

## Generalidades de la Investigación en Vacunas

Dr. Norberto Giglio

*Nota: encontrará ampliación sobre los conceptos resaltados en este documento en el archivo en formato Power Point sobre este mismo tema, disponible en los materiales del módulo.*

### **1. Historia.**

Las experiencias clínicas en relación al control y prevención de las enfermedades datan de tiempos antiguos

En el siglo 11 reportes Chinos describen la aspiración nasal de costras de viruela como mecanismo de prevención basados en la observación de que los pacientes que habían padecido esta enfermedad no volvían a repetir episodios de viruela. Este mecanismo de razonamiento basado en que a bajas dosis del agente causal de una enfermedad se puede incrementar "defensas" corporales sentaron las bases para el desarrollo de las vacunas

En 1938 Edgard Jener demuestra que personas inoculadas con material de vacuna Bovina no contraían enfermedad, si a continuación se les inoculaba *detritus* de viruela dieron el "punto de partida" para el desarrollo de la investigación en vacunas <sup>1</sup>

**1-Plotkin SA. Vaccines: past, present and future. Nat Med. 2005 Apr;11(4 Suppl):S5-11**

### **2. El proceso de aprobación de una vacuna:**

Las vacunas son introducidas y utilizados en la mayoría de los países con un marco regulatorio apropiado, tras obtener una autorización de comercialización, basada en ensayos clínicos controlados, con criterios científicos definidos. Estos ensayos, tienen el objetivo de evaluar y demostrar beneficios preventivos superiores a los riesgos que pueden resultar del uso de una vacuna



Al igual que con los fármacos, entidades gubernamentales, como *ANMAT* en Argentina, *EMA* en Europa, o *FDA* en Estados Unidos, son las responsables de la evaluación de la seguridad y eficacia de las vacunas.

Avalados por ensayos preclínicos y clínicos de complejidad creciente (Fase 0-3), las compañías farmacéuticas presentan ante estas entidades la correspondiente solicitud para la aprobación de una vacuna y sus diferentes indicaciones preventivas. Dicha presentación, se realiza mediante una serie de documentos (estudios pre comercialización) que abarcan detallados ensayos químicos, farmacéuticos, toxicológicos (ensayos preclínicos o de fase 0) y ensayos clínicos de fase 1 a fase 3. Una vez que este frondoso material es evaluado; si la opinión del organismo regulatorio es favorable, se establece un acuerdo entre las entidades gubernamentales y las compañías, con el objetivo de la publicación del prospecto (*label*) así como las diferentes condiciones en que se desarrollaran los estudios post-comercialización o de fase 4 <sup>2</sup>

***2-Giglio Norberto Damián, Malozowski Saúl. Prescripciones fuera de prospecto. Arch. argent. pediatr Buenos Aires, v. 102, n. 2, abr. 2004.***

Los Organismos Regulatorios requieren de un equipo multidisciplinario para la aprobación de las vacunas y su incorporación a las programas de vacunación.

En Estados Unidos la Food and Drug Administration a través del Center for Biologics Evaluación and Research (CBER) reúnen a expertos en el campo de las vacunas, microbiólogos, infectólogos, epidemiólogos y estadistas con el objetivo de evaluar todo el material desarrollado por el patrocinante para la aprobación de la vacuna para su comercialización.

El CBR trabaja de manera conjunta con otros organismos de gobierno como el U.S. Public Health Service, (PHS), la Nacional Vaccine Program Office (NVPO) el Center for Diseases



Control and Prevention (CDC), the National Institutes of Health (NIH) y el Health Resources and Services Administration (HRSA). El CDC es responsable de la vigilancia epidemiológica de la enfermedad que se requiere prevenir con los programas de inmunización. Su Comité Asesor de inmunizaciones y prácticas (ACIP) tiene la responsabilidad de recomendar los esquemas y población a inmunizar.

