

REVISIÓN Y ANÁLISIS DE LAS EVALUACIONES PÚBLICAS DE ORGANISMOS INTERNACIONALES

SOBRE LOS NIVELES DE EVIDENCIA DE LAS NUEVAS VACUNAS ANTIGRIPALES¹

Javier Álvarez Aldeán¹, Amella Carro Hevia², Manuel García Cenoz³, Isabel Jimeno Sanz⁴, Esther Redondo Margüello⁵, Francisco Sanz Herrero⁶, M^a Teresa Vidán Astiz⁷, Amos García Rojas⁸

¹Asociación Española de Pediatría; ²Sociedad Española de Cardiología; ³Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene; ⁴Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia; ⁵Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria; ⁶Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica; ⁷Sociedad Española de Geriatría y Gerontología; ⁸Asociación Española de Vacunología.

INTRODUCCIÓN



Para el desarrollo y evaluación de nuevas vacunas antigripales, la Agencia Europea del Medicamento establece una serie de **requisitos** metodológicos **muy concretos**. Los ensayos deben ser **aleatorizados** y **dobles ciegos**; diseñados preferiblemente para demostrar superioridad, y la aleatorización debe realizarse de forma individual o por cluster o conglomerados.



En cuanto a la **variable principal**, deben considerar el **síndrome gripal con confirmación de gripe en laboratorio**. Además, para estudios en adultos mayores, se pueden considerar, entre los casos confirmados, la evaluación de eficacia frente a la neumonía asociada a gripe y frente a la hospitalización y mortalidad asociadas a gripe. Adicionalmente, las variables secundarias podrían incluir la hospitalización o mortalidad por todas las causas, el síndrome gripal, la neumonía por todas las causas y la otitis en niños.



Aunque las vacunas antigripales tradicionales son efectivas frente a la gripe, **hay nuevas vacunas antigripales** dirigidas a **aumentar la protección**, sobre todo en personas con inmunosenescencia o inmunodeficiencia.



Los autores apoyan la **vacunación** como la **mejor estrategia de prevención** de la enfermedad gripal y sus consecuencias, así como el uso de la **medicina basada en la evidencia** para la toma de decisiones en salud pública.

METODOLOGÍA

En este documento se pone en valor **tres revisiones internacionales** que utilizan una metodología de evaluación de la evidencia “transparente” y con gran aceptación por la comunidad científica.

Los organismos internacionales independientes que han participado son:

ECDC y STIKO

Metodología GRADE:

proceso exigente, transparente y estructurado.

NACI

Metodología propia similar a GRADE.



Metodología GRADE (ECDC y STIKO)

Mediante la **metodología GRADE**, los **ensayos clínicos aleatorizados** (ECA) parten del **nivel de evidencia más alto**. En cambio, los **estudios observacionales** parten ya de un nivel de **evidencia bajo**.

Presenta una serie de características de análisis crítico que reduce el nivel de evidencia de los estudios, otros pocos, pueden favorecer el resultado. Véase tabla 1. Se incluyó en el caso de ECDC como posible riesgo de sesgo la financiación de los estudios por parte de la industria.

Tabla 1. El enfoque GRADE para calificar la calidad de la evidencia.

Clasificación de la calidad de la evidencia	Calidad de la evidencia inicial
Confianza alta en que el estimador del efecto disponible en la literatura científica se encuentra muy cercano al efecto real	ALTA
Es probable que el estimador del efecto se encuentre cercano al efecto real, aunque podrían existir deferencias sustanciales	MODERADA
El estimador del efecto puede ser sustancialmente diferente al efecto real	BAJA
Es muy probable que el estimador del efecto sea sustancialmente diferente al efecto real	MUY BAJA
Factores que pueden reducir la calidad de la evidencia	Consecuencia
Limitaciones en el diseño del estudio o ejecución de los estudios (riesgo de sesgo)	↓ 1 o 2 niveles
Inconsistencia entre los resultados de diferentes estudios	↓ 1 o 2 niveles
Disponibilidad de evidencia indirecta	↓ 1 o 2 niveles
Imprecisión de los estimadores del efecto	↓ 1 o 2 niveles
Sesgo de publicación	↓ 1 o 2 niveles

Metodología similar a GRADE (NACI)

Adaptada específicamente a la evaluación de estudios de vacunas. Basada igualmente en búsqueda sistemática, análisis de sesgos (validez interna) y evaluación de la calidad metodológica de cada estudio.

