

## LA EVALUACIÓN GRADE DE LA EFECTIVIDAD DE LAS VACUNAS.

Jornada de debate «Apuntes para una política pública de vacunaciones»  
Organizada por Grupo de Vacunas de la SESPAS. Sede de la OMC, Madrid 28-oct-2013

### TODOS TENEMOS DESEOS DE HACER EL BIEN.

Todos tenemos deseo de hacer el bien, y hoy sabemos que nos lo recompensa nuestro cerebro evolutivo al activarse el núcleo accumbens. Este conocimiento hubiera deseado tenerlo Sigmund Freud para asociarlo con el “Super-yo” de su teoría del “Yo, Ello y Super-yo”. Cuando actuamos ayudando a los débiles o nos cohibimos de tomar algo ajeno el “Super-yo” (con las normas sociales más o menos embebidas) prevalece sobre el egoísmo inmediato, y el núcleo accumbens se activa ofreciendo una evolutiva recompensa. El **“deseo de hacer el bien” es la “buena voluntad o benevolencia”**, y es un universal en todas las civilizaciones humanas.

El psicólogo alemán Dietrich Dörner ha dedicado gran parte de sus investigaciones al resultado final de las acciones comenzadas con buena voluntad, llegando a la conclusión de que si bien la benevolencia causa mucha dicha, también causa mucho mal en el mundo. Dörner nos ha demostrado que **la buena voluntad no necesita esfuerzo cognitivo**, pero impregna nuestro interior de una fuerza impulsora para comenzar una acción y continuarla. Por lo general la benevolencia se satura rápidamente dando una solución simple. Si la realidad es simple, con esto basta para un buen resultado. Pero si la realidad es compleja, hace falta adicionalmente un ejercicio cognitivo para comprender la complejidad, es decir las mutuas interrelaciones entre sus variables. Al actuar voluntariamente sobre una variable, involuntariamente estamos moviendo varias de las demás. Y para analizar y comprender las variables y sus relaciones hace falta *“frontalizar”*, es decir *pensar con el lóbulo frontal*. La mala noticia es que, como mínimo las cinco primeras veces, pensar con el lóbulo frontal duele, y a veces mucho. Y siendo nuestro cerebro perezoso y tendente a la autocomplacencia, solemos hacer de todo para eludir el esfuerzo de pensar, manipulándonos simultáneamente los hechos para no sentirnos mal con nosotros mismos, muy especialmente en lo que afecta a nuestra autoimagen de moralidad y de competencia. Se entiende por qué una persona con poder e impelida sólo por sus creencias y su buena voluntad tenga grandes posibilidades de causar daños a los demás.

Dörner ha diseñado inteligentes ejercicios para aprender a actuar sobre un sistema complejo sólo cuando la benevolencia se sigue de una comprensión de la interrelación entre las variables, porque para un buen resultado la benevolencia es una condición necesaria pero no suficiente. En realidad para ser suficiente hace falta mucho más esfuerzo cognitivo, al menos las primeras cinco veces<sup>1</sup>.

### EL MECANISMO DE ACCIÓN.

La forma actual de exponer el razonamiento fisiopatológico de las enfermedades y los fármacos que intentan atajarlas es el mecanismo de acción. El mecanismo de acción es una conjetura (la conjetura más plausible) para explicar o justificar un resultado final desde las variables tenidas en cuenta al principio, conectándolos mediante una o varias de las rutas celulares-moleculares conocidas. Y mientras incurra en anomalías científicas, como atentar al principio de no contradicción (según el cual una causa no puede dar lugar a un evento y su contrario), se trata de una conjetura provisional.

En su mayoría la conjetura es un *constructo* cuyo argumento muestra una ruta simple, que sin embargo forma parte de un “sistema complejo” que no es mostrado. Y esto obedece:

---

<sup>1</sup> Dietrich Dörner. La lógica del fracaso: La toma de decisiones en situaciones complejas (Die logia des misslingen: Strategisches denken in komplexen situationen, 1989). Traducción de Sussane Lehman. Madrid. Ed Modus Laborando SL. 2009.

1) al desconocimiento del sistema complejo; 2) al desconocimiento de las relaciones interdependientes entre las variables del sistema; ó 3) a la intención de aumentar el número de personas que entiendan la ruta mostrada porque el sistema complejo no está su alcance, no está en su expectativa, o es propaganda de una media verdad.

