

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas
www.evidenciasenpediatria.es

Artículos Valorados Críticamente

La vacuna frente a meningococo del serogrupo B parece reducir el riesgo de enfermedad invasiva, aunque su impacto es pequeño

Ochoa Sangrador C¹, Molina Arias M², Ortega Páez E³

¹Servicio de Pediatría. Hospital Virgen de la Concha. Zamora. España.

²Servicio de Gastroenterología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid. España.

³Unidad de Gestión clínica Maracena. Distrito Granada-Metropolitano. Granada. España.

Correspondencia: Carlos Ochoa Sangrador, cochoas2@gmail.com

Palabras clave en español: programas de inmunización; infección meningocócica; eficacia, revisión sistemática.

Palabras clave en inglés: immunization programs; meningococcal infections; efficacy; systematic review.

Fecha de recepción: 24 de junio de 2019 • **Fecha de aceptación:** 1 de julio de 2019

Fecha de publicación del artículo: 10 de julio de 2019

Evid Pediatr. 2019;15:32.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Ochoa Sangrador C, Molina Arias M, Ortega Páez E. La vacuna frente a meningococo del serogrupo B parece reducir el riesgo de enfermedad invasiva, aunque su impacto es pequeño. Evid Pediatr. 2019;15:32.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2019;15:32>.

©2005-19 • ISSN: 1885-7388

La vacuna frente a meningococo del serogrupo B parece reducir el riesgo de enfermedad invasiva, aunque su impacto es pequeño

Ochoa Sangrador C¹, Molina Arias M², Ortega Páez E³

¹Servicio de Pediatría. Hospital Virgen de la Concha. Zamora. España.

²Servicio de Gastroenterología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid. España.

³Unidad de Gestión clínica Maracena. Distrito Granada-Metropolitano. Granada. España.

Correspondencia: Carlos Ochoa Sangrador, cochoas2@gmail.com

Artículo original: Cara Rodríguez M, Sánchez Robles GA. Revisión GRADE de Ensayos Clínicos y Estudios de Cohortes que contienen resultados en salud con vacunas contra meningococo B, administradas a niños de 0 a 12 meses de edad. En: Evalmedicamento [en línea] [consultado el 25/05/2019]. Disponible en: <http://evalmedicamento.weebly.com/evaluaciones/revisión-grade-de-ensayos-clínicos-y-est-de-cohortes-que-contienen-resultados-en-salud-con-vacunas-frente-a-meningococo-b-administradas-a-niños-de-0-a-12-meses-de-edad-actualizada-a-8-marzo-2019-marta-cara-Rodríguez-y-oficina-eval-mtos-del-ses>

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: la vacuna tetravalente contra 4 antígenos de meningococo B se asocia con una reducción relativa del riesgo del 42% de casos de enfermedad meningocócica B en niños de 0 a 12 meses de edad del Reino Unido (evidencia GRADE moderada). Extrapolando esa reducción del riesgo al riesgo basal de España, habría que vacunar a 19 729 menores de un año para evitar un caso.

Comentario de los revisores: la mejor evidencia sobre la eficacia de la vacuna procede de un estudio de cohortes, que es consistente con la información disponible sobre respuesta inmunitaria. La vacuna parece eficaz, pero no está clara su eficiencia, por lo que seguimos necesitando más información para documentar la toma de decisiones. Considerando la baja tasa de incidencia de la enfermedad meningocócica invasiva, es poco probable que esta información provenga de ensayos clínicos, por lo que habrá que considerar estudios de vigilancia epidemiológica y de coste-efectividad.

Palabras clave: programas de inmunización; infección meningocócica; eficacia; revisión sistemática.

The serogroup B meningococcal vaccine seems to reduce the risk of invasive disease, although its impact is small

Abstract

Authors' conclusions: the tetravalent vaccine against 4 meningococcal B antigens is associated with a relative risk reduction of 42% of cases of meningococcal B disease in children from 0 to 12 months of age in the United Kingdom (moderate GRADE evidence). Extrapolating this risk reduction to Spain's baseline risk, 19,729 children under one year of age should be vaccinated to avoid a case.

