



Artículo Valorado Críticamente

Una vacuna neumocócica conjugada 11-valente no reduce significativamente las neumonías adquiridas en la comunidad con diagnóstico radiológico en niños menores de dos años

Carlos Ochoa Sangrador. Servicio de Pediatría. Hospital Virgen de la Concha. Zamora (España).

Correo electrónico: cochoas@meditex.es

Jesús María Andrés de Llano. Servicio de Pediatría. Hospital General del Río Carrión. Palencia (España).

Correo electrónico: jmandres@ono.com

Términos clave en inglés: pneumococcal vaccines; pneumonia: prevention and control

Términos clave en español: vacuna neumocócica; neumonía: prevención y control

Fecha de recepción: 3 de agosto de 2009

Fecha de aceptación: 11 de agosto de 2009

Fecha de publicación en Internet: 10 de septiembre de 2009

Evid Pediatr. 2009; 5: 63 doi: vol5/2009_numero_3/2009_vol5_numero3.7.htm

Cómo citar este artículo

Ochoa Sangrador C, Andrés de Llano J. Una vacuna neumocócica conjugada 11-valente no reduce significativamente las neumonías adquiridas en la comunidad con diagnóstico radiológico en niños menores de dos años. Evid Pediatr. 2009; 5: 63

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín por medio del ETOC en <http://www.aepap.org/EvidPediatr/etoc.htm>

Este artículo está disponible en: http://www.aepap.org/EvidPediatr/numeros/vol5/2009_numero_3/2009_vol5_numero3.7.htm

EVIDENCIAS EN PEDIATRIA es la revista oficial del Grupo de Pediatría Basada en la Evidencia de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. © 2005-09. Todos los derechos reservados. ISSN : 1885-7388

Una vacuna neumocócica conjugada 11-valente no reduce significativamente las neumonías adquiridas en la comunidad con diagnóstico radiológico en niños menores de dos años

Carlos Ochoa Sangrador. Servicio de Pediatría. Hospital Virgen de la Concha. Zamora (España).

Correo electrónico: cochoas@meditex.es

Jesús María Andrés de Llano. Servicio de Pediatría. Hospital General del Río Carrión. Palencia (España).

Referencia bibliográfica: Lucero MG, Nohynek H, Williams G, Tallo V, Simões EA, Lupisan S, et al. Efficacy of an 11-valent pneumococcal conjugate vaccine against radiologically confirmed pneumonia among children less than 2 years of age in the Philippines: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatr Infect Dis J.* 2009; 28:455-62.

RESUMEN

Conclusiones de los autores del estudio: una vacuna neumocócica conjugada 11-valente produce una reducción del 22,9% de las neumonías adquiridas en la comunidad confirmada radiológicamente en niños menores de 2 años; este hecho sugiere que una quinta parte de dichas neumonías son producidas por neumococo.

Comentario de los revisores: una vacuna neumocócica conjugada 11-valente no previene significativamente la neumonía adquirida en la comunidad con diagnóstico radiológico en los dos primeros años de vida. Aunque es previsible, considerando otros estudios publicados, que esta vacuna pueda prevenir un porcentaje de neumonías, su uso va a seguir basándose en la prevención de enfermedad invasiva neumocócica, ya que resulta arriesgado estimar el impacto de la vacuna sobre otros resultados.

Palabras clave: vacuna neumocócica; neumonía: prevención y control

An 11-valent pneumococcal conjugate vaccine does not prevent significantly the community-acquired radiologically confirmed pneumonia in children younger than 2 years of age

ABSTRACT

Authors' conclusions: an 11-valent pneumococcal conjugate vaccine produces a 22.9% reduction of community-acquired radiologically confirmed pneumonia in children younger than 2 years of age; this fact suggests that at least one-fifth of these pneumonias are caused by pneumococcus.

Reviewers' commentary: an 11-valent pneumococcal conjugate vaccine does not prevent significantly the community-acquired radiologically confirmed pneumonia in children younger than 2 years of age. Although it is predictable, considering other studies, that this vaccine could prevent a percentage of pneumonias, its use will continue being based on the prevention of invasive pneumococcal disease, since it is risky to estimate the impact of the vaccine on other outcomes.

Keywords: pneumococcal vaccines; pneumonia: prevention and control

Resumen estructurado:

Objetivo: evaluar la eficacia de una vacuna antineumocócica conjugada (VAC) 11-valente en la prevención de neumonías adquiridas en la comunidad comprobadas radiológicamente en menores de 2 años de edad.

Diseño: ensayo clínico aleatorio doble ciego, grupos paralelos, controlado con placebo.

