían infectado con serotipos incluidos en las vacunas 23vPS y 7vPnC respectivamente. Estos dos grupos de edad tuvieron la mayor incidencia de la enfermedad (167 y 60 casos por 100.000 habitantes para menores de 2 y mayores de 65 años de edad respectivamente) y representaron el 28,6% y el 19,3% del total de casos (9).

Desde la introducción de la vacunación rutinaria con la 7vPnC en el año 2000 en Estados Unidos se han reducido las infecciones neumocócicas entre todas las personas no vacunadas

de todas las edades, incluyendo los mayores de 65 años, lo que se atribuye a una inmunidad de rebaño o de grupo. Normalmente los datos se expresan en Reducción Relativa del Riesgo (RRR), que es lo mismo que la denominada Efectividad. Sin embargo, tanto con la RRR como con la Efectividad se incurre en el “efecto marco”, sobreestimando la magnitud del efecto. Y así, por ejemplo, tomando los datos del Núcleo de Vigilancia Activa Bacteriológica, podemos estimar desde 1999 (año prevacunal) hasta 2009 (año postvacunal), pero así resulta una media verdad. Haciendo los cálculos desde el informe del Núcleo de Vigilancia Activa Bacteriológica evitamos la sobreestimación del efecto, expresándolo así:

1º En la población menor de 5 años de Estados Unidos, los “casos de ENI” en menores de 5 años registrados fueron: 491 / 2.307.338 (0,02128%) en el postvacunal año 2009 frente a 1197 / 1.277.829 (0,09367%) en el prevacunal año 1999; RR 0,23 (0,20-0,25); RRR 77% (75% a 80%); RAR 0,07% (0,07% a 0,08%); **NNT 1381 (1283 a 1500)**; potencia 100%. La medida se asoció con la reducción de un “caso de ENI” en menores de 5 años por cada 1381, pero no se asoció con ningún efecto en 1380 por cada 1381. Si nos referimos a las “**Muertes por ENI**”, la

diferencia no fue estadísticamente significativa, pues se registraron 6 / 2.307.338 (0,000026%) casos frente a 9 / 1.277.829 (0,00070%); RR 0,37 (0,13-1,04).

2º En la población mayor de 50 años de Estados Unidos, los “casos de ENI” en mayores de 50 años registrados fueron: 2455 / 8.771.025 (0,02799%) en el postvacunal año 2009 frente a 1948 / 4.771.457 (0,04083%) en el prevacunal año 1999; RR 0,69 (0,65-0,73); RRR 31% (27% a 35%); RAR 0,01% (0,01% a 0,01%); **NNT 7790 (6694 a 9356)**; potencia 100%. La medida se asoció con la reducción de 1 “caso de ENI” en mayores de 50 años por cada 7790, pero no se asoció con ningún efecto en 7789 por cada 7790. Si nos referimos a las “**Muertes por ENI**”, la diferencia fue estadísticamente significativa, pues se registraron 362 / 8.771.025 (0,00413%) en el postvacunal año 2009 frente a 365 / 4.771.457 (0,00765%) en el prevacunal año 1999; RR 0,54 (0,47-0,62); RRR 46% (38% a 53%); RAR 0,004% (0,003% a 0,004%); **NNT 28390 (22769 a 38417)**; potencia 100%. Lo cual significa que la medida ha sido efectiva porque se ha reducido una “Muerte por ENI” por cada 28390 mayores de 50 años, pero no se asoció con ningún efecto en 28389 por cada 28390.

C) CAMBIOS EN LA INCIDENCIA DE ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA INVASIVA DESDE LA VACUNACIÓN INFANTIL CON LA 7vPnC EN REGIONES ESPAÑOLAS.

La vacuna 7vPnC se comercializó en junio de 2001 en España. Las comunidades autónomas no lo han incluido en el calendario vacunal infantil (únicamente la Comunidad de Madrid la ha introducido en el calendario vacunal infantil desde noviembre de 2006, habiendo anunciado que quedará eliminada en torno a julio de 2012), excepto para los niños con factores de riesgo, aunque su uso se ha ampliado porque algunos pediatras la recomiendan para todos los niños menores de 2 años.

De acuerdo a las muestras de neumococo procesadas en el laboratorio de referencia de España entre 1990 y 1996, sólo el 68% de los serotipos aislados en los “casos de ENI” de todas las edades fueron incluidos en la 7vPnC, lo que indica que esta vacuna cubría una proporción menor de los serotipos circulantes que en otros países desarrollados.

Navarra tiene un sistema de vigilancia activa de ENI desde el año 2000, en el que participan todos (los 6) laboratorios de microbiología de la región. El sistema ha detectado el 100% de las altas hospitalarias con diagnóstico de ENI de 2001 a 2007. Guevara y col estudiaron en esta provincia los cambios en la “incidencia de ENI” entre el bienio 2001+2002, cuando la introducción en niños > 2 años de la 7vPnC era aún muy limitada, y el bienio 2006+2007, cuando un 53% de los niños de Navarra la habían recibido (por la sanidad privada). La “incidencia de ENI para los serotipos de la 7vPnC” decreció en niños menores de 5 años, en el tramo de 5 a 64 años y en ≥ 65 años.

En cambio la “incidencia de ENI de serotipos no incluidos en la

vacuna” se incrementó, y no hubo cambios en la “incidencia de ENI total” (10).