Queremos referirnos a que, salvo para la explicación perfecta causa-efecto de un problema de “dos factores” con resultado inmediato, la prevención o curación de enfermedades suelen ser más complejas porque están asociadas a: 1) variables conocidas y desconocidas que pueden o no interactuar entre ellas; 2) una evolución en el tiempo, y no sólo un simple “paso y hecho conseguido”; 3) efectos que actúan con retardo, por lo que los resultados de una acción no siempre son evidentes de inmediato; 4) variables que actúan dinámicamente, en respuesta a estímulos externos o internos, incluso si nosotros no actuamos en absoluto; y 5) comportamiento “caótico”, donde muy pequeños cambios en el estado inicial o acciones aparentemente pequeñas pueden tener consecuencias dramáticas más adelante.

Por estas razones, incluso en los casos más simples, cada una de las variables multiasociadas se constituye como condición necesaria, pero no suficiente. Así por ejemplo, aunque exista una asociación causal entre A (germen) y B (enfermedad), ello no quiere decir que después de A (germen) siempre tenga que ocurrir B (enfermedad). Efectivamente, Max von Pettenkoffer, uno de los pioneros alemanes de la higiene y epidemiología, demostró que la presencia del *Vibrio cholerae* no es causa suficiente para desarrollar el cólera. En 1892, este investigador ingirió, ante una concurrida audiencia, un mililitro de un cultivo fresco preparado por los colaboradores de Koch a partir de las heces de un paciente que agonizaba a causa del cólera. Pese a ello, y con el disgusto de los discípulos de Koch, Pettenkoffer salió sano y salvo del experimento. Este investigador no negaba que la presencia del *Vibrio cholerae* es causa necesaria del cólera, sino que quería demostrar que no es causa suficiente.

Estando preso en dos campos de concentración desde 1941, Archie Cochrane se dio cuenta de lo mismo con el bacilo tuberculoso y la tuberculosis, tras su minucioso estudio epidemiológico de los resultados en salud durante 2,5 años (1942-45).

## **SOBRECONFIANZA EN LAS VARIABLES SUBROGADAS.**

Son numerosos los fármacos autorizados por la FDA y la EMA tras mostrar diferencias estadísticamente significativas en variables intermedias frente a placebo, bajo la suposición de que éstas son subrogadas, es decir que predicen los resultados en salud, y por eso actúan como sus representantes. Sin embargo, también aumenta progresivamente la lista de fracasos de “variables subrogadas” en la predicción de resultados en salud, a pesar de que complacen por “sus buenos valores intermedios”. El acudir a esta estrategia responde al esquema de *razonamiento fisiopatológico y mecanismo de acción*: una ruta celular molecular simple dentro de un sistema complejo. Esta es una descripción epistemológica, y no una crítica destructiva, pues hay determinadas circunstancias de urgencia o graves daños, en los que este esquema simple, aunque no sea estrictamente satisfactorio, puede ser ético.

En 2010 Nissen, un cardiólogo de Cleveland, publicó un metaanálisis en el que comparaba rosiglitazona frente a placebo y mostró a la comunidad biomédica que el antidiabético, aunque reduce la hemoglobina glicosilada, aumenta la tasa de infartos de miocardio y no es mejor que placebo en la mortalidad cardiovascular ni en la mortalidad total<sup>2</sup>.

Hay bastantes ejemplos de medicamentos que mejoran los valores de variables intermedias y sin embargo tienen peores resultados en salud. Dan fe de ellos, entre otros más, los estudios CAST, CONCORDE, CHOIR, CREATE, ENHANCE, RADIANCE, ACCORD, ILLUMINATE, ROADMAP, ORIENT, etc.

<sup>2</sup> Nissen SE, Wolski K. Rosiglitazone Revisited: An Updated Meta-analysis of Risk for Myocardial Infarction and Cardiovascular Mortality. Arch Intern Med 2010;170(14):1191-1201.