Emplazamiento: entorno poblacional. Provincia predominantemente rural de Filipinas. Área en vías de desarrollo con baja tasa de mortalidad y baja prevalencia de infección por virus de la inmunodeficiencia humana.

Población de estudio: niños menores de dos años reclutados en 48 centros de salud gubernamentales en el momento de la consulta para la primera vacunación, desde Julio de 2000 a diciembre de 2003.

Intervención: los niños fueron asignados aleatoriamente para recibir tres dosis de VAC frente a 11 serotipos de neumococo (1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) o placebo (suero salino), preparadas por Sanofi-Pasteur, administradas intramuscularmente a partir de las seis semanas de

edad y antes de los seis meses. La aleatorización se realizó por bloques con ocultación mediante tres letras para la VAC y otras tres para el placebo. La vacuna o placebo se administró simultáneamente, en muslos distintos con una vacuna combinada de Sanofi-Pasteur frente a difteria, tétanos, tos ferina acelular, *Haemophilus influenzae* tipo b, polio oral y hepatitis B. A los niños que no la habían recibido previamente se les aplicó la vacuna BCG.

Medición del resultado: la medida principal de resultado era la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) confirmada radiológicamente, según criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en los dos primeros años de vida. Se consideraron NAC las iniciadas extrahospitalariamente o en las primeras 72 horas de ingreso. Las medidas secundarias eran NAC clínica, enfermedad invasiva con identificación de neumococo de serotipo incluido en la vacuna y la aparición de efectos adversos. La clínica de la NAC se definió como tos y/o dificultad respiratoria de menos de dos semanas de duración, utilizando criterios de gravedad de la OMS, en función de la frecuencia respiratoria, tiraje, cianosis y/o

dificultad para alimentarse o beber. Las medidas de resultado fueron detectadas mediante búsqueda activa de registros de episodios identificados en un hospital público de referencia y tres hospitales privados y mediante visitas domiciliarias. Se realizó un estudio de concordancia de la interpretación de las radiografías de tórax en el hospital público. Se realizó un análisis por protocolo (episodios acaecidos tras 14 días de la tercera dosis vacunal) y por intención de tratar (tras la primera dosis vacunal).

Resultados principales: se reclutaron 12.194 niños, de los que 6.013 recibieron VAN y 6.018 placebo. El 98,7% recibieron las tres dosis. Se identificaron 3.283 episodios de los que se examinaron 3.074, el 91% de los cuales tenían radiografía de tórax. En el análisis por protocolo se identificaron 93 NAC con confirmación radiológica en el grupo con VAN (10,4 por mil niños/año) y 120 en el grupo placebo (13,4 por mil niños/año); la eficacia vacunal (reducción relativa del riesgo [RRR]) fue del 22,9% (intervalo de confianza del 95% [IC 95%] -1,1 a 41,2%; $p=0,06$). En el análisis por intención de tratar se encontraron 119 y 141 episodios en los grupos de vacuna y placebo (RRR 16%; IC95% -7,3 a 34,2%). Las diferencias entre ambos análisis se debieron principalmente a episodios acaecidos tras la segunda dosis vacunal. La eficacia sólo fue significativa en el análisis por protocolo de un subgrupo de niños menores de 1 año (RRR 34%; IC95% 4,8 a 54,3%). Se encontró una mayor frecuencia de efectos adversos en el grupo que recibió la vacuna, a expensas de un mayor riesgo de eritema en el punto de inyección tras la tercera dosis, efectos adversos respiratorios tras la primera y segunda dosis de vacuna y de efectos no relacionados con neumonía tras la primera dosis (gastroenteritis y convulsiones).

Conclusión: tres dosis de vacuna neumocócica conjugada 11-valente producen una reducción del 22,9% de NAC confirmadas radiológicamente en menores de dos años. Las diferencias observadas sólo son significativas entre los menores de 1 año. No se observa eficacia en el análisis por intención de tratar ni para neumonías clínicas.

Conflicto de intereses: estudio financiado por consorcio público-privado en el que está incluido el laboratorio fabricante de la vacuna.

Fuente de financiación: consorcio público-privado y programa de ayuda de la Comunidad Económica Europea y distintas instituciones finlandesas.

Comentario crítico:

Justificación: la NAC es una de las principales causas de morbi-mortalidad, especialmente en países en vías de desarrollo, siendo un importante porcentaje de ellas debidas a distintos serotipos de neumococo. Una revisión sistemática publicada en 2004 concluyó que la VAN conjugada era eficaz para la prevención de enfermedad invasiva neumocócica producida por serotipos vacunales en la primera infancia, aunque no estaba clara su eficacia en la prevención de NAC con diagnóstico radiológico o clínico¹. Tres estudios realizados en Estados Unidos,

Sudáfrica y Gambia han encontrado una eficacia cercana al 23% para la prevención de NAC con diagnóstico radiológico²⁻³. Para valorar el impacto de un programa de vacunación antineumocócica resulta de gran importancia establecer su eficacia sobre las NAC en distintos entornos epidemiológicos.