Con algunas diferencias, los diferentes países del mundo siguiendo las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud utilizan procesos de aprobación similares al descripto.<sup>3</sup>

*3-Baylor Norman W and Karen Midthum. Regulation and testing of vaccines Vaccine (Public Health and regulatory issues)*

### **3. Estudios pre comercialización:**

#### **3.1 Ensayos preclínicos o de fase 0**

Los primeros estudios en este campo se realizan con el objeto de obtener virus atenuados para la elaboración de vacunas

Durante el verano de 1881 Pasteur mediante sus experiencias en aves con inoculación de *Pasteurella Multocida* concluye que: atenuar agentes patógenos mediante, productos químicos, o físicos (altas temperaturas, oxígeno etc...) para luego inocularlos a los pacientes, permitiría lograr algún tipo de control inmunológico sobre las enfermedades, condición que fue confirmada más tarde mediante los trabajos realizados con Virus de la Rabia y Ántrax.

Siguiendo el mismo mecanismo de razonamiento durante el siglo 20 Calmette y Guérin logra atenuar el *Micobacterium Bovis* para obtener inmunidad contra la Tuberculosis

Los estudios preclínicos en vacunas continúan evolucionando y comienza a concebirse la importancia de generar vacunas con antígenos inactivos. La idea de preservar porciones de microorganismos y obtener vacunas con gérmenes inactivos se inicia con las



experiencias de Roux, Yersin Behrin y Kitasato que dan origen a la extracción de toxinas para las vacunas de tétano y difteria. Posteriormente esta técnica fue perfeccionándose permitiendo la separación de extracto de tejidos infectados (rabia), polisacáridos capsulares (neumococo) y proteínas (pertussis acelular) que dieron origen a las vacunas actuales

Finalmente el advenimiento de la ingeniería genética brindó al campo de la investigación en vacunas, una inigualable oportunidad de mejorar la síntesis de antígenos

El primer evento de importancia bajo esta técnica se logró para el desarrollo de vacuna contra hepatitis B mediante la incorporación genética a microorganismos para la síntesis de proteína S. Dicha técnica fue mejorando y permitió intercalar RNA y DNA y viral con el objetivo de expresar antígenos de importancia inmunológica que llevaron al desarrollo de vacunas como anti rotavirus e influenza.<sup>4</sup>

[4-Plotkin SA. Vaccines: past, present and future. Nat Med. 2005 Apr;11\(4 Suppl\):S5-11](#)

### **3.2 Ensayos clínicos (ensayos de fase 1; 2 y 3)**

En la historia de la investigación, el experimento realizado por James Lind en el año 1747 merece una mención especial. Este médico, en un viaje a bordo del barco inglés Salisbury, seleccionó 12 marineros con escorbuto y les administró diferentes dietas con el objetivo de curarlos. La mejoría más rápida y notable se observó en los pacientes que habían comido naranjas y limones y quizá este es el primer estudio **controlado** del que se tiene registro

El rasgo más característico del ensayo clínico es que por definición se trata de un estudio experimental, que se lleva a cabo en pacientes o voluntarios sanos

Como tales los ensayos clínicos se distinguen de los estudios observacionales los cuales se llevan a cabo sin que los investigadores interfieran en el curso normal de los acontecimientos.

Un ensayo clínico es siempre prospectivo, y debe emplearse una intervención que normalmente difiere del tratamiento habitual.

Generalmente en el ámbito médico la definición de ensayo clínico se limita al estudio experimental de eficacia y seguridad de un fármaco.

La historia ha acumulado muchas experiencias sobre la experimentación con medicamentos que aconsejan prudencia antes de poder afirmar que es recomendable utilizar un medicamento determinado para resolver un problema de salud. De hecho, el proceso de adquisición de un conocimiento es un proceso acumulativo que tiene sus propios tiempos.

Por mucho que la sociedad haya avanzado desde el punto de vista tecnológico, de momento no se vislumbra la situación ideal en que una hipótesis sobre el efecto beneficioso de un posible nuevo fármaco se pueda probar de manera inmediata. Hoy por hoy, se requiere aproximadamente una década para poder seguir el camino de verificación científica sobre los efectos de los nuevos fármacos.

Al igual que para el desarrollo de medicamentos las vacunas se desarrollan en escala creciente hacia la comercialización desde la fase 1 a la fase 3.