En el reciente mes de octubre se ha publicado el ensayo clínico SAVOR-TIMI 53, que comparaba saxagliptina frente a placebo. Al cabo de 2 años, saxagliptina ofrecía mejor valor de hemoglobina glicosilada que placebo, pero una mayor tasa de hospitalización por insuficiencia cardíaca, y similar tasa de eventos cardiovasculares mayores y mortalidad cardiovascular<sup>3</sup>. En el mismo número del NEJM donde apareció este estudio, Hyatt y col publicaron un artículo editorial que culminaba diciendo: “Es decepcionante que ni el control intensivo de la glucemia ni el uso de medicamentos específicos para la diabetes se asocie con cualquier indicio de beneficio cardiovascular. Así, la evidencia no apoya el uso de la hemoglobina glicosilada como una subrogada válida para evaluar los riesgos y beneficios cardiovasculares de la terapia de la diabetes<sup>4</sup>.”

También sucede análogamente en intervenciones no farmacológicas, como por ejemplo la restricción de sal (frente a la no restricción) en la prevención de enfermedad cardiovascular<sup>5</sup>, o la intervención intensiva en estilos de vida (frente a una convencional) para la prevención de eventos macro y microvasculares en diabéticos tipo 2 durante 10 años (estudio LookAHEAD)<sup>6</sup>.

Con las vacunas también ocurre. En el reciente mes de octubre se ha publicado un ECA en varones sanos de alto riesgo de contaminarse con el VIH, en los que se compara el régimen de una vacuna VIH-1 DNA y refuerzo con rAd5 frente a placebo desde la semana 28 a la 104. El ECA hubo de pararse antes de tiempo por falta de eficacia, porque no había diferencia estadísticamente significativa entre los 41/1251 (3,28%) infectados en el grupo de vacuna y los 31/1245 (2,49%) en el grupo placebo,  $p=0,24$ <sup>7</sup>. Ahora bien, la respuesta humoral había sido satisfactoria en los vacunados, tanto en este ensayo como en algunos otros anteriores, de entre los que citamos el Fase I de Jaoko<sup>8</sup>.

## **EL CASO PARTICULAR DE LA VACUNA NEUMOCÓCICA DE 7 POLISACÁRIDOS CONJUGADOS CON LA PROTEÍNA CRM 197 (7vPnC).**

La invocación como variable subrogada de la elevación del tenor en sangre de anticuerpos es problemática incluso en los casos en los que la vacuna se aprueba tras un ECA con resultados en salud y no únicamente con la seroconversión.

El ensayo pivotal lo realizaron Black y col, asignando aleatoriamente 18.927 **niños menores de 2 años** al grupo de vacuna 7vPnC y 18.941 al grupo placebo. Con 4 dosis, evaluaron los eventos de enfermedad neumocócica invasiva, neumonía neumocócica y otitis aguda media. El escenario fue el territorio del Northern Kaiser Permanent de California en 1999. El 97% del grupo de 7vPnC elevó la tasa de los 7 anticuerpos específicos por encima de 0,15 mcg/ml, mientras que el grupo placebo lo hizo el 5% en el serotipo 4 y el 35% para el 19F. Los autores teorizaban con que la protección podría estar entre 0,15 y 0,50 mcg/ml, si bien añadían que estos títulos podrían variar en función del serotipo y de la ubicación del germen

<sup>3</sup> Scirica BM et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2013 Oct 3; 369:1317-1326.

<sup>4</sup> W.R. Hiatt WR, Kul S, Smith RJ. The Cardiovascular Safety of Diabetes Drugs — Insights from the Rosiglitazone Experience. *N Engl J Med*. 2013 Oct 3;369(14):1285-1287.

<sup>5</sup> Taylor RS, Ashton KE, Moxham T, Hooper L, Ebrahim S. Reduced dietary salt for the prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Jul 6;(7):CD009217.

<sup>6</sup> Gregg EW, Chen H, Wagenknecht LE, et al. Association of an Intensive Lifestyle Intervention With Remission of Type 2 Diabetes. *JAMA*. 2012 Dec 19;308(23):2489-2496.