En 2009 Ardanuy y col publicaron un estudio prospectivo de los adultos con ENI que requirieron ingreso hospitalario en la zona sur de Barcelona, en dos períodos respecto a la introducción de la vacunación con 7vPnC en niños menores de 2 años: período previo a la vacunación (1997-2001) y período postvacunal (2005-2007), encontrando los siguientes resultados:

1) La “incidencia de ENI de los serotipos contenidos en la 7vPnC” no cambió significativamente entre **todos los adultos mayores de 18 años**, pues se registró una tasa de 5,57 en el período prevacunal frente a 4,48 en el período postvacunal. **Entre los adultos mayores de 65 años**, hubo una reducción, pues los casos registrados fueron 7 / 300.081 (0,01233%) en el período posvacunal frente a 79 / 404.299 (0,01954%) en el período prevacunal; RR 0,63 (0,43-0,93); RRR 36,9% (57,29%-6,76%); RAR 0,01% (0% a 0,01%); **NNT 13870 (7539 a 75221)**, potencia 58,57%.

2) La “incidencia de ENI totales” (todos los serotipos) se incrementaron entre **todos los adultos mayores de 18 años**, pues los casos registrados fueron 366 / 1.872.123 (0,01955%) en el período postvacunal frente a 380 / 2.716.226 (0,01399%) en el período prevacunal; RR 1,4 (1,21-1,61); ARR 39,74% (21,06%-61,31%); AAR 0,01% (0,00% a 0,01%); **NND 17986 (12547 a 32642)**, potencia 98,81%.

¿Prevenar 13[®] para vacunación sistemática de adultos con más de 50 años?

Entre los **adultos mayores de 65 años**, no hubo diferencia estadísticamente significativa entre la tasa de 186 en el período prevacunal frente a 169 en el período posvacunal (11).

Ochoa-Gondar y Vila-Córcoles llevaron a cabo un estudio retrospectivo de vigilancia basado en la población de Tarragona, en el que compararon la “incidencia de ENI” en mayores de 65 años entre los períodos 2002-2005 frente a 2006-2009, y encontraron: a) una disminución no estadísticamente significativa

en la “tasa de ENI de los serotipos de la vacuna 7vPnC”, desde 9,2 a 7,3 casos ($p=0,51$), y un aumento estadísticamente significativo de la “tasa de ENI de serotipos no contenidos en la 7vPnC”, desde 15,6 hasta 42,4; $p<0,001$; y b) un incremento estadísticamente significativo en la “tasa de ENI de los serotipos de la 23vPS distintos a la 7vPnC”, desde 10,9 a 26,9 ($p<0,001$), y un incremento aún mayor de la “tasa de ENI de serotipos no contenidos en la 23vPS”, desde 4,6 a 15,5 ($p=0,001$) (4).

D) NO HAY PRUEBAS QUE CORRELACIONEN LA ACTIVIDAD OPSONO-FAGOCÍTICA CON LOS RESULTADOS EN SALUD.

Las concentraciones de anticuerpos después de la vacunación han sido analizadas mediante un “ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas” (ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay), método que mide la concentración en sangre de IgG específica contra cada serotipo. El ELISA mide el total de unión de anticuerpos IgG pero no distingue entre los anticuerpos funcionales y no funcionales.

Johnson y col han desarrollado un modelo con ratón lactante de 15 días de vida para la evaluación de la actividad funcional de anticuerpos procedentes de humanos inmunizados con la 23vPS, a los que se extraen las IgG para posteriormente inyectárselas a los ratones, que a continuación recibirán intraperitonealmente las cepas específicas de neumococo. Este ensayo parece ser un mejor indicador de la respuesta inmune a la vacunación que las determinaciones de IgG con el ELISA, si bien se ha llevado a cabo inoculando al ratón únicamente una dosis protectora de IgG de los serotipos 1, 4, 5, 6B, 18C y 23, pues son (de los 23 serotipos aislados por los autores) los únicos virulentos para este ratón en niveles ≤ 800 unidades formadoras de colonias para provocar bacteriemia en el 100% de los ratones en 48 horas tras el inóculo.

Los autores observaron en los ratones que la Actividad Opsonofagocítica (OPA) de esos seis serotipos estaba altamente correlacionada con la NO bacteriemia en 48 horas ($r=0,84$, $p<0,001$) y con la supervivencia en 7 días ($r=0,86$, $p<0,001$). También observaron que la protección era significativamente más probable ($p<0,001$) cuando el título opsonofagocítico de las IgG (para los serotipos específicos) en el suero del ratón era ≥ 8 . Y no encontraron correlación ($r=0,008$; $p=0,63$) en el suero del ratón entre las concentraciones de IgG (para los serotipos específicos) medidas por ELISA y la protección de la bacteriemia a las 48 horas. Del mismo modo, no encontraron correlación significativa ($r=0,20$, $p=0,22$) entre las concentraciones de IgG y las OPA para todos los serotipos combinados en las muestras de suero analizadas (12).

La evaluación de la OPA para la autorización de la vacuna neumocócica de 13 polisacáridos conjugados (13vPnC) se ha hecho *ex vivo*. Tras la administración a la persona que participa

en el ensayo clínico de la vacuna 13vPnC, se le extrae su suero con los anticuerpos de cada serotipo. De cada uno de estos anticuerpos específicos se hacen diluciones seriadas para llevarlos a una cuadrícula de micropocillos que contienen células fagocíticas cultivadas, a las que se añade el neumococo específico y el complemento (que procede de suero de conejo). El título opsonofagocítico es el recíproco de la dilución del suero que destruye más del 50% de bacterias, comparado con el pocillo control que contiene sólo bacteria (13).