### 3.2.1 Ensayos Clínicos de Fase 1

La primera aplicación de una vacuna en los **ensayos clínicos en fase I** implica principalmente la exploración inicial de la seguridad. Se trata de obtener una primera orientación sobre las condiciones en las que posteriormente se podrá investigar la nueva vacuna en humanos, preservando al máximo la seguridad de los participantes en el estudio, pero al tiempo procurando obtener de la forma más precoz posible la información crítica sobre seguridad para evitar efectos tóxicos en los estudios posteriores. Así estos estudios tienen como principal objetivo el estudio de la tolerabilidad de una manera muy precisa en un número limitado de sujetos. La cantidad de voluntarios a incluir oscila entre 20 y 80 y en general se comienzan los estudios con adultos.

Si el objetivo de la vacuna es la prevención de enfermedades de la infancia, habitualmente se inician los estudios bajo esquema escalonado (paso a paso) desde las poblaciones mayores a las más pequeñas.

A modo de ejemplo podemos citar el estudio desarrollado por Halperin <sup>5</sup> y colaboradores donde el objetivo primario fue la seguridad.

El estudio permite extraer conceptos generales para entender los estudios de fases tempranas: Básicamente, se trata de un estudio donde el número de sujetos incluidos (64 voluntarios), es escaso y se valora la seguridad como objetivo primario, a través de la comparación de tres dosis de antígenos vacunales, 7.5; 15 y 30 microgramos,

Algunas otras condiciones como el uso de comparador con **placebo** (necesario para conocer el estado basal de la prueba), **la aleatorización por bloques** (que permite que los pacientes estén “balanceados frente a potenciales **confundidores**” y el carácter **ciego de la evaluación** que permite a los investigadores evitar el sesgo de información al momento de valorar los resultados refuerzan la idea de que se trata de un ensayo clínico correctamente diseñado.

Los eventos adversos fueron similares en los 4 brazos de tratamiento (7.5; 15; 30 micg y placebo) a excepción del goteo nasal que fue más frecuente en los grupos que recibieron antígenos.

La condición de fase 1 permite “explorar “en una primera instancia la inmunogenicidad aunque se debe resaltar que este no es el objetivo principal de este tipo de estudios ya que el objetivo primario de la Fase 1 es la seguridad En el caso particular de este ensayo clínico, la respuesta serológica de anticuerpos “explorada” fue modestamente mayor en el grupo que recibió mayor dosis de antígeno en comparación con el placebo. Finalmente los anticuerpos locales de tipo Ig A fueron mucho más elevados en los grupos tratados con antígenos que en



el placebo alcanzando la máxima concentración para el grupo que recibió la mayor dosis (30 micg)

*5-Halperin SA, Smith B, Clarke K, Treanor J, Mabrouk T, Germain M. Phase I, randomized, controlled trial to study the reactogenicity and immunogenicity of a nasal, inactivated trivalent influenza virus vaccine in healthy adults.- [Hum Vaccin.](#) 2005 Jan-Feb; 1(1):37-42. Epub 2005 Jan 12*

### 3.2.2 Ensayos Clínicos de Fase 2

Los **ensayos clínicos en fase 2** se llevan a cabo en cientos de sujetos, (generalmente entre 200 y 500) Su objetivo principal consiste en determinar la eficacia o inmunogenicidad de las vacunas (objetivo primario de los estudios de fase II en vacunas). Se trata de ensayos controlados y aleatorizados a través de los cuales se obtiene además mayor conocimiento sobre los efectos adversos de las vacunas. En esta fase además de comprobar inmunogenicidad o evaluar los primeros resultados de eficacia clínica, se busca obtener el perfil de dosis e intervalo interdosis más adecuado para pasar a la **fase 3** Estos estudios resultan de importancia capital para el posterior desarrollo de la Fase III que permitirá la aprobación o no de la vacuna por los Organismos Regulatorios.(ver más adelante proceso de aprobación) Para más datos recomiendo leer el trabajo publicado por Greenwood <sup>6</sup>