<sup>7</sup> Hammer SM, Sobieszczyk ME, Janes H, et al. Efficacy Trial of a DNA/rAd5 HIV-1 Preventive Vaccine. *N Engl J Med*. 2013 Oct 7. [Epub ahead of print]

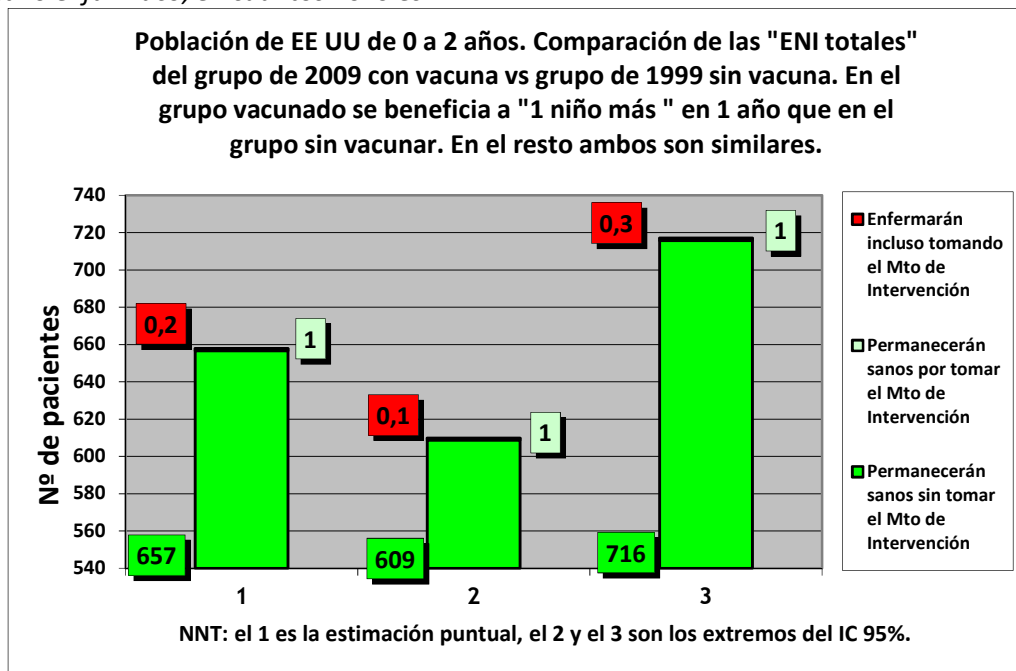
<sup>8</sup> Jaoko W et al. Safety and immunogenicity study of Multiclade HIV-1 adenoviral vector vaccine alone or as boost following a multiclade HIV-1 DNA vaccine in Africa. *PLoS One*. 2010 Sep 21;5(9):e12873.

en el organismo. Siguiendo su razonamiento, podríamos conjeturar que hubo un 97% con una seroconversión deseable.

Pasando de las variables intermedias a los resultados en salud, en **Enfermedad Neucomónica Invasiva (ENI) para los 7 serotipos**, hubo 3/18.927 (0,015%) eventos en el grupo de vacuna frente a 49/18.941 (0,25%) en el grupo placebo; RR 0,06 (0,02-0,2); RRR 93,87% (98,09%-80,35%); RAR 0,24% (0,16% a 0,31%); **NNT 412 (320 a 629)** en 1 año, y potencia 100%. El NNT nos dice que por cada niño al que benefició la vacuna, no benefició a 411 niños, o mejor dicho no benefició entre 319 y 628 niños. Obsérvese que la seroconversión deseada se produce también en el 97% de los 319 a 628 niños menores de 2 años a los no benefició.

Dado que en la práctica habitual la eficacia disminuye respecto al ensayo clínico, si acudimos a los datos del Núcleo de Vigilancia Activa Bacteriológica (ABCs)<sup>9</sup>, veremos que **en la población menor de 2 años de Estados Unidos**, la tasa en el prevacunal año 1999 era 183,90 por 100.000 (= 0,18390%) y en postvacunal año 2009 era 31,89 por 100.000 (=0,03189%). Las **ENI totales** en menores de 2 años registradas por el Active Bacterial Core surveillance fueron: 309/969.103 (0,03189%) en el postvacunal año 2009 frente a 943/512.769 (0,18390%) en el prevacunal año 1999; RR 0,17 (0,15-0,2); RRR 83% (80% a 85%); RAR 0,15% (0,14% a 0,16%); **NNT 658 (610 a 717)**; potencia 100%. La medida ha sido efectiva porque ha reducido 1 ENI en menores de 2 años de cada 658 menores de 2 años, pero no ha tenido ningún efecto en 657 menores de 2 años de cada 658 (o mejor dicho entre 609 y 706).