En Julio de 2008 Feavers y col, en nombre de la OMS, dirigieron en Ottawa una reunión de expertos, representantes de las administraciones y laboratorios, titulada *Consulta de la OMS sobre los criterios serológicos para la evaluación y concesión de licencias de nuevas vacunas antineumocócicas*, cuyo objetivo era introducir las nuevas vacunas en países en desarrollo por las agencias de la ONU. El propio título revela que no se trata de resultados en salud sino de variables intermedias como es la demostración *ex vivo* de la no inferioridad de la vacuna aspirante frente a los 7 serotipos de la vacuna 7vPnC en: a) el número de personas que alcanzan una concentración en sangre de los IgG inducidos por la vacuna; y b) la demostración de la funcionalidad de esas IgG mediante la comparación de la actividad opsonofagocítica (OPA). Tal demostración pretende conectarse mediante estos procedimientos indirectos con la efectividad que mostró la vacuna 7vPnC en la reducción de la tasa de ENI (14). Ahora bien, para los serotipos contenidos en las nuevas propuestas de vacunas neumocócicas no contenidos en la 7vPnC, dada la NO demostración de su asociación con los resultados en salud deseados, las recomendaciones están basadas en un consenso de expertos, que ni siquiera se inspira en la demostración indirecta de eficacia de alguna vacuna conjugada previa.

Se señaló la variabilidad intralaboratorio en la medición de las concentraciones de los IgG específicos mediante ELISA, por lo que una de las conclusiones fue necesidad de homologación de los reactivos y procedimientos, y se destacó que, a pesar de la recomendación de alcanzar 0,35 mcg/ml, la concentración de IgG un mes después de la vacunación no es igual para todos los

serotipos y además no es garantía inequívoca del resultado en salud.

En los análisis de laboratorio de la OPA hubo menos variabilidad intralaboratorio, como mostró una prueba de fiabilidad con un suero problema entregado a 5 laboratorios con distintas técnicas de medición, lo cual no impidió una recomendación de homologación de reactivos y procedimientos (15). En cuanto al título de OPA que pueda servir como un valor umbral cuando se comparan las respuestas inmunes entre las vacunas, hay una considerable incertidumbre, y se señaló que es limitada la evidencia de que el título 1:8 predice la protección de algunos serotipos. Y, efectivamente, una más estricta validación no apoya el título de OPA 1:8 como Límite Inferior de Cuantificación universal, sino que hay distintos puntos de corte para cada serotipo: *serotipo 1*, 1:18; *serotipo 3*, 1:12; *serotipo 4*, 1:21; *serotipo 5*, 1:29; *serotipo 6A*, 1:37; *serotipo 6B*, 1:43; *serotipo 7F*, 1:210; *serotipo 9V*, 1:345; *serotipo 14*, 1:35; *serotipo 18*, 1:31; *serotipo 19A*, 1:18; *serotipo 19F*, 1:48; y *serotipo 23F*, 1:13 (16).

Las limitaciones para la capacidad predictiva de los datos de

inmunogenicidad antes de la autorización apoyan fuertemente la necesidad de extensos estudios postcomercialización de resultados en salud de la vacuna. En particular, el impacto de la vacunación de rutina con los serotipos adicionales a la 7vPnC debe ser evaluado en exhaustivos estudios de los resultados en salud, porque ciertamente se necesitan datos sobre la protección frente a la ENI de todos los serotipos, debido a la posible disminución de la inmunidad y/o la falta de refuerzo natural como consecuencia de bajas tasas de circulación y al reemplazo de cepas (17).

La invocación de la OPA *ex vivo* en un laboratorio como variable subrogada se debe a un inteligente razonamiento fisiopatológico, pero ésta no es condición suficiente para garantizar la fiabilidad de la asociación entre la OPA y los diferentes resultados en salud. Por ello la FDA ha subordinado su actual autorización de comercialización a una posterior demostración de resultados en salud mediante un ensayo aleatorizado controlado, que se está llevando a cabo en Holanda con el acrónimo de CAPITA (13, 18).

II. INDICACIONES AUTORIZADAS.

El Comité de Medicamentos de Uso Humano de la EMA adoptó el 22/09/2011 la siguiente nueva indicación para la 13vPnC o vacuna neumocócica de 13 serotipos conjugados con la proteína

CRM 197 (Prevenar 13®): Inmunización activa para la prevención de enfermedad neumocócica invasiva causada por *Streptococcus pneumoniae* en adultos de 50 años en adelante (19).

III. SOBRE QUÉ VARIABLES (Y SU IMPORTANCIA) SE PLANTEA LA COMPARACIÓN.

En la tabla 3 mostramos el perfil del usuario diana y los resultados en salud que importan, según estimamos los

miembros del panel, con el número ordinal de importancia asignado a cada uno de ellos.