RESULTADOS

Eficacia y efectividad vs vacunas tradicionales	ECDC nivel de evidencia	NACI nivel de evidencia	STIKO nivel de evidencia
Adyuvada	Sin análisis GRADE	I (Insuficiente)	BAJO
Cultivo Celular	No hay evidencia	I (Insuficiente)	BAJO
Alta dosis	+++ (Moderada)	A (Buena)	ALTO
Recombinante	+++ (Moderada)	Sin análisis	MODERADO

Cuadro adaptado de la tabla “Resumen de conclusiones de los análisis de los organismos independientes con respecto a la eficacia y efectividad de las nuevas vacunas antigripales en comparación a las vacunas antigripales tradicionales”. Véase tabla completa al final del documento.



- El **ECDC** concluye que la **vacuna de alta dosis** puede ofrecer una **mejor protección** frente a la gripe confirmada en laboratorio y en las medidas de resultado indirectas que las **vacunas tradicionales**.
- El **NACI** afirma que hay **suficiente evidencia** de que la **vacuna de alta dosis** proporciona una **protección superior** frente a la gripe en comparación con la dosis estándar en personas ≥ 65 años.
- El **STIKO** avala que la **calidad de la evidencia disponible** indica que la **vacuna de alta dosis** puede ofrecer mejor protección frente a la gripe en personas ≥ 60 años, además de **reducir la morbilidad y mortalidad relacionadas**.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES



Las nuevas vacunas antigripales son más eficaces frente a la gripe que la no vacunación o el placebo.



A diferencia de las vacunas adyuvada y de cultivo celular, la nueva vacuna antigripal de **alta dosis** cuenta con **evidencia suficiente** para que el ECDC, el NACI y el STIKO, reconozcan su **superioridad en eficacia**, comparada con las **vacunas antigripales tradicionales**, y su **mayor protección** frente a la morbilidad y mortalidad asociadas a la gripe.



La vacuna de alta dosis y la vacuna recombinante son las **únicas** que sí han demostrado su **superioridad frente a las vacunas clásicas**.



La vacuna antigripal de alta dosis es la **única** en demostrar un **grueso de evidencia con calidad suficiente** dentro del alto nivel de exigencia del método GRADE para demostrar su efectividad en población ≥ 60 años.



Resumen de conclusiones de los análisis de los organismos independientes con respecto a la eficacia y efectividad de las nuevas vacunas antigripales en comparación a las vacunas antigripales tradicionales.