Reviewers' commentary: the best evidence on the efficacy of the vaccine comes from a cohort study, which is consistent with the available information on immune response. The vaccine seems effective but its efficiency is not clear, therefore, we still need more information to document decision making. Considering the low incidence rate of invasive meningococcal disease, it is unlikely that this information will come from clinical trials, consequently, surveillance and cost-effectiveness studies should be considered.

Key words: immunization programs; meningococcal infections; efficacy; systematic review.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: revisar la evidencia publicada sobre eficacia y seguridad de la vacuna frente a meningococo B.

Diseño: revisión sistemática cualitativa para efectos beneficiosos y revisión narrativa de otros efectos.

Fuentes de datos: PubMed. Se emplearon estrategias de búsqueda centradas en resultados de salud, farmacovigilancia y estudios de coste-efectividad.

Selección de estudios: ensayos clínicos aleatorizados y estudios de cohortes, además de informes de farmacovigilancia activa, con una vacuna contra meningococo B, administrada a niños, que analizaran o informaran de uno o más resultados en salud (casos de enfermedad meningocócica, mortalidad, secuelas y efectos graves o moderados).

Extracción de datos: de los ensayos clínicos se extrajeron datos de aleatorización, enmascaramiento, pérdidas, análisis por intención de tratar, análisis de sensibilidad, fuente de financiación y resultados. Del estudio de cohortes se extrajeron datos de la población expuesta y no expuesta, grado de cobertura vacunal y calidad de la medición del efecto. Se evaluaron criterios GRADE de calidad de forma individual para cada estudio, pero no para cada medida de efecto.

Resultados principales: se seleccionaron 17 ensayos clínicos o estudios de extensión que evaluaban variables inmunológicas, un estudio de cohortes que evaluaba el riesgo de enfermedad meningocócica B invasiva y dos estudios de farmacovigilancia. Se excluyeron todos los estudios de coste-efectividad encontrados por tener asunciones de eficacia basadas en seroconversión. Para la vacuna tetravalente contra 4 antígenos de meningococo B (4CMenB), en seis ensayos clínicos se describen las tasas de seroconversión con títulos teóricamente protectores en distintos momentos y con distintas pautas de vacunación, muy elevadas para los distintos antígenos, pero sin estimaciones agrupadas del efecto. Tres estudios de extensión describen una corta persistencia de los niveles de anticuerpos, pero sin estimaciones agrupadas. Para la vacuna bivalente contra 2 antígenos de meningococo (BMenB-FHbp), seis ensayos clínicos muestran resultados similares en población adolescente. Para los estudios de inmunidad, se describe una calidad de la evidencia GRADE baja o moderada-baja. Con respecto los estudios de farmacovigilancia, se describe una frecuencia alta de fiebre y reacciones locales en el punto de inyección.

Se describen los resultados de un único estudio de cohortes que compara la incidencia observada desde la implantación universal de la vacuna 4CMenB, con una pauta de dos dosis en el primer año de vida en el Reino Unido en 2015, con la incidencia esperada en función de la tendencia observada en los cinco años previos. Se presentan las estimaciones del estudio original, que corresponden a 37 casos observados en

312 616 niños en la cohorte vacunada (11,8 casos/100 000 frente a los 63,42 casos esperados (ajustando una reducción del 14% por la tendencia observada en los años previos); estos datos suponen un riesgo relativo de 0,58 (intervalo de confianza del 95% [IC 95]: 0,40 a 0,85) y un número necesario a vacunar (NNV) de 13 834 (IC 95: 7814 a 54 026). A esta estimación se le asigna una calidad GRADE moderada, cuestionando la falta de datos sobre los sujetos no vacunados en el periodo con vacunación y de los vacunados en el periodo previo por iniciativa familiar. Considerando el riesgo de enfermedad meningocócica B invasiva en España según los datos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, del periodo 2011 a 2014 (12,1 casos/100 000), estiman un NNV aplicable en nuestro medio de 19 729 (IC 95; 13 810 a 55 240).