Tabla 3: Perfil "Persona de 50 años o más"	
VARIABLES DE RESULTADOS EN SALUD BUSCADAS	Puntuación de importancia (*)
1° En las que se evalúa conjuntamente la disminución y el aumento del riesgo basal	
Mortalidad por todas las causas	9
2° En las que se evalúa la disminución del riesgo	
Mortalidad por ENI	9
Incidencia de ENI	8
Secuelas discapacitantes por ENI	9
Secuelas graves pero no discapacitantes por ENI	8
3° En las que se evalúa el aumento del riesgo basal	
Shock anafiláctico	8
Angioedema, cianosis, convulsiones, discinesia	6

ENI: enfermedad neumocócica invasiva
 (*) Puntuación 7, 8 y 9: riesgos graves (crítico para tomar la decisión); 4, 5 y 6 (riesgos moderados): importantes pero no crítico para tomar la decisión; 1, 2 y 3 (riesgos leves): no importantes para tomar la decisión

¿Prevenir I3[®] para vacunación sistemática de adultos con más de 50 años?

IV. MEDICAMENTOS COMPARADORES.

- 1) Vacuna neumocócica de 23 polisacáridos libres (23vPS) para comparaciones directas.
- 2) No obstante, por si fueran insuficientes o inexistentes los estudios frente al medicamento activo de referencia,

contemplamos los estudios frente a placebo para comparaciones indirectas, que por ser indirectas parten de calidad de evidencia baja.

V. EFICACIA Y SEGURIDAD.

A) BÚSQUEDA.

Buscamos y dispusimos del informe de evaluación de la FDA y el de la EMA (13, 16). Asimismo buscamos en Medline la eficacia y seguridad utilizando una secuencia amplia *pneumoc* AND vaccin* AND (adult* OR elderly)*, y otra restringida, con los términos *pneumoc* AND vaccin* AND (adult* OR elderly) NOT (child* OR infant*) AND (effectiv* OR effica* OR safe*) AND invasive*.

B) HERRAMIENTAS PARA LOS CÁLCULOS.

Para los ensayos individuales, cuando disponemos del HR y la densidad de eventos del grupo de control, obtenemos la RAR y el NNT aplicando *Supervivencia en el grupo de intervención* es igual a *Supervivencia en el grupo de control* elevado al HR, es decir $S_i = S_c^{HR}$ (20), y lo expresamos como cálculo por time to event. Cuando disponemos de los riesgos acumulados, procedemos al cálculo del RR, la Efectividad o RRR, la RAR y el NNT, y lo expresamos como cálculo por riesgos acumulados. Para los metaanálisis, si disponemos del RR obtenido y tenemos bien establecido el riesgo absoluto del grupo control (RA_c), procedemos al cálculo de la RAR y el NNT. En todos los casos: a) obtenemos la Efectividad o RRR automáticamente desde el HR o el RR; b) señalamos el tiempo de seguimiento al que se refiere el NTT; y c) acompañamos la estimación puntual en todos los estimadores de sus correspondientes intervalos de confianza al 95%, salvo que indiquemos expresamente otros.

C) ESTUDIOS CON LOS RESULTADOS EN SALUD BUSCADOS.

1º Personas mayores de 50 años sin factores de riesgo de ENI elevados.

En la fechas de esta evaluación no dispusimos de estudios que mostrasen el efecto de la I3vPnC sobre la enfermedad neumocócica invasiva (ni neumonía adquirida en la comunidad). En cuanto a sus efectos adversos hay algunos pocos datos:

1. Procedentes de los estudios pivotaes y de apoyo para la autorización. Un total de 6198 sujetos, con edades entre 50 a 95 años, participó en los 6 estudios de inmunogenicidad, 5667 de los cuales recibieron la I3vPnC, en los que, en resumen, no se detectaron desequilibrios en la mortalidad o en los eventos adversos graves, en comparación con los que recibieron 23vPS. No se identificaron problemas de seguridad con la administración de una sola dosis de I3vPnC en mayores de 50 años vacunados previamente o no con 23vPS. Sin embargo, esta base de datos de seguridad no es suficientemente grande para detectar eventos raros que podrían ocurrir a una frecuencia inferior a 0,1%. (13, 18).

2. Procedentes de la base de datos FEDRA. Desde junio de 2010 a febrero de 2012 la base de datos FEDRA, del Sistema Español de Farmacovigilancia, registró 194 notificaciones de efectos adversos con la vacuna I3vPnC en niños menores de 5 años, con 1 shock anafiláctico, 1 angioedema, 1 cianosis, 5 convulsiones, 1 discinesia y 1 taquicardia supraventricular entre los riesgos añadidos buscados en nuestra evaluación. Mostramos el resumen en la tabla 4.

Tabla 4: Perfil "Persona de 50 años o más"			
VARIABLES DE RESULTADOS EN SALUD BUSCADAS	Puntuación de importancia (*)	13vPnC vs Placebo	13vPnC vs 23vPS
1º En las que se evalúa conjuntamente la disminución y el aumento del riesgo basal			
Mortalidad por todas las causas	9	No hay datos	No hay datos
2º En las que se evalúa la disminución del riesgo			
Mortalidad por ENI	9	No hay datos	No hay datos
Incidencia de ENI	8	No hay datos	No hay datos
Secuelas discapacitantes por ENI	9	No hay datos	No hay datos
Secuelas graves pero no discapacitantes por ENI	8	No hay datos	No hay datos
3º En las que se evalúa el aumento del riesgo basal			
Shock anafiláctico	8	Sin datos frente a placebo. En su lugar, una descarga FEDRA (jun 2010 a feb 2012) mostró 194 EA con 13vPnC en niños < 5 años: 1 shock anafiláctico, 1 angioedema, 1 cianosis, 5 convulsiones, 1 discinesia, 1 taquicardia supraventricular	No se describen en los estudios pivotaes y de apoyo con 6.198 pacientes, aunque no podrían detectarse EA de frecuencias <0,1%
Angioedema, cianosis, convulsiones, discinesia	6		

ENI: enfermedad neumocócica invasiva

2° Personas mayores de 50 años con factores de riesgo de ENI elevados y pacientes identificados como de alto riesgo de ENI.