En todo caso la magnitud del efecto se observa mejor en el siguiente gráfico, que denominamos *la regla del 1*, que nos permite estimar "por cada 1 individuo en el que es efectivo el fármaco, en cuántos no lo es"<sup>10</sup>:



Obsérvese que hay 657 niños menores de 2 años (o mejor dicho entre 609 y 716) que no hubieran tenido ENI sin haberse vacunado. En éstos se produce la seroconversión deseada aproximadamente en un 97% sin que esto se traduzca en ningún beneficio, pero al mismo tiempo se les expone a los riesgos añadidos (efectos adversos), inconvenientes y costes.

<sup>9</sup> 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 2012 en <http://www.cdc.gov/abcs/reports-findings>.

<sup>10</sup> La "Regla del 1" cuando el control es placebo: Por cada "1" paciente en el que la intervención es efectiva, cuáles son los dos destinos de los restantes del NNT en los que no es efectiva. Disponible en: <https://evalmed.es/2020/04/26/03-la-regla-del-1-cuando-el-control-es-placebo/>

Si nos referimos a las **Muertes por ENI** en los niños menores de 2 años en EEUU, no hubo diferencia estadísticamente significativa, pues ocurrieron 5/969.103 (0,00052%) en el prevacunal año 1999 frente a 5/512.769 (0,00098%) en el postvacunal año 2009; RR 0,53 (0,15-1,83); RRR 47% (-83% a 85%); RAR 0,00% (0,00% a -0,001%); **NNT 217790 (74160 a -113435)**.

Se destacó también el “efecto rebaño”, aludiendo a que la vacunación sistemática en niños protege indirectamente a los mayores de 50 años en contacto con ellos. Pocas veces puede medirse el “efecto rebaño”, pero en este caso sí lo permiten los datos del ABCs de los mayores de 50 años en EE.UU. antes y después de la vacunación sistemática en niños. Las **ENI totales** se redujeron con un **NNT 7790 (6694 a 9356)** y las **Muertes por ENI** con un **NNT 28390 (22769 a 38417)**, y, como puede verse, en ambos casos la magnitud de efecto era muy baja, casi insignificante.

En España, los estudios de Guevara y col en Navarra<sup>11</sup>, de Ardanuy y col en la zona sur de Barcelona<sup>12</sup> y de Ochoa-Gondar y col en Tarragona<sup>13</sup> mostraron una disminución de los casos de ENI de los 7 serotipos, un aumento de las ENI de los otros serotipos por ocupación del nicho (algunos de los cuales eran más agresivos que los anteriores) y sin cambios en las ENI totales. Las tres zonas tenían amplia implantación de la vacuna 7vPnC en niños.

## **DEL TÍTULO DE ANTICUERPOS AL TÍTULO DE ANTICUERPOS CON ACTIVIDAD OPSONO-FAGOCÍTICA COMO SUBROGADA.**

Debemos ascender a un segundo peldaño, porque en nuestra exposición no hemos señalado las anomalías de haber dado por válida como subrogada a la elevación de los anticuerpos hasta un posible tenor en sangre.

Las concentraciones de anticuerpos después de la vacunación se analizan mayoritariamente mediante un “ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas” (ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay), método que mide la IgG específica contra cada serotipo. Ahora bien, 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 ex vivo**, utilizando para ello células fagocíticas cultivadas en micropocillos. Este ensayo parece estar correlacionado con las estimaciones puntuales de la eficacia de la vacuna y **puede ser un mejor indicador de la respuesta inmune a la vacunación que las determinaciones de IgG mediante 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  $\leq 800$  unidades formadoras de colonias para provocar bacteriemia en el 100% de los ratones en 48 horas tras el inóculo.

El título de anticuerpos con Actividad Opsono-Fagocítica (OPA) es el recíproco de la dilución del suero que destruye más del 50% de bacterias, comparado con el pocillo control que contiene sólo bacteria.

<sup>11</sup> Guevara M, Barricarte A, Gil-Setas A, García-Irure JJ, Beristain X, Torroba L, Petit A, Polo Vigos 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.