Validez o rigor científico: se trata de un ensayo clínico aparentemente bien diseñado y ejecutado. No obstante, existen dudas en cuanto al procedimiento de ocultación de la aleatorización, en el que se emplean letras fijas para la identificación del producto a administrar, lo que, junto a la diferencia de efectos adversos locales entre grupos podría comprometer el enmascaramiento. Otro problema, del que resulta complejo juzgar su repercusión, es la posible heterogeneidad en la indicación de exploración radiológica entre los hospitales público y privado. Resulta importante destacar que las diferencias encontradas entre los análisis por protocolo y por intención de tratar, no se deben a cambios en la intervención asignada (recibida por el 98,7%), sino a las NAC que tienen tras la primera y segunda dosis de vacuna; aunque los autores destacan en sus comentarios los resultados del análisis por protocolo, el verdadero impacto del programa vacunal corresponde al del análisis por intención de tratar, ya que serán episodios no evitables en la práctica clínica.

Importancia clínica: una prevención del 22,9% de las NAC, en el análisis por intención de tratar, y del 16% en el análisis por intención de tratar, parece discreta ya que con la información disponible resulta difícil valorar la importancia clínica de los episodios evitados. A partir del análisis por intención de tratar podemos calcular que habría que tratar a 275 niños para evitar una NAC con diagnóstico radiológico. No obstante, ninguno de los análisis ofrecidos resultó significativo, por lo que la diferencia observada podría deberse al azar. Este hecho contrasta con lo observado en otros estudios²⁻⁴ realizados con VAN frente a 7 y 9 serotipos que han encontrado resultados cuantitativamente similares, pero estadísticamente significativos. Por otra parte, ante la ausencia de información etiológica de la mayoría de los casos no podemos saber la eficacia sobre las NAC neumocócicas y resulta arriesgado asumir que la diferencia observada corresponde a dichos casos. Finalmente, considerando la mayor frecuencia de efectos adversos observado en el grupo tratado, sorprende que dicha información no se haya detallado.

Aplicabilidad en la práctica clínica: considerando el diferente entorno epidemiológico y las limitaciones de los resultados no está clara la aplicabilidad de este estudio en nuestro medio. Aunque es previsible, considerando otros estudios publicados, que la VAN pueda prevenir un pequeño porcentaje de episodios de NAC, la indicación del programa de VAN va a seguir basándose en la prevención de enfermedad invasiva neumocócica, ya que resulta arriesgado estimar el impacto del programa sobre otros resultados^{5,6}. Asimismo, resultará fundamental en el futuro considerar si la aplicación de la VAN desencadena o no algún fenómeno de reemplazo de serotipos de

neumococo implicados en la NAC⁷.

Conflicto de intereses de los autores del comentario:

no existe.

Bibliografía:

1.- Lucero MG, Dulalia VE, Parreno RN, Lim-Quianzon DM, Nohynek H, Makela H, Williams G. Vacunas conjugadas antineumocócicas para la prevención de la neumonía con consolidación radiográfica y la enfermedad neumocócica invasiva por los serotipos de la vacuna en niños menores de dos años de edad (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

2.- Black S, Shinefield H, Ling S, Hansen J, Fireman B, Spring D, et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21:810-5.

3.- Klugman KP, Madhi SA, Huebner RE, Kohberger R, Mbelle N, Pierce N, et al. A trial of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with and those without HIV infection. *N Engl J Med*. 2003;349:1341-8.

4.- Cutts FT, Zaman SM, Enwere G, Jaffar S, Levine OS, Okoko JB, et al. Efficacy of nine-valent pneumococcal conjugate vaccine against pneumonia and invasive pneumococcal disease in The Gambia: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;365:1139-46.

5.- Cuestas E., Buñuel Álvarez JC. La vacuna antineumocócica no previene la otitis media con derrame. *Evid Pediatr*. 2008; 4:35.

6.- Orejón de Luna G, Ochoa Sangrador C. Una nueva vacuna frente a 11 serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, conjugada con una proteína de *Haemophilus influenzae*, reduce escasamente las otitis, diagnosticadas de forma restringida, en los dos primeros años de vida. *Evid Pediatr*. 2006; 2:28.

7.- Ruiz-Canela Cáceres J, Juanes de Toledo B. Enfermedad Neumocócica Invasiva: aumento de la incidencia de serotipos no vacunales tras la vacunación universal de los niños nativos de Alaska. *Evid Pediatr*. 2007; 3:74.