Las “personas con riesgo elevado” son las que viven en un entorno social o laboral con un riesgo incrementado identificado de infección neumocócica y sus complicaciones (por ejemplo, ancianos hospitalizados o personas en instituciones de la tercera edad).

Los “pacientes con factores de riesgo identificados” son: a) pacientes inmunocomprometidos: asplenia anatómica o disfunción esplénica, anemia falciforme, enfermedad de Hodgkin, linfoma, mieloma múltiple, insuficiencia renal crónica, síndrome nefrótico y trasplante de órganos; b) pacientes con infección por VIH asintomáticos o sintomáticos; c) pacientes con pérdida de fluido cerebroespinal; d) pacientes inmunocompetentes con enfermedad crónica (por ejemplo enfermedad cardiovascular, enfermedad pulmonar, diabetes mellitus, alcoholismo, cirrosis).

De todos estos perfiles de personas y pacientes, únicamente dispusimos de un ECA con su predecesora, la 7vPnC, que French y col llevaron a cabo en Malawi con 496 adultos infectados de VIH y recuperados de una ENI, que fueron asignados a 2 dosis (separadas por 4 semanas) de 7vPnC o a placebo. Tras una media de 4 años de seguimiento, encontraron un beneficio en la variable: “Recaída de ENI de los 7 serotipos vacuna + serotipo 6A”, con 5/248 (2,02%) eventos en el grupo de 7vPnC frente a 19/248 (7,66%) en el grupo placebo; RR 0,26 (0,1-0,69); Efectividad o RRR 73,7% (30,6% a 90%); RAR 5,65% (1,49% a 9,41%); NNT 18 (11 a 67) en 4 años; potencia 83,39%. Y no encontraron diferencias estadísticamente significativas en las variables: “Recaída de ENI totales”, “Todas las causas de neumonía” ni “Mortalidad por todas las causas” (21).

D) ESTUDIOS CON RESULTADOS SOBRE VARIABLES INTERMEDIAS (NO BUSCADAS).

1° Personas mayores de 50 años sin factores de riesgo de ENI elevados.

La base de autorización de la variable subrogada de eficacia fueron dos estudios pivotaes (004 y 3005) que evaluaron la no inferioridad de la inmunogenicidad (OPA un mes después de la administración) de la vacuna 13vPnC frente a la vacuna 23vPS. El solicitante añadió cuatro estudios de apoyo a la autorización: dos con la administración de una dosis adicional de vacuna y dos con la administración concomitante de la vacuna trivalente de la influenza.

I. El estudio 004 fue un ECA farmacodinámico en fase 3 de no inferioridad de la inmunogenicidad (OPA) de la vacuna 13vPnC frente a la vacuna 23vPS, un mes después de la primera dosis, en adultos de 50 a 59 años y de 60 a 64 años. Los sujetos en este estudio fueron incluidos en una de las dos cohortes basadas en la edad. En la Cohorte 1, los sujetos de 60 a 64 años fueron aleatorizados a recibir 13vPnC (418 sujetos) o 23vPS (417 sujetos) en un estudio doble ciego modificado. En la Cohorte 2, 406 sujetos entre 50 y 59 años de edad recibieron 13vPnC de una manera abierta. Para ambas cohortes, la efectividad de la vacuna fue evaluada por las respuestas de los anticuerpos, medida por las medias geométricas de la OPA de cada serotipo específico un mes después de la vacunación. Los datos de la tabla 5 mostraron que, un mes después de la vacunación, la 13vPnC es tan inmunogénica como 23vPS, según se desprende de la OPA de los 13 serotipos contenidos en la 13vPnC en los adultos de 60 a 64 años de edad, y que los títulos de OPA después de la administración de 13vPnC en adultos de 50 a 59 años de edad son no inferiores a los títulos de OPA después de la administración de 13vPnC en adultos de 60 a 64 años de edad.

Tabla 5: Estudio 004 de no inferioridad de la inmunogenicidad (OPA) de la vacuna 13vPnC frente a la vacuna 23vPS, 1 mes después de la primera dosis, en adultos naive de 50 a 59 años y de 60 a 64 años.

	13vPnC, 50-59 años, naive; n=406	13vPnC, 60-64 años, naive; n=418	23vPS, 60-64 años, naive; n=417	Ratio entre las Medias Geométricas OPA 13vPnC 50-59 años vs 13vPnC 60-64 años	Ratio entre las Medias Geométricas OPA 13vPS 60-64 años vs 23vPS 60-64 años
Títulos específicos de OPA con un punto de corte (límite inferior de cuantificación) para cada serotipo, 1 mes después de la administración	Resultado de sus 13 títulos de OPA	Resultado de sus 13 títulos de OPA	Resultado de sus 13 títulos de OPA	13 no inferiores y 9 superiores en 13vPnC 50-59 años	13 no inferiores y 9 superiores en 13vPnC 60-64 años

Las vacunas 13vPnC y 23vPS tienen 12 serotipos comunes. La evaluación del 6A no común tiene otras exigencias.

