



Artículo Valorado Críticamente

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.

Gloria Orejón de Luna. Centro de Salud General Ricardos. Madrid. España
gloriaglo04@hotmail.com
Carlos Ochoa Sangrador. Hospital Virgen de la Concha. Zamora. España.
cochoas@meditex.es

Términos clave en inglés: otitis media; vaccines; streptococcus pneumoniae; haemophilus influenzae

Términos clave en español: otitis media; vacunas; streptococcus pneumoniae; haemophilus influenzae

Fecha de recepción: 10 de mayo de 2006
Fecha de aceptación: 22 de mayo de 2006

Fecha de publicación: 1 de Junio de 2006

Evid Pediatr. 2006; 2: 28 doi: vol2/2006_numero_2/2006_vol2_numero2.14.htm

Cómo citar este artículo

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

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

Este artículo está disponible en: http://www.aepap.org/EvidPediatr/numeros/vol2/2006_numero_2/2006_vol2_numero2.14.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. © 2005-06. Todos los derechos reservados

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.

Gloria Orejón de Luna. Centro de Salud General Ricardos. Madrid. España gloriaglo04@hotmail.com

Carlos Ochoa Sangrador. Hospital Virgen de la Concha. Zamora. España. cochoas@meditex.es

Referencia bibliográfica: Prymula R, Peeters P, Chorobok V, Kriz P, Novakova E, Kaliskova E, et al. Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and non-typable *Haemophilus influenzae*: a randomised double-blind efficacy study. *Lancet*. 2006; 367: 740-8

Resumen estructurado:

Objetivo: valorar la eficacia de una nueva vacuna de polisacáridos capsulares de 11 serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, conjugada con la proteína D de *Haemophilus influenzae*, para la prevención de la otitis media aguda (OMA) provocada por estos agentes patógenos en niños menores de 2 años.

Diseño: ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, realizado entre octubre de 2000 y septiembre de 2002.

Emplazamiento: centros de atención primaria (27 de la República Checa y 23 de Eslovaquia).

Población de estudio: 4.968 lactantes sanos de edades comprendidas entre 6 semanas y 5 meses.

Intervención: los participantes fueron asignados aleatoriamente a recibir 4 dosis de una vacuna de polisacáridos capsulares frente a 11 serotipos de *S. pneumoniae*, (los incluidos en la heptavalente más los 1, 3, 5 y 7F), conjugada con la proteína D de la superficie celular de *H. influenzae* (grupo de intervención) o bien 4 dosis de vacuna de Hepatitis A (Havrix), que contiene 720 unidades ELISA del antígeno del virus de Hepatitis A (grupo control). Las dosis se administraron a los 3, 4, 5 y 12-15 meses de edad.

Medición de resultados: la variable primaria de resultado fue la eficacia para prevenir un primer episodio de OMA causada por serotipos de *S. pneumoniae* incluidos en la vacuna. La variable secundaria principal fue la eficacia para prevenir el primer episodio de OMA por *H. influenzae* no serotipable. También se valoró la densidad de incidencia (DI) de episodios de OMA, la existencia de OMA recurrentes (3 en 6 meses o 4 en un año), la aparición de efectos adversos y la inmunogenicidad. La eficacia se calculó restando de 1 la razón de riesgos estimada mediante regresión de Cox.

Se realizó seguimiento de los niños desde el día de la primera dosis vacunal del estudio (análisis por intención de tratar) o 2 semanas después de la primovacunación (análisis por protocolo), hasta los 24-27 meses de edad. No se estableció un calendario de visitas. Los padres podían consultar en cualquier momento con su pediatra de cabecera si aparecían síntomas de enfermedad. Si los síntomas referidos eran otalgia u otorrea, los niños se remitían para valoración por el especialista en Otorrinolaringología y si éste, según los criterios clínicos establecidos, confirmaba el diagnóstico de OMA, se realizaba timpanocentesis para cultivo.

La inmunogenicidad se valoró en una submuestra de 297

niños, y en otra submuestra de 352 niños se estudió la existencia de portadores nasofaríngeos de *S. pneumoniae* y *H. influenzae*, a los 3 meses de completada la vacunación.

Resultados principales: las DI de OMA en los grupos de intervención y control fueron respectivamente 83,3 y 125,2 casos por mil niños y año. En el análisis según protocolo, la eficacia frente al primer episodio de OMA producida por los serotipos vacunales fue del 52,6% (IC 95%: 35-65,5%; $p=0,015$), mientras que frente al primer episodio de OMA por *H. influenzae* no serotipable fue del 31,1% (IC 95%: -3,7 - 54,2; no significativo). En cuanto a la inmunogenicidad, más del 96% de los niños estudiados en el grupo de intervención tuvieron concentraciones de anticuerpos superiores al punto de corte establecido para todos los serotipos vacunales salvo para el 6B y el 23F frente al 10,2% del grupo control. Prácticamente todos los niños estudiados del grupo de intervención desarrollaron anticuerpos frente a la proteína D de *H. influenzae*, comparado con el 23% del grupo control. El porcentaje de portadores nasofaríngeos de *S. pneumoniae* en el grupo de intervención fue 6% frente al grupo control que fue de 10% (no significativo). El porcentaje de portadores de *H. influenzae* fue del 10% en el grupo de intervención y del 18% en el grupo control ($p=0,046$). La vacuna fue en general bien tolerada

Conclusión: la nueva vacuna de polisacáridos capsulares de 11 serotipos de *S. pneumoniae* conjugada con la proteína D derivada de *H. influenzae*, protege frente a las OMA producidas por serotipos vacunales de *S. pneumoniae* y por *H. influenzae* no serotipables.