<sup>12</sup> 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.

<sup>13</sup> 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.

Johnson y col inocularon a los ratones lactantes con neumococos de los serotipos específicos justo después de la vacuna, y observaron que **el título de anticuerpos con Actividad Opsono-Fagocítica (OPA) estaba altamente correlacionado 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 Opsono-Fagocítico de las IgG (para los serotipos específicos) en el suero del ratón era  $>8$ .

No encontraron correlación ( $r=0,008; p=0,63$ ) entre las concentraciones en suero de ratón de IgG (para los serotipos específicos) medidas por ELISA y la protección de la bacteriemia a las 48 horas. Del mismo modo, **no hubo correlación significativa ( $r= 0,20, p= 0,22$ ) entre las concentraciones de IgG y las de IgG con Actividad Opsono-Fagocítica para todos los serotipos combinados en las muestras de suero analizadas<sup>14</sup>.**

### **AUTORIZACIÓN DE LA 13vPnC MEDIANTE EL TÍTULO DE ANTICUERPOS CON ACTIVIDAD OPSONOFAGOCÍTICA (EX VIVO) COMO SUBROGADA.**

No pudiendo considerar el título de los anticuerpos elevados como subrogada, podemos ascender a un tercer peldaño para ver si lo puede ser el título de anticuerpos con Actividad Opsono-Fagocítica (*ex vivo*).

Hace algunos meses se autorizó la comercialización de la vacuna neumocócica de 13 polisacáridos conjugados con la proteína CRM 197 (13vPnC) sin haber demostrado la eficacia protectora a la ENI mediante ensayo clínico. La FDA aceptó el criterio de No Inferioridad de la 13vPnC frente a su antecesora 7vPnC comparando los 7 títulos de anticuerpos con Actividad Opsono-Fagocítica comunes, y una consensuada elevación de los restantes 6 respecto a antes de la vacunación. Sin embargo, aunque mejor que la anterior, este título tampoco es una buena subrogada, porque, como se deriva de la reunión de expertos de la en Ottawa en 2008, existen muchas incertidumbres en cuanto a la técnica de medición y al valor del título de cada serotipo para la comparación. Pero hay una limitación aún mayor, y es que no hay ninguna prueba que conecte la ratio entre los títulos OPA *ex vivo* de aspirante y comparador con resultados en salud.

A pesar de estas limitaciones, cuando el riesgo basal es alto, como en países en desarrollo, podría ser aceptable en aplicación del principio de precaución, cuyo buen uso exige la inmediata y continua búsqueda de la magnitud del efecto en las variables de resultados en salud, al menos mediante estudios observacionales posautorización. Ahora bien, cuando el riesgo basal es bajo, como sucede en España, este procedimiento es una sobreutilización del principio de precaución. Y no es un eximente el sorprendente hecho de que se ha exigido al titular que demuestre los resultados en salud mediante un ensayo clínico (CAPITA) después de la comercialización.

#### **La reunión de expertos de la OMS en Ottawa en 2008.**

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 es introducir por las agencias de la ONU las nuevas vacuna en países en desarrollo. El propio título revela que no se trata de resultados en salud sino de variables intermedias más o menos subrogadas, 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

<sup>14</sup> 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.

vacuna; y b) la demostración de la funcionalidad de esas IgG mediante la comparación de sus respectivas Actividades Opsono-Fagocíticas. Tal demostración pretende conectarse mediante estos procedimientos indirectos con la efectividad de la predecesora 7vPnC en la reducción de la tasa de ENI. 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, no vinculado a la demostración indirecta de eficacia de una vacuna conjugada predecesora.

Se señaló la variabilidad intralaboratorio en la medición de las concentraciones de los IgG específicos mediante ELISA, por lo que una de las conclusiones es la 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<sup>15</sup>.

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<sup>16</sup>. 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, pero se consideró que hay una limitada evidencia de que el título 1: 8 prediga la protección de algunos serotipos.