¿Prevenar 13[®] para vacunación sistemática de adultos con más de 50 años?

2. El estudio 3005 fue un ECA farmacodinámico en sujetos de ≥ 70 años de edad que habían recibido una dosis de 23vPS al menos 5 años antes del comienzo del estudio. Al inicio de este estudio (año 0) los sujetos fueron asignados aleatoriamente a recibir la 13vPnC (464 sujetos) o 23vPS (474 sujetos). Un mes después de la vacunación se midieron las medias geométricas de la OPA de cada serotipo específico y se compararon entre ambos grupos.

Los datos de la tabla 6 mostraron que, para individuos

vacunados con la 23vPS cinco años antes, la administración en el año 0 de 13vPnC es tan inmunogénica como 23vPS para los 13 serotipos contenidos en la 13vPnC en los adultos de 70 años de edad o más.

Además se comprobó que cuando las evaluaron por los subgrupos de edad 70-74 años, 75-79 años y ≥ 80 años, las medias geométricas de los títulos OPA fueron consistentemente más altas con 13vPnC que con 23vPS en los tres grupos de edad (13, 18).

Tabla 6: Estudio 3005 de no inferioridad de la inmunogenicidad (OPA) de la vacuna 13vPnC frente a la vacuna 23vPS, 1 mes después de la primera dosis, en adultos ≥ 70 años vacunados hace 5 años con 23vPS

	13vPnC ≥ 70 años, vacunado hace 5 años con 23vPS; n=464	23vPS ≥ 70 años, vacunado hace 5 años con 23vPS; n=474	Ratio entre las Medias Geométricas OPA 13vPnC ≥ 70 años vs 23vPS ≥ 70 años
Títulos específicos de OPA con un punto de corte (límite inferior de cuantificación) para cada serotipo, 1 mes después de la administración	Resultado de sus 13 títulos de OPA	Resultado de sus 13 títulos de OPA	13 no inferiores y 11 superiores en 13vPnC ≥ 70 años

Las vacunas 13vPnC y 23vPS tienen 12 serotipos comunes. La evaluación del 6A no común tiene otras exigencias.

2° Personas mayores de 50 años con factores de riesgo de ENI elevados y pacientes identificados como de alto riesgo de ENI.

Dispusimos de un ECA farmacodinámico con su predecesora, la 7vPnC, en el que Dransfield y col encontraron una superioridad estadística de la respuesta de la OPA un mes después de una primera dosis de 7vPnC en comparación con 23vPS en pacientes adultos (edad media 63 años) con EPOC. Cuando compararon

los ratios de las IgG de los serotipos específicos entre la postvacunación y la prevacunación, éstas fueron estadísticamente mayores en los serotipos 4, 6B, 9V, 18C y 23F ($p < 0,05$) pero no en los serotipos 14 y 19F. Asimismo al comparar la 7vPnC frente a 23vPS observaron estadísticamente mayores OPA en los serotipos 4, 9, 18C y 23F. La menor edad y no haber tenido contacto con la 23vPS se asociaron con un incremento en las respuestas de la OPA (22).

VI. DISCUSIÓN.

Si la primera parte de la historia de las vacunas neumocócicas empieza en 1911 con una de células enteras que Wright y col desarrollaron para inmunizar a los mineros de oro sudafricanos, la segunda parte comienza en 1977 con el ensayo clínico que Smit y col llevaron a cabo también en mineros del oro sudafricanos con dos vacunas de 6 y de 12 polisacáridos libres (6vPS y 12vPS).

Digamos que las vacunas neumocócicas se han evaluado y evalúan por variables intermedias de laboratorio, pero la evaluación definitiva es por sus resultados en salud, en los que se intenta reducir la neumonía neumocócica y la enfermedad neumocócica invasiva (ENI). Pero la investigación se complica porque hay que evaluar la reducción de la incidencia de neumonías y ENI totales (no mortales y mortales) y de

neumonías y ENI debidas a los serotipos incluidos en las vacunas (no mortales y mortales), y todo ello en tres grupos de tributarios bien diferenciados; a saber: “personas sanas”, “personas con riesgo elevado” y “pacientes con factores de riesgo identificados”.

1° Personas con riesgo elevado.

Hay dos estudios que no investigan la ENI, pero que encuentran beneficio estadísticamente significativo a favor de la vacuna polisacárida frente a placebo en la neumonía neumocócica: a) el de Smit y col en 1977 en mineros del oro sudafricanos con la 6vPS durante 2,3 años y con la 12vPS durante 1,6 años; y b) el de Maruyana y col en 2010 en ancianos en residencias de larga estancia (23, 24).

2° Pacientes con VIH.

En el año 2000 French y col publicaron un ECA doble ciego que llevaron a cabo con pacientes infectados por VIH en Entebbe (Uganda), en el que, tras 1,1 año de seguimiento: a) encontraron una diferencia estadísticamente significativa en contra de la vacuna 23vPS frente a placebo en la variable “**Neumonía por todas las causas**”, **NND 36 (20 a 219)**; y b) no encontraron diferencia estadísticamente significativa en las variables; “**ENI total**”, “**ENI de los serotipos de la vacuna**”, “**Todas las enfermedades neumocócicas**” y “**Mortalidad por todas las causas**”(25).