	ECDC METODOLOGÍA UTILIZADA: GRADE Fecha de publicación: Oct 2020	NACI METODOLOGÍA UTILIZADA: Metodología NACI Fecha de publicación: May 2018, Ago 2020	STIKO METODOLOGÍA UTILIZADA: GRADE Fecha de publicación: Ene 2021
Adyuvada	NIVEL DE EVIDENCIA: sin análisis. POBLACIÓN: personas ≥65 años. ECA: no. Su efectividad comparada con vacunas tradicionales es incierta y se basa en datos limitados.	NIVEL DE EVIDENCIA: insuficiente (I). POBLACIÓN: personas ≥65 años. ECA: no. No hay evidencia suficiente para establecer diferencias en la efectividad en la reducción del riesgo de hospitalizaciones por gripe y complicaciones de la gripe con respecto a las vacunas tradicionales.	NIVEL DE EVIDENCIA: bajo POBLACIÓN: personas ≥65 años. ECA: no. No hay evidencia suficiente para establecer una mayor efectividad con respecto a las vacunas tradicionales.
Cultivo celular	NIVEL DE EVIDENCIA: sin análisis. POBLACIÓN: - ECA: - Los datos son limitados como para poder evaluar su efectividad comparada con sus equivalentes basadas en huevo.	NIVEL DE EVIDENCIA: insuficiente (I). POBLACIÓN: personas ≥9 años. ECA: no. No hay evidencia suficiente para establecer diferencias en la efectividad con respecto a las vacunas tradicionales frente a la gripe confirmada por laboratorio. Hay alguna evidencia frente a variables sin confirmación por laboratorio.	NIVEL DE EVIDENCIA: bajo. POBLACIÓN: ≥ 18 años (población estudios incluidos ≥65 años) [¶] . ECA: no. No hay evidencia suficiente para establecer diferencias en la efectividad con respecto a las vacunas tradicionales frente a la gripe confirmada por laboratorio. Nivel moderado frente a hospitalizaciones.
Alta dosis	NIVEL DE EVIDENCIA: +++/moderada*. POBLACIÓN: personas ≥65 años. ECA: sí. Pueden ofrecer una mejor protección frente a la gripe confirmada en laboratorio y en las medidas de resultado indirectas que las vacunas tradicionales.	NIVEL DE EVIDENCIA: A/buena. POBLACIÓN: personas ≥65 años. ECA: sí. Hay suficiente evidencia de que la vacuna de alta dosis proporciona una protección superior frente a la gripe en comparación con la dosis estándar en personas ≥65 años.	NIVEL DE EVIDENCIA: +++/alta. POBLACIÓN: personas ≥60 años. ECA: sí. La calidad de la evidencia disponible indica que la vacuna de alta dosis puede ofrecer mejor protección frente a la gripe en personas ≥60 años, además de reducir la morbilidad y mortalidad relacionadas con la gripe.
Recombinante	NIVEL DE EVIDENCIA: +++/moderada* POBLACIÓN: personas ≥50 años. ECA: sí. Pueden ofrecer una mejor protección que las vacunas tradicionales con alguna posible protección cruzada para las variantes de deriva antigénica.	Sin análisis.	NIVEL DE EVIDENCIA: +++/moderada. POBLACIÓN: personas ≥50 años. ECA: sí. La calidad de la evidencia de la mejor protección frente a gripe confirmada y hospitalizaciones por gripe o neumonía es moderada y baja para la prevención frente a hospitalización por gripe.

Población: población analizada en los estudios incluidos. **ECA:** incluye al menos un ensayo clínico aleatorizado; **ECDC:** Centro Europeo de Prevención y Control de Enfermedades; **GRADE:** grading of recommendations assessment, development, and evaluation; **NACI:** Comité Nacional de Asesoramiento en Prácticas de Inmunización de Canadá; **STIKO:** Comité Permanente de Vacunación de Alemania.

[¶]Niveles de la evidencia según GRADE: **Alta/+++:** Se puede asegurar con alta certeza que el efecto real se aproxima al de la estimación del efecto; **Moderada/++:** El nivel de confianza es moderado en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente; **Baja/++:** La confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente **Muy baja/+:** la confianza en la estimación del efecto es baja: es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación de este.

[¶]Niveles de evidencia según NACI: **A:** buena evidencia para recomendar la inmunización. **B:** evidencia suficiente para recomendar la inmunización. **I:** evidencia insuficiente (en calidad o cantidad) para recomendar la inmunización.

[¶]Aunque la metodología preveía incluir estudios con población ≥18 años, únicamente se encontraron estudios donde la población analizada eran personas ≥65 años.; * Rebajado un nivel de evidencia debido al riesgo de sesgo por financiación privada.