Conclusión: la vacuna 4CMenB se asocia con una reducción relativa del riesgo del 42% de casos de enfermedad meningocócica B en niños de 0 a 12 meses de edad del Reino Unido (evidencia GRADE moderada). Extrapolando esa reducción del riesgo al riesgo basal de España, habría que vacunar a 19 729 menores de un año para evitar un caso.

Conflicto de intereses: los dos autores declaran no tener conflictos de intereses.

Fuente de financiación: no consta.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: la autorización y posterior comercialización de las vacunas frente al meningococo B en agosto de 2014 se basó en la demostración de la inducción de anticuerpos funcionales bactericidas en suero. Se asumió que el bajo riesgo de enfermedad invasiva hacía poco factible la realización de ensayos clínicos para demostrar una reducción de la incidencia de enfermedad. En 2015, el Reino Unido inició la vacunación universal con dos dosis de la vacuna 4CMenB en niños menores de 1 año. Los datos epidemiológicos iniciales indican que la vacuna es eficaz, lo que apoya la recomendación de vacunar del Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatra. El debate para plantear su implementación universal se centra actualmente en su coste-efectividad.

Validez o rigor científico: estudio que combina una revisión sistemática cualitativa con una revisión narrativa. La revisión sistemática define claramente la población, la intervención y las medidas de resultados. Presentan una valoración de la importancia de las medidas de resultado, referida a la opinión de los familiares, sin documentar, aunque parece razonable. La búsqueda bibliográfica no es exhaustiva, se limita a PubMed y las estrategias de búsqueda no son suficientemente sensibles. No obstante, dada la escasez de estudios, es poco probable que haya trabajos publicados incluíbles en otras bases de datos, al menos para la evaluación de eficacia clínica; aun así, considerando la relevancia de la revisión para la toma de decisiones, deberían haber buscado información en otras

fuentes, comunicaciones a congresos, registros epidemiológicos y de ensayos clínicos, así como contactar con los fabricantes de las vacunas. Los autores descartan los estudios de coste-efectividad, argumentando que las asunciones de eficacia vacunal se basan en inmunidad, a pesar de que contienen información de interés a la hora de juzgar la eficiencia de la vacunación universal. Se ha evaluado el riesgo de sesgo de los estudios individuales, con criterios de calidad adaptados al tipo de estudio, pero sorprende que apliquen los criterios GRADE a estudios individuales, solo justificado para el estudio de cohortes incluido¹, ya que es el único que analiza eficacia clínica. No aportan información del procedimiento de selección de estudios (diagrama PRISMA) ni de extracción de datos. A pesar de que en la metodología se prevé realizar metanálisis, no se comenta por qué no se hizo para los ensayos clínicos de respuesta inmunitaria, para los efectos adversos o para los estudios de coste efectividad. Estimaciones agrupadas de estos resultados serían de utilidad para conocer la rentabilidad de la vacunación. La calificación del grado de evidencia asignada para incidencia de enfermedad invasiva es razonable, considerando que parte de un estudio de cohortes. La evidencia es directa, precisa, con un tamaño del efecto importante (RR cercano a 0,50), ajustan por tendencia temporal y los resultados de inmunidad podrían considerarse un argumento de consistencia. Los autores rebajan la calidad por la falta de información de los niños en riesgo no vacunados en el periodo de estudio y por los vacunados por iniciativa privada en el año previo, sin embargo, esta limitación hubiera producido una atenuación del efecto, a favor de la hipótesis nula.