Watera y col publicaron en 2004 un seguimiento de los pacientes de ese estudio hasta los 6 años, confirmando la persistencia de un exceso de “**Neumonía por todas las causas**”, si bien con un **NND 85 (57 a infinito) en 6 años**, y emergiendo un beneficio en la “**Mortalidad por todas las causas**”, si bien con un **NNT 29 (15 a infinito) en 6 años**. La “**ENI de los serotipos de la vacuna**” y la “**ENI total**” continuaron siendo no estadísticamente significativas (26).

Para la variable “ENI” en adultos infectados por VIH una revisión publicada por Pedersen en 2011, que incluyó el ECA de French y Watera y 6 estudios observacionales, no encontró diferencia estadísticamente significativa, aunque 2 de los estudios observacionales ofrecían beneficio significativo y en los otros 4 el beneficio no alcanzaba la significación (27).

3° Pacientes con EPOC.

Un estudio de casos y controles encontró una asociación estadística entre la vacunación en pacientes con EPOC y la disminución de hospitalización por neumonía, siendo incierta en asma (28).

El ECA de Leech, en pacientes con EPOC, tras 2,2 años, encontró 1/92 frente a 0/97 en la tasa de ENI, sin diferencia estadísticamente significativa, si bien no tenía suficiente potencia (29).

El ECA Alfageme, con una duración de 2,7 años, y 298 pacientes por grupo, no encontró diferencias estadísticamente significativas en las variables “**ENI**” (0/298 vs 0/298), “**NAC neumocócica**” ni “**NAC por neumococo o de etiología desconocida**”. De esta última variable hicieron un análisis de subgrupos que mostró un beneficio significativo en **menores de 65 años, NNT 10 (5 a 36) en 2,7 años**, si bien para este resultado, al tratarse de un análisis de subgrupos, la calidad de la evidencia es baja (30).

4° Pacientes con carcinoma pulmón.

Klartesy y col llevaron a cabo un ECA con 26 pacientes con cáncer de pulmón en el grupo de vacuna 23vPS frente a 21 sin ella, y no encontraron diferencias estadísticamente significativas en las variables: “**Infecciones por neumococo**” (3/26 vs 4/21), “**Bacteriemia**” (1/26 vs 1/21), siendo mortales ambas bacteriemias (31).

5° Pacientes con neumonía adquirida en la comunidad.

Ortqvist y col llevaron a cabo un ECA en pacientes mayores de 65 años con neumonía adquirida en la comunidad, en los que tras 2,4 años de seguimiento, para la variable “**incidencia de ENI**” hubo 1/339 (0,3%) eventos en el grupo de vacuna 23vPS frente a 5/352 (1,42%) en el grupo placebo, sin diferencia estadísticamente significativa. Sin embargo, no tiene suficiente potencia porque para detectar un 50% de efectividad harían falta 3282 pacientes por grupo (32).

6° Todos los adultos (personas y pacientes con y sin factores de riesgo).

En la prevención de ENI con la 23vPS, y sus predecesoras de 3 a 17 serotipos, el resultado es controvertido. El resultado combinado de los estudios observacionales muestra un beneficio estadísticamente significativo (33, 34). De los 12 ECA que informan de la ENI, dos (Kaufman, Riley) encuentran beneficio estadísticamente significativo, mientras que el resto no, si bien 6 de estos últimos no tenían la potencia suficiente. Tal limitación la han paliado los dos últimos metaanálisis, el de Moberley (con 10 ECA), que encuentra beneficio significativo, y el de Huss (con 6 ECA), que no lo encuentra, debiéndose estas diferencias a los estudios incluidos, como consecuencia de sus distintos criterios de inclusión (35, 36).

Citando los estudios observacionales y los metaanálisis de Moberley y de Huss, el Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización del CDC de Estados Unidos recomendó en su informe de 2010 la administración de rutina de la 23vPS en adultos mayores de 65 años, aunque la evidencia es baja con los estudios observacionales, y sin la potencia estadísticamente suficiente en los ECA para detectar una posible RRR del 50% en la ENI (37).

¿Prevenar 13[®] para vacunación sistemática de adultos con más de 50 años?