*6Hodgson A, Forgor AA, Chandramohan D, Reed Z, Binka F, Bevilacqua C, Boutriau D, Greenwood B-A phase II, randomized study on an investigational DTPw-HBV/Hib-MenAC conjugate vaccine administered to infants in Northern Ghana-[PLoS ONE.](#) 2008 May 14;3(5):e2159*

### 3.2.3 Ensayos Clínicos de Fase 3

El último requisito antes de que las autoridades sanitarias de un país autoricen la comercialización de una vacuna es que se hayan llevado a cabo los **ensayos clínicos en fase 3** que demuestren su eficacia la prevención de una patología determinada. La fase III es una investigación a gran escala donde se ha determinado la dosis y el intervalo que impresiona más efectivo y se miden resultados clínicos específicos. Idealmente la eficacia en estos estudios se demuestra en estudios aleatorizados, controlados y doble ciego. En términos generales se espera que el número de sujetos a incluir sea de más de mil.

Estos estudios constituyen la **"evidencia suficiente"** para que una vacuna pueda ser comercializada.

Por ejemplo una vez finalizados los trabajos del ensayo clínico del Northern California Kaiser Permanent en relación al uso de vacuna heptavalente conjugada anti neumococo (PCV-7) en abril de 2000 se aprobó el uso universal de esta vacuna en EEUU. Utilizando como **punto final** (end point) de eficacia el número de enfermedades invasivas por neumococo (IPD) en un grupo tratado con vacuna PCV-7 comparado con un grupo tratado con vacuna anti meningococo. Entre Octubre de 1995 y Agosto de 1998 se incluyeron 37868 niños. El estudio permitió inferir una eficacia del 97.4% en el **análisis por protocolo** y 93.9 % bajo el **principio de intención de tratar**.<sup>7</sup>

***7Black S et al. - Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. [Pediatr Infect Dis J.](#) 2000 Mar;19(3):187-95***

Otro estudio que nos permite entender los estudios de fase III es el realizado para vacuna monovalente anti rotavirus donde se incluyeron 63227 niños y los puntos finales fueron eficacia y seguridad. Para este estudio el punto final de eficacia fue la incidencia de gastroenteritis severas por rotavirus y el de seguridad la invaginación intestinal de acuerdo a la definición de la Brighton Collaboration Working Group (ver más adelante). Los resultados de este ensayo clínico mostraron una eficacia del 85% en la tasa de hospitalizaciones por rotavirus ( $P < 0.001$  en comparación con el grupo placebo). Los





estudios de seguridad mostraron que el riesgo de invaginación a los 31 días post vacuna y luego de las dos dosis no presentaba diferencias estadísticamente significativas entre el grupo vacunado y el grupo placebo.<sup>8</sup>

*8-Ruiz-Palacios GM, et al.; Human Rotavirus Vaccine Study Group Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis- N Engl J Med. 2006 Jan 5;354(1):11-22*

Ambos trabajos presentan una calidad **de evidencia** I ya que se incluyó: un número considerable de sujetos, los estudios fueron aleatorizados, doble ciego con grupo control.

Algunas consideraciones finales sobre los estudios de fase III

El número de sujetos a incluir no solo depende del tipo de fase (en este caso la Fase III con número elevado número de sujetos) sino además de la incidencia de la enfermedad y la hipótesis que se intenta demostrar en términos de superioridad o no inferioridad por dar algunos ejemplos.

Por ejemplo para demostrar eficacia de una vacuna para prevención de hepatitis B en población de alto riesgo de contagio solo fueron necesarios 549 pacientes en el grupo tratado y 524 en el grupo placebo.<sup>6</sup>

En contraste los estudios que demostraron eficacia con vacuna anti neumococo conjugada heptavalente en la prevención de enfermedad invasiva por *Streptococcus Pneumoniae*, dada la baja incidencia de la patología en la población general, necesitaron alrededor de 40.000 sujetos.<sup>7</sup>