Conflicto de intereses: el estudio fue financiado por el laboratorio que fabrica la vacuna sometida a estudio. Dicho laboratorio participó en todas las fases del estudio, tanto en el diseño como en el análisis

Comentario crítico:

Justificación: las vacunas neumocócicas previamente disponibles han mostrado un escaso efecto sobre el riesgo global de OMA, por reducir sólo parcialmente las OMA causadas por serotipos vacunales. Por ello, resulta de gran trascendencia estudiar la eficacia de nuevas vacunas neumocócicas frente a la OMA.

Validez o rigor científico: es un estudio correctamente aleatorizado y los grupos de estudio parecen

homogéneos en su inicio. Se ha realizado un enmascaramiento doble, aunque no se especifica su metodología, y hay un escaso porcentaje de pérdidas. Sin embargo, los resultados plantean dudas sobre los métodos empleados en la valoración del efecto, que pueden comprometer su validez externa. Si analizamos el riesgo de OMA basal (125,2 episodios por cada 1.000 niños y año en no vacunados frente a *S. pneumoniae*; 0,12 episodios por niño y año) puede observarse que es unas 10 veces inferior al encontrado en otros ensayos clínicos que han analizado la eficacia de vacunas neumocócicas sobre la OMA (entre 1,2 y 1,8 episodios por niño y año)^{1,2}. O bien la muestra de estudio presenta un riesgo de OMA muy inferior a lo habitual, o bien sólo se han incluido en el estudio una selección muy restringida de casos diagnosticados. Podría haber algún sesgo de selección, ya que los investigadores descartaban los casos en los que hubiera circunstancias que interfirieran en la interpretación de los resultados. Otra explicación, más verosímil, tiene que ver con la sistemática de confirmación de los diagnósticos (consulta a iniciativa familiar, confirmación especializada y timpanocentesis); si esta estrategia originara un importante infradiagnóstico, la valoración del efecto quedaría restringida a un subgrupo muy selectivo de otitis. Por otra parte, falta información sobre el sistema de selección de las submuestras en las que se valoró la inmunogenicidad y la prevalencia de portadores.

Relevancia clínica: las limitaciones referidas anteriormente a la valoración del efecto comprometen la interpretación de su relevancia clínica. Aunque la eficacia relativa manifestada frente a cualquier OMA (33,6%), primera OMA por serotipos de *S. pneumoniae* vacunales (52,6%) y por *H. influenzae* no serotipable (31,1%) parece importante, la eficacia absoluta no lo es. En el estudio se evitaron 166 episodios de otitis (499 en el grupo control menos 333 en el tratado) administrando la pauta vacunal (4 dosis) a 2.455 niños, lo que significa 15 niños tratados para evitar 1 episodio de otitis (datos calculados del estudio original); si consideramos las producidas por serotipos de *S. pneumoniae* vacunales y *H. influenzae* no serotipables, esa relación aumenta respectivamente a 30 y 112 niños tratados. Por otra parte, el impacto clínico de las otitis evitadas parece poco relevante, ya que no hay un descenso significativo de drenajes timpánicos y OMA recurrentes. Esta falta de relevancia clínica concuerda con lo referido en un estudio previo³ con vacuna heptavalente, realizado en niños con OMA recurrente de 1 a 7 años, en el que no se encontró mejoría en la calidad de vida, ni en su nivel de audición.

Aplicabilidad en la práctica clínica: distintas sociedades científicas recomiendan la utilización de vacunas neumocócicas conjugadas para reducir el riesgo de enfermedad neumocócica invasiva en la primera infancia; esta indicación

no se cuestiona en el momento actual. Sin embargo, extender la efectividad de la vacuna a otras formas clínicas de infección neumocócica resulta precipitado. Como podrá comprobarse en otro artículo revisado en este mismo número, la vacunación neumocócica se ha asociado a un aumento de los empiemas paraneumónicos, por selección de serotipos de *S. pneumoniae* no vacunales de mayor virulencia. De igual manera, a la luz de estudios previos con vacuna heptavalente^{1,2}, que el presente estudio con una nueva vacuna no parece modificar, la capacidad preventiva de estas vacunas frente a otitis es muy discreta, a expensas de una pequeña reducción en las OMA por serotipos vacunales. En definitiva, este estudio no va a repercutir en la decisión de recomendar o no la vacunación frente a *S. pneumoniae* o en la de sustituir la vacuna heptavalente por esta nueva vacuna.

Bibliografía:

- 1.- Eskola J, Kilpi T, Palmu A, Jokinen J, Haapakoski J, Herva E, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med.* 2001; 344: 403-9
- 2.- Fireman B, Black SB, Shinefield HR, Lee J, Lewis E, Ray P. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* 2003; 22: 10-6
- 3.- Brouwer C, Maillé R, Rovers M, Veenhoven R, Grobee D, Sanders E, Schilder A. Effect of pneumococcal vaccination on quality of life in children with recurrent acute otitis media: a randomized, controlled trial. *Pediatrics.* 2005; 115: 273-9