BIBLIOGRAFÍA

1. 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>
2. Kupronis BA, Richards CL, Whitney CG; Active Bacterial Core Surveillance Team. Invasive pneumococcal disease in older adults residing in long-term care facilities and in the community. *J Am Geriatr Soc* 2003 Nov;51(11):1520-5.
3. Informe anual del Sistema de Información Microbiológica 2009. Centro Nacional de Epidemiología. Disponible en <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-sistema-informacion-microbiologica/informes-generales.shtml>
4. Ochoa-Gondar O, Vila-Corcoles A. Incidence of invasive pneumococcal disease among elderly people in Southern Catalonia, Spain, 2002-2009: an increase in serotypes not contained in the heptavalent conjugate vaccine. *J Infect* 2011 Dec;63(6):434-40.
5. Muñoz-Almagro C, Ciruela P, Esteva C et al on behalf of the Catalan study group of invasive pneumococcal disease. Serotypes and clones causing invasive pneumococcal disease before the use of new conjugate vaccines in Catalonia, Spain. *J Infect* 2011 Aug;63(2):151-62.
6. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Instituto de Información Sanitaria. Mortalidad por causa de muerte. Disponible en URL: <http://pestadistico.msc.es/PEMSC25/Default.aspx> [Consultado 05-abr-2012]
7. Pneumococcal polysaccharide vaccine. *MMWR Morb Mort Wkly Rep* 1981;30(33):410-9.
8. Update: pneumococcal polysaccharide vaccine usage—United States. *MMWR Morb Mort Wkly Rep* 1984;33(20):273-6.
9. Sexton DJ, Jaggars LB. Invasive pneumococcal (*Streptococcus pneumoniae*) infections and bacteremia. Up to date. Disponible en http://www.uptodate.com/contents/invasive-pneumococcal-streptococcus-pneumoniae-infections-and-bacteremia?source=see_link [Consultado 13-feb-2012]
10. Guevara M, Barricarte A, Gil-Setas A, García-Irure JJ, Beristain X, Torroba L, Petit A, Polo Vidas ME, Aguinaga A, Castilla J. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease following increased coverage with the heptavalent conjugate vaccine in Navarre, Spain. *Clin Microbiol Infect* 2009 Nov;15(11):1013-19.
11. Ardanuy C, Tubau F, Pallares R, et al. Epidemiology of invasive pneumococcal disease among adult patients in Barcelona before and after pediatric 7-valent pneumococcal conjugate vaccine introduction, 1997-2007. *Clin Infect Dis* 2009; 48:57-64.
12. 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.
13. US Food and Drug Administration. Advisory Committee Briefing Document. Prevenar 13 Adult Indication. Disponible en URL: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/BloodVaccinesandOtherBiologics/VaccinesandRelatedBiologicalProductsAdvisoryCommittee/UCM279680.pdf>
14. 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.
15. 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.
16. 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 URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/001104/WC500119784.pdf
17. 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.
18. Resumen de la FDA de los estudios pivotaes y de apoyo que motivaron la autorización Prevenar 13 para la prevención de la enfermedad neumocócica invasiva en mayores de 50 años. Disponible en <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM287412.pdf> [Consultado 05-abr-2012]
19. European Medicines Agency. Summary of opinion (post authorisation) for Prevenar 13 (pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine, 13-valent, adsorbed), EMA/CHMP/753436/2011, 22/09/2011. Disponible en URL http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/001104/WC500112838.pdf

BIBLIOGRAFÍA

20. Altman DG, Andersen PK. Calculating the number needed to treat for trials where the outcome is time to an event, *BMJ* 1999;319:1492-5.
21. French N, Gordon SB, Mwalukomo T, et al. A trial of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected adults. *N Engl J Med* 2010;362(9):812-822.
22. Dransfield MT, Nahm MH, Han MK, et al. Superior immune response to protein-conjugate versus free pneumococcal polysaccharide vaccine in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180(6):499-505.
23. Smit P, Oberholzer D, Hayden-Smith S, et al. Protective efficacy of pneumococcal polysaccharide vaccines. *JAMA* 1977;238(24):2613-6.
24. Maruyama T, Taguchi O, Niederman MS et al. Efficacy of 23-valent pneumococcal vaccine in preventing pneumonia and improving survival in nursing home residents: double blind, randomised and placebo controlled trial. *BMJ* 2010 Mar 8;340:c1004. doi: 10.1136/bmj.c1004.
25. French N, Nakiyingi J, Carpenter LM, et al. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in HIV-1 infected Ugandan adults: double blind, randomised and placebo controlled trial. *Lancet* 2000;355(9221):2106-2111.
26. Watera C, Nakiyingi J, Miiro G, et al: 23-Valent pneumococcal polysaccharide vaccine in HIV-infected Ugandan adults: 6-year follow-up of a clinical trial cohort. *AIDS* 2004;18(8):1210-1213.
27. Pedersen RH, Lohse N, Østergaard L, Søgaard OS. The effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccination in HIV-infected adults: a systematic review. *HIV Med* 2011 Jul;12(6):323-33.
28. Lee TA, Weaver FM, Weiss KB. Impact of pneumococcal vaccination on pneumonia rates in patients with COPD and asthma. *J Gen Intern Med* 2007 Jan;22(1):62-7.
29. Leech JA, Gervais A, Ruben FL. Efficacy of pneumococcal vaccine in severe chronic obstructive pulmonary disease. *CMAJ* 1987;136(4):361-5.
30. Alfageme I, Vázquez R, Reyes N, Muñoz J, Fernández A, Hernández M, Merino M, Pérez J, Lima J. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax* 2006 Mar;61(3):189-95.
31. Klustersky J, Mommen P, Cantraine F, et al. Placebo controlled pneumococcal immunization in patients with bronchogenic carcinoma. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1986;22(7):807-13.
32. Ortqvist A, Hedlund J, Burman LA, Elbel E, Höfer M, Leinonen M, Lindblad I, Sundelöf B, Kalin M. Randomised trial of 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in prevention of pneumonia in middle-aged and elderly people. Swedish Pneumococcal Vaccination Study Group. *Lancet* 1998 Feb 7;351(9100):399-403.
33. Conaty S, Watson L, Dinnes J, Waugh N. The effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccines in adults: a systematic review of observational studies and comparison with results from randomised controlled trials. *Vaccine* 2004 Aug 13;22(23-24):3214-24
34. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2008 Oct 17;83(42):373-84.
35. Moberley SA, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 Jan 23;(1):CD000422.
36. Huss A, Scott P, Stuck AE, Trotter C, Egger M. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis. *CMAJ* 2009 Jan 6;180(1):48-58.
37. CDC. Updated Recommendations for Prevention of Invasive Pneumococcal Disease Among Adults Using the 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine (PPSV23) of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2010 / 59(34):1102-1106. Disponible en <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5934a3.htm>