Merece nuevamente considerar que algunas veces el punto final de eficacia de los estudios de fase III no necesariamente tiene que ser clínico y puede ser *surrogate* o subrogado. Para el caso de las vacunas, un punto final de eficacia intermedio es la inmunogenicidad. Son conocidos como *bridgin studies* y son de utilidad cuando ya se conocen puntos finales de eficacia clínica, para la vacuna.<sup>3</sup>



*3Baylor Norman W and Karen Midthum. Regulation and testing of vaccines Vaccine (Public Health and regulatory issues)*

#### **4. Estudios post comercialización o de Fase 4.**

Si bien se acepta que los ensayos clínicos de fase 3 son el puntapié inicial para la comercialización de las vacunas, el número de personas expuestas –pre comercialización es muy inferior al que se expondrán los sujetos en una vez que las vacunas llegan a los vacunatorios de todo el mundo.

Es por ello que los estudios de post comercialización, constituyen herramientas fundamentales para la evaluación continua de las vacunas que se encuentran bajo comercialización. A diferencia de los estudios pre comercialización, para este tipo de estudios no existe una intervención por parte del investigador “a priori” para medir resultados. En todo caso la intervención es la incorporación de una vacuna al Programa Nacional de Inmunizaciones y los investigadores mediante distintos tipos de estudios epidemiológicos evalúan como funcionan las vacunas en lo que en epidemiología se conoce como “mundo real”

*9-Patel MM, Steele D, Gentsch JR, Wecker J, Glass RI, Parashar UD. Real-world impact of rotavirus vaccination. Pediatr Infect Dis J. 2011 Jan;30(1 Suppl):S1-5.*

Dentro de las estrategias y diseños epidemiológicos de los estudios de fase 4 se encuentran, los sistemas de notificación espontanea, los estudios de casos y controles, de efectividad, de farmacoeconomía y de impacto

##### **4.1 Estudios de farmacovigilancia y los sistemas de notificación espontánea (SNE)**

El objetivo principal de los SNE es la generación de nuevas señales de efectos indeseados previamente desconocidos a partir de la recogida sistemática de notificaciones de sospechas notificadas por profesionales sanitarios y de su reunión y

evaluación en centros nacionales, e internacionales como el Programa Internacional de la OMS. O la Brighton Collaboration Working Group

En la literatura existen múltiples ejemplos donde la vigilancia epidemiológica post comercialización ha logrado definir de manera más precisa el perfil de seguridad las vacunas. Habitualmente la "cadena de farmacovigilancia" se dispara con la notificación de un efecto adverso, no esperado. El mismo deberá ser evaluado por la comisión de seguridad del organismo de salud pública independiente destinado para tal fin y si el mismo considera que se ha generado una **señal** deberán iniciarse los estudios epidemiológicos que confirmaran o refutaran la hipótesis de riesgo aumentado asociado a la vacuna.

Los diseños epidemiológicos mas habitualmente utilizados, son los de series temporales (numero de casos observados versus esperados) y casos y controles

A modo de ejemplo podemos describir los estudios de casos y controles que descartaron de manera contundente el riesgo de muerte súbita por vacuna séxtuple en Alemania

Algunos estudios menos frecuentes y más complejos utilizan biomarcadores como los desarrollados para responder al interrogante de riesgo de autismo en vacunas que contienen thimerosal<sup>10-12</sup>

Sin duda resulta de vital importancia que los pediatras notifiquen cualquier reacción adversa inesperada asociada a vacuna (ESAVI) a los fines de que los Organismo regulatorios puedan gerenciarla y tomar las medidas adecuadas.

***10-Vennemann MM, et al.; GeSID Group. Sudden infant death syndrome: no increased risk after immunisation- Vaccine. 2007 Jan 4;25(2):336-40. Epub 2006 Aug 4.***

***11-Pichichero ME, Gentile A, Giglio N, Umido V, Clarkson T, Cernichiari E, Zareba G, Gotelli C, Gotelli M, Yan L, Treanor J. Mercury levels in newborns and infants after receipt of thimerosal-containing vaccines Pediatrics. 2008 Feb;121(2):e208-14.***