Importancia clínica: los principales resultados de esta revisión corresponden a los de la cohorte británica¹. En este estudio dos dosis de vacuna 4CMenB se asociaron a una reducción del 42% del riesgo de enfermedad invasiva por meningococo B. En esa cohorte se observó un caso menos de enfermedad atribuible cada 13 834 vacunados. La eficacia relativa parece buena, aunque en términos absolutos es muy pequeña, por el bajo riesgo basal. Si la tendencia actualmente decreciente de infección por meningococo B cambiara hacia cifras de incidencia mayores, podría mejorar el impacto estimado. Igualmente, si en vez de dos dosis se hubieran administrado tres dosis podría haber aumentado la eficacia. En cuanto a los efectos adversos, parece que la fiebre y las reacciones locales son frecuentes, aunque la revisión no aporta estimaciones agrupadas. Recientemente se ha emitido un informe epidemiológico², referido a una campaña vacunal selectiva en 2014, dirigida a población menor de 20 años de un área de Quebec (Canadá), en la que se había observado un aumento de incidencia entre los años 2006 a 2013. Se ha estimado una protección directa en los sujetos vacunados del 79% y una reducción del riesgo posvacunación respecto otras áreas no incluidas en la campaña del 86%. El informe no aporta datos detallados para menores de un año, las estimaciones de eficacia son muy imprecisas y su aplicabilidad es cuestionable, por los cambios epidemiológicos previos en el área afectada, aun así, es información concordante con lo observado en la cohorte británica.

A la hora de valorar la eficiencia de la vacunación resulta fundamental considerar la relación coste-beneficio. Algunos de los estudios de coste-efectividad publicados, desechados por los autores^{3,4}, muestran estimaciones de coste por año de vida ganado ajustado por calidad (AVAC), asumiendo una eficacia extrapolada de los estudios de inmunidad. Las estimaciones de los análisis de sensibilidad, que asumen una efectividad similar a la encontrada en la cohorte británica, encuentran cifras de coste incremental muy superiores al umbral de aceptabilidad de 30 000 euros por AVAC. El número de dosis de vacuna, su precio y los cambios epidemiológicos en el riesgo de enfermedad van a influir en las estimaciones.

Aplicabilidad en la práctica clínica: podrían argumentarse dudas sobre la aplicabilidad de las estimaciones de efectividad a nuestra población, por posibles diferencias en las cepas implicadas, aunque el estudio británico es la mejor aproximación que tenemos a la eficacia de la vacunación. Con esta podríamos evitar el 42% de los casos, aunque a un coste elevado, dado que tendríamos que vacunar a 19 729 menores de un año para evitar un caso (para un riesgo basal esperado en España de 12,1 casos por 100 000 según la tendencia de 2011 a 2014). Seguimos necesitando más información para documentar la toma de decisiones, pero esta información ya no vendrá de ensayos clínicos sino de estudios de vigilancia epidemiológica y de coste-efectividad. Un último aspecto que hay que considerar es el de la equidad; debemos tener en cuenta que en este momento la probabilidad de ser vacunado depende de la disponibilidad socioeconómica de la familia y no de criterios clínico-epidemiológicos.

Conflicto de intereses de los autores del comentario: no existe.

BIBLIOGRAFÍA

1. Parikh SR, Andrews NJ, Beebejaun K, Campbell H, Ribeiro S, Ward C, et al. Effectiveness and impact of a reduced infant schedule of 4CMenB vaccine against group B meningococcal disease in England: a national observational cohort study. *Lancet*. 2016;388:2775-82.
2. Institut National de Sante Publique du Quebec. Impact épidémiologique de la campagne de vaccination contre le méningocoque de sérogrupe B dans la région du Saguenay-Lac-Saint-Jean, en 2014: rapport au 30 juin 2018. En: Institut National de Sante Publique du Quebec [en línea] [consultado el 17/06/2019]. Disponible en: https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2491_impact_vaccination_meningocoque_serogroupe_b.pdf
3. Lecocq H, Parent du Châtelet I, Taha MK, Lévy-Bruhl D, Dervaux B. Epidemiological impact and cost-effectiveness of introducing vaccination against serogroup B meningococcal disease in France. *Vaccine*. 2016;34:2240-50.
4. Christensen H, Trotter CL. Modelling the cost-effectiveness of catch-up 'MenB' (Bexsero) vaccination in England. *Vaccine*. 2017;35:208-11.