Dadas las incertidumbres relativas a la interpretación de los datos de ELISA y OPA, es muy importante una presentación completa de todos los parámetros posibles de la respuesta inmune (por ejemplo, los porcentajes como el de llegar varias concentraciones de anticuerpos o títulos, las curvas de distribución, la comparación de las tasas de seroconversión en forma de ratios de las medias geométricas). La persistencia de anticuerpos y las respuestas a las dosis de recuerdo de las vacunas conjugadas, puede ayudar a apoyar la evaluación de la respuesta inmune después de la primera dosis. Las limitaciones para la capacidad predictiva de los datos de inmunogenicidad antes de la autorización apoyan fuertemente la necesidad de extensos estudios poscomercialización 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 a largo plazo de todos los serotipos debido a la posibilidad de disminución de la inmunidad, a la falta de refuerzo natural debido a las bajas tasas de circulación y al reemplazo de cepas.

## **GRADE: EVALUACIÓN DE LOS BENEFICIOS, RIESGOS, INCONVENIENTES Y COSTES (BRIC) SOBRE RESULTADOS EN SALUD QUE IMPORTAN AL PACIENTE.**

Nota: Por no alargar las frases innecesariamente, los términos "clínico" y "paciente" abarcan en este caso a "el que responde de la prescripción de la vacuna" y "usuario sano o enfermo de la población diana", respectivamente.

Una evaluación **BRIC** se justifica porque las evaluaciones de la EMA, así como sus guías de evaluación dirigidas a los promotores para la aprobación de sus nuevos fármacos, tienen su

<sup>15</sup> 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.

<sup>16</sup> Romero-Steiner S et al. 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.

epistemología propia. Una epistemología que sirve para la autorización de comercialización, y como tal lo hace bien y muy bien. Pero esa epistemología no es la epistemología de clínicos y pacientes, pues éstos necesitan algo más (y algo menos) que lo ofrecido en las evaluaciones de la EMA. Los clínicos y pacientes necesitan evaluaciones que se hagan sobre “las variables de resultados en salud que importan al paciente informado”, expresando los cálculos en un balance de beneficios y riesgos añadidos que justifiquen los inconvenientes y los costes (BRIC).

Es importante destacar que para la comprensión de la cantidad de riesgos evitados y añadidos y una toma de decisiones más o menos compartida, además de la expresión en RR o su ratio equivalente, sus resultados deben calcularse y expresarse también en RAR y NNT cuando ello no sea imposible, tanto para evitar incurrir en el efecto marco, como para permitir establecer el balance de beneficios y riesgos, pues éste es imposible matemáticamente sólo con el RR o su complementario la RRR<sup>17</sup>.

Un fármaco puede cumplir con la primera epistemología y simultáneamente cumplir con la segunda, pero podría cumplir con la primera sin saturar la segunda.

### RESUMIDAMENTE, UN BALANCE BRIC SE HACE ASÍ.

Un panel “de expertos”, que preferentemente incluya a enfermos/sanos informados, define por orden los criterios de los 3 ejes para la revisión:

1) Para qué enfermos/sanos [con edad, sexo y características sociodemográficas mínimas] con un riesgo basal conocido.

2) Para qué resultados en salud que importan a esos enfermos/sanos, tanto de beneficios como de riesgos añadidos, recogiendo adicionalmente las variables intermedias y de laboratorio y tratándolas en el lugar que les corresponda en función de su Valor Predictivo.

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

ENI: enfermedad neumocócica invasiva

(\*) Puntuación 7, 8 y 9 (riesgos graves): críticos para tomar la decisión; 4, 5 y 6 (riesgos moderados): importantes pero no críticos para tomar la decisión; 1, 2 y 3 (riesgos leves): no importantes para tomar la decisión.

<sup>17</sup> Álvarez Cienfuegos A, Montañó Barrientos A, Baquero Barroso MJ, Rubio Núñez PL, Candela Marroquín E, Gavilán Moral E, Gómez Santana MC, Sánchez Robles GA ¿Es clínicamente relevante además de estadísticamente significativo? Web evalmed.es 31-10-2014 Disponible en <https://evalmed.es/2020/04/20/modulo-1-1-estimacion-de-las-medidas-de-la-efectividad/>

3) Frente a qué fármacos de control (los más acreditados y de perfil mejor conocido) se va a comparar, aunque en su defecto se tomará por orden de preferencia como grupo control: 1) placebo simultáneo; 2) cohorte similar sin exposición extraída de la misma población; 3) misma población antes de la exposición.