*12-Pichichero ME, Gentile A, Giglio N, Alonso MM, Fernandez Mentaberri MV, Zareba G, Clarkson T, Gotelli C, Gotelli M, Yan L, Treanor J. Mercury levels in premature and low birth weight newborn infants after receipt of thimerosal-containing vaccines. J Pediatr. 2009 Oct;155(4):495-9. Epub 2009 Jun 26.*

## 4.2 Estudios de Efectividad y de Impacto

Dado que los ensayos clínicos se realizan habitualmente en condiciones de estricto control, con poblaciones altamente definidas con criterios de exclusión precisos es posible que luego de los estudios de Fase III se produzcan en el mundo real (Real World) situaciones no consideradas o no generadas en el contexto de los ensayos clínicos.

El uso de vacunas combinadas administradas en forma concomitante con otras, los reemplazos de serotipos, el corrimiento de la enfermedad a diferentes edades o los efectos de inmunidad de rebaño, son algunos de los ejemplos que permiten estimar que la seguridad y la eficacia de las vacunas puede ser distintas bajo este contexto (*Real World*).

Resulta complejo a veces diferenciar un estudio de efectividad de un estudio de impacto y algunos autores los toman como sinónimos.

En términos generales podríamos decir que los estudios de efectividad utilizan puntos finales de valoración más precisos que los de impacto.

Por ejemplo la efectividad de la vacuna anti rotavirus podría valorarse a través de la disminución del número de hospitalizaciones por diarreas positivas para rotavirus en una población vacunada y el impacto en la disminución de hospitalizaciones por diarrea por todas las causas de todos modos como veremos mas adelante los autores a veces utilizan ambos términos como sinónimos

Los trabajos de Grijalba y col han comparado la incidencia de “enfermedades neumocócica” pre y post introducción de la PCV-7 mediante modelos de vigilancia epidemiológica y han estimado por ejemplo que la efectividad de PCV-7 estaría por encima del de la eficacia observada. Ej. El estudio de Grijalba muestra para neumonías y



otitis un valor de efectividad de 39% y 20% respectivamente en la reducción de eventos. Primariamente los estudios de NCPK (fase III) habían estimado para estas dos entidades (neumonías todas y otitis todas) una eficacia del 17% y 6% respectivamente.<sup>13-14</sup>

**13-Grijalva CG, Griffin MR.** *Population-based impact of routine infant immunization with pneumococcal conjugate vaccine in the USA. Expert Rev Vaccines. 2008 Feb; 7(1):83-95.*

**14-Grijalva CG, et al.** - *Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunisation with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-series analysis. Lancet. 2007 Apr 7; 369(9568):1179-86.*

En el caso de impacto de vacuna anti rotavirus las hospitalizaciones por diarreas por todas las causas el descenso observado osciló entre <sup>15-18</sup> y la efectividad específicamente por rotavirus entre 59 y 81%<sup>19-20</sup>.

**15do Carmo GM, Yen C, Cortes J, Siqueira AA, de Oliveira WK, Cortez-Escalante JJ, et al.** *Decline in diarrhea mortality and admissions after routine childhood rotavirus immunization in Brazil: a time-series analysis. PLoS Med. 2011 Apr;8(4):e1001024.*

**16. Lanzieri TM, Costa I, Shafi FA, Cunha MH, Ortega-Barria E, Linhares AC, et al.** *Trends in hospitalizations from all-cause gastroenteritis in children younger than 5 years of age in Brazil before and after human rotavirus vaccine introduction, 1998-2007. Pediatr Infect Dis J. 2010 Jul;29(7):673-5.*

**17. Molto Y, Cortes JE, De Oliveira LH, Mike A, Solis I, Suman O, et al.** *Reduction of diarrhea-associated hospitalizations among children aged < 5 Years in Panama following the introduction of rotavirus vaccine. Pediatr Infect Dis J. 2011 Jan;30(1 Suppl):S16-20.*

**18. Quintanar-Solares M, Yen C, Richardson V, Esparza-Aguilar M, Parashar UD, Patel MM.** *Impact of rotavirus vaccination on diarrhea-related hospitalizations among children < 5 years of age in Mexico. Pediatr Infect Dis J. 2011 Jan;30(1 Suppl):S11-5.*

**19. Safadi MA, Berezin EN, Munford V, Almeida FJ, de Moraes JC, Pinheiro CF, et al.** *Hospital-based surveillance to evaluate the impact of rotavirus vaccination in Sao Paulo, Brazil. Pediatr Infect Dis J. 2010 Nov;29(11):1019-22.*

**20. Yen C, Armero Guardado JA, Alberto P, Rodriguez Araujo DS, Mena C, Cuellar E, et al. Decline in rotavirus hospitalizations and health care visits for childhood diarrhea following rotavirus vaccination in El Salvador. *Pediatr Infect Dis J.* 2011 Jan;30(1 Suppl):S6-S10.**

Mucho se ha discutido sobre la jerarquía de la **validez externa** de los estudios de efectividad y los riesgos de "resignar **validez interna** en virtud de acercarse al *Real World*. A modo de conclusión de este tema controvertido digamos que si bien el Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado continúa siendo el **gold estándar** para valorar evidencia algunas cuestiones se han podido evidenciar a través de los estudios de efectividad o impacto como

Por ejemplo la efectividad de vacuna anti rotavirus ha sido variable sobretodo en países en vías de desarrollo donde las hipótesis como la variabilidad estacional, uso concomitante de vacuna polio oral, y alimentación a pecho exclusivo durante los primeros 6 meses de vida, han sido planteadas como factores biológicamente posibles en la variación del impacto<sup>21-24</sup>

**21. Braeckman T, Van Herck K, Raes M, Vergison A, Sabbe M, Van Damme P. Rotavirus vaccines in Belgium: policy and impact. *Pediatr Infect Dis J.* Jan 2011;30(1 Suppl):S21-24.**

**22. Glass RI, Parashar UD, Bresee JS, et al. Rotavirus vaccines: current prospects and future challenges. *Lancet.* Jul 22 2006;368(9532):323-332.**

**23. Chan J, Nirwati H, Triasih R, et al. Maternal antibodies to rotavirus: could they interfere with live rotavirus vaccines in developing countries? *Vaccine.* Feb 1 2011;29(6):1242-1247.**

**24. Buttery JP, Lambert SB, Grimwood K, et al. Reduction in rotavirus-associated acute gastroenteritis following introduction of rotavirus vaccine into Australia's National Childhood vaccine schedule. *Pediatr Infect Dis J.* Jan 2011;30(1 Suppl):S25-29.**

Entre los diseños mas frecuentemente utilizados para medir impacto están los estudios de series temporales que a través de los datos de carga de enfermedad pre introducción de las vacunas se estima por métodos de proyección o integrales el numero de casos

esperados para los años posteriores a la introducción de la vacuna (si no hubiese existido vacunación) y se los compara con el número real de casos

Finalmente mediante la diferencia entre el número de casos esperados menos los observados se puede inferir la reducción de la carga si la vacuna en términos de impacto

### **4.3 Estudios Farmacoeconomicos:**

Finalmente, a modo de cierre y haciendo una breve introducción al tema no podemos dejar de considerar a este tipo de estudios como una más de las investigaciones que deben hacerse en el tema de vacunas.

Actualmente la gran preocupación por el elevado costo de la atención sanitaria ha llevado a proponer una gran variedad de posibles soluciones, que habitualmente han tenido como principal objetivo el uso racional del gasto

El hecho de que los recursos disponibles sean limitados obliga a realizar comparaciones entre la eficiencia de las diferentes alternativas de intervención sanitaria, incluyendo los medicamentos, y a incorporar la idea de "responsabilidad social" a las decisiones que se toman sobre pacientes individuales.

Entre los diseños más clásicos para definir estrategias de vacunación se encuentran los estudios de coste-efectividad. Los mismos incorporan tanto los costes como los resultados (efectividad) de las distintas opciones, (en la mayoría de los casos vacunar o no) y considera la posibilidad de mejores resultados a cambio de utilizar más recursos.