### EN EL CASO QUE NOS SIRVE DE EJEMPLO, UN RESUMEN DE LOS RESULTADOS ENCONTRADOS TRAS LA BÚSQUEDA FUE:

Perfil "Persona de 50 años o más"		RESULTADOS	
VARIABLES DE RESULTADOS EN SALUD BUSCADAS	Puntuación ordinal de importancia (*)	13vPnC vs Placebo	13vPnC vs 23vPS
<b>1º En las que se evalúa conjuntamente la disminución y el aumento del riesgo basal</b>			
Mortalidad por todas las causas	9	No hay datos	No hay datos
<b>2º En las que se evalúa la disminución del riesgo basal</b>			
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
<b>3º En las que se evalúa el aumento del riesgo basal</b>			
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 pivotales 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

Como corolario, se nos ofrece un medicamento para reducir la cantidad de un riesgo basal grave cuya cantidad no está bien establecida en España, que ofrece mejor valor en variables intermedias que un placebo, pero cuyo beneficio en salud es aún desconocido y cuyo riesgo añadido, aún incierto, se irá estableciendo a medida que lo utilice un gran número de personas.

Una visión más extensa y profunda puede verse en nuestra evaluación GRADE: *¿Prevenir 13 para la vacunación sistemática en mayores de 50 años?*<sup>18</sup>

#### RESUMEN:

**1)** La buena voluntad (benevolencia o deseo de hacer el bien) es un universal en todas las civilizaciones, y no exige ningún ejercicio cognitivo. Su primera expresión es una solución simple. Si el problema es simple (ej. dos variables y resolución inmediata), basta para un buen resultado. Pero si el problema es complejo (ej. resultados en salud que importan a los pacientes/usuarios), hace falta un ejercicio cognitivo adicional para la comprender las interrelaciones entre las variables que no están a primera vista.

**2)** El mecanismo de acción es una conjetura (la conjetura más plausible) para explicar o justificar un resultado final desde las variables tenidas en cuenta al principio, conectándolos mediante una o varias de las rutas celulares-moleculares conocidas. Y mientras incurra en anomalías científicas, como atentar al principio de no contradicción (según el cual una causa no puede dar lugar a un evento y su contrario), se trata de una conjetura provisional. En su mayoría la conjetura es un constructo cuyo argumento muestra una ruta simple, que sin embargo forma parte de un "sistema complejo" que no es mostrado.

<sup>18</sup> Enrique Gavilán 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. *¿Prevenir 13 para vacunación sistemática de adultos con más de 50 años?* Boletín Terapéutico Extremeño. 2012 Jul;3(2). Disponible en <https://evalmed.es/2015/09/23/revision-grade-prevenir-13-en-mayores-de-65-anos/>

**3)** La planificación y práctica con las variables intermedias (supuestamente subrogadas) responden al esquema del razonamiento fisiopatológico / mecanismo de acción.

**4)** Hay un creciente número de medicamentos que al compararlos con placebo (u otro control) ofrecen mejores valores en las variables intermedias que los controles, y sin embargo se comportan de un modo similar en resultados en salud que importan a los pacientes/usuarios. Más allá de esto, hay incluso algunos medicamentos con significativamente peores resultados en salud que el placebo (u otro control).

**5)** La EMA (y la FDA) basa la autorización para la comercialización de algunas vacunas en estudios pivotaes sobre mejor resultado que el control en una o más variables intermedias (supuestamente subrogadas).

**6)** Las evaluaciones de la EMA tienen su epistemología propia. Una epistemología que sirve para la autorización de comercialización, y como tal lo hace bien y muy bien. Pero esa epistemología no es la epistemología de clínicos y pacientes, pues éstos necesitan algo más (y algo menos) que lo ofrecido en las evaluaciones de la EMA. Los clínicos y pacientes necesitan evaluaciones que se hagan sobre “las variables de resultados en salud que importan al paciente informado”, expresando los cálculos en un balance de beneficios y riesgos añadidos que justifiquen los inconvenientes y los costes (BRIC). Un fármaco puede cumplir con la primera epistemología y simultáneamente cumplir con la segunda, pero podría cumplir con la primera sin saturar la segunda.