Múltiples ejemplos se encuentran en la literatura que utilizan distintos modelos (dinámico Markov etc.) que permite realizar evaluaciones económicas de posibles implementaciones de estrategias de vacunación universal y sus implicancias tanto en salud como en costos.



La unidad de medida de efectividad (denominador) es un resultado clínico convencional (por ejemplo, años de vida ganados o acontecimientos evitados) y la unidad de costos se establece habitualmente en dólares o la moneda circulante en el país donde se hace el estudio.

Al utilizar una unidad de medida común de resultados se puede elegir la opción con un menor coste por unidad de efectividad (razón costo-efectividad) y de esta forma establecer comparaciones entre diferentes estrategias dentro de un mismo país o el costo para la misma estrategia para los diferentes países.

Por ejemplo si estimamos el costo por año de vida ganado como unidad de medida, el costo por año ganado de PCV-7 en Argentina bajo estrategia de vacunación universal es de U\$ 5599.42 y se encuentra por debajo de los estimados de otros autores fundamentalmente de Europa y América del Norte <sup>25</sup>

***25-Cost-effectiveness of the CRM-based 7-valent pneumococcal conjugated vaccine (PCV7) in Argentina. Giglio ND, Cane AD, Micone P, Gentile A. Vaccine. 2010 Mar 8;28(11):2302-10. Epub 2010 Jan 9***

Asumiendo diseños similares al de Argentina Los trabajos de [Marchetti M. en el estudio italiano](#) y de [Wisløff T. En Noruega](#) (ambos utilizaron un modelo de Markov similar) mostraron, un costo por año ganado de 24.449 euros y 124.000 euros respectivamente. <sup>26-27</sup>

[La incidencia de mortalidad en Argentina por infecciones respiratorias bajas presenta un valor 5 veces más elevado que los países europeos lo que claramente jerarquiza el impacto de la vacunación y disminuye los costos por año ganado.](#)

[No existe regla general para determinar si una estrategia de salud es costo efectiva y cual es el valor dispuesto a pagar por los decisores de salud.](#)

[En términos generales un costo de menos de 20000 dólares por año ganado debe aceptarse como costo-efectivo.](#)



Las economías del mundo desgraciadamente muy dispares y por lo tanto los criterios económicos para tomar decisiones en salud

Datos del Banco Mundial estiman para Sudamérica en el año 2006 un valor de Producto Bruto Interno (PBI) per. Cápita promedio de 6.000 US\$, cuando el promedio de PBI per. Cápita para Europa y Estados Unidos se encuentra en alrededor de 30.000 US\$ y en algunos países de Caribe es de menos de 2.000 US\$

Debido a estas diferencias se acepta generalmente que el valor por año ganado según las recomendaciones de OMS no debe superar el valor por tres del PBI per. Cápita del país para considerar que una intervención es costoefectiva.

***26-Wisløff T et al. Cost effectiveness of adding 7-valent pneumococcal conjugate (PCV-7) vaccine to the Norwegian childhood vaccination program.***

*Vaccine. 2006 Jul 17;24(29-30):5690-9.*

***27-Marchetti M, Colombo GL. Cost-effectiveness of universal pneumococcal vaccination for infants in Italy. Vaccine. 2005 Aug 31;23(37):4565-76.***

## **5. Conclusiones:**

La investigación en vacunas ha logrado introducir en el campo de la salud un número importante de vacunas seguras y efectivas. El número de casos de *Neisseria Meningitidis* ha disminuido considerablemente en Inglaterra desde la incorporación universal de la vacuna antimeningococo, del mismo modo los casos de enfermedad invasiva luego de la incorporación de la vacuna PCV-7 en EEUU. En Latinoamérica, existe antecedentes recientes como la prácticamente eliminación de meningitis por *Haemophilus Influenza B* y la caída de casos de hepatitis A fulminante luego de la incorporación de sendas vacunas al los Calendarios Nacionales



Nuevos desafíos se plantean en el campo de las vacunas que permiten proyectar un futuro auspicioso de esta estrategia de salud tanto para el control de enfermedades infecciosas, neoplasias y enfermedades degenerativas.