

Vacunas: entre las novedades tecnológicas y la política sanitaria

(Vaccines: between new technologies and health policy)

La inmunización es una de las intervenciones sanitarias más eficientes que existen. Se calcula que si se consigue erradicar la poliomielitis para el año 2005, se ahorrarán 1.500 millones de dólares por año solamente en costes directos de inmunización. En la actualidad, algunas enfermedades importantes, como la difteria, el tétanos y la rubéola congénita, se pueden considerar controladas y, a corto plazo, se va a plantear la erradicación de nuevas enfermedades, como el sarampión y la rubéola¹.

Con el paso del tiempo se han desarrollado vacunas nuevas que podrían tener un valor extraordinario para el conjunto de la comunidad². Se trata de vacunas como la de la hepatitis B, *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) y, más recientemente, la vacuna antineumocócica conjugada, la pertusis acelular y las nuevas vacunas antigripales. Otras vacunas disponibles desde hace más tiempo (como la vacuna antigripal, la antineumocócica 23-valente o la antitetánica-antidiftérica del adulto [Td]) todavía están infrutilizadas. Pronto se dispondrá también de más vacunas para prevenir otras enfermedades, además, se están buscando nuevas estrategias para superar los numerosos obstáculos que dificultan la introducción de dichas vacunas³.

Todo ello nos invita a reflexionar sobre los programas de vacunación, el papel de la vigilancia epidemiológica, las perspectivas en cuanto a las nuevas vacunas y la introducción de otras en los programas de inmunización.

De los programas y calendarios de vacunación

Los sistemas nacionales de inmunización han experimentado un enorme desarrollo en la década de los noventa. La función principal de estos programas es el control y la prevención de las enfermedades infecciosas. Para ello, es preciso además comprar las vacunas recomendadas, asegurar el acceso a las mismas, realizar una vigilancia epidemiológica poblacional y mantener los niveles de cobertura de vacunación¹⁻³.

En cuanto a los calendarios de vacunaciones, las dos últimas décadas han comportado novedades importantes. Así, después de la erradicación de la viruela, la introducción de la vacuna triple vírica y la eliminación de la poliomielitis se han incorporado nuevas vacunas, como la DTPa, la antihepatitis B y la vacuna

de *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib)⁴; además, se han producido iniciativas destacadas como la eliminación del sarampión en Cataluña para el año 2000⁵, la campaña de vacunación antimeningocócica A + C⁶ y el nuevo impulso a la vacunación antigripal y antineumocócica, todo lo cual ha supuesto un reto importante para los programas de vacunación.

En la actualidad disponemos de calendarios razonablemente uniformes, tanto en el ámbito europeo como en las diferentes comunidades autónomas del Estado, con algunos matices en cuanto a la periodicidad de las diferentes dosis de vacunación⁷. El propio Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud⁸ recomienda la administración de la vacuna oral de la polio (VPO), la DTP y *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) a los 2, 4, 6 y 15-18 meses; a los 4-6 años se recomienda una quinta dosis de VPO y DTP; posteriormente, a los 14-16 años se recomienda una dosis de recuerdo de Td que se debe repetir cada 10 años. En el caso de la vacuna triple vírica, la recomendación es de dos dosis (a los 12-15 meses y a los 3-6 años). También se recomienda la vacuna de la hepatitis B en jóvenes adolescentes entre 10 y 14 años. Todo hace pensar que este proceso de nuevas vacunas continuará en los próximos años. Así, se estima que el número posible de vacunas sistemáticas pasará de 11 a más de 30 para el año 2020⁹.

Los factores que pueden influir en las estrategias de vacunación para conseguir buenas coberturas en edades infantiles son variados y complejos: el coste de la vacuna, los problemas de acceso, la necesidad de múltiples inyecciones o la interpretación de las contraindicaciones por parte de los clínicos. De todos ellos, el factor determinante para explicar las coberturas a los 2 años es disponer de un sistema de atención primaria eficaz¹⁰; ahora bien, es conveniente que los equipos estén motivados, dispongan de protocolos de actuación y cuenten con un responsable del centro de vacunación que gestione la logística del programa. Además, el registro en las historias clínicas y en los ficheros específicos, especialmente si están informatizados, puede evitar la repetición de dosis innecesarias y facilitar el cálculo de las coberturas. En el caso de la población adulta, a pesar de la actitud positiva de los propios profesionales a la vacunación y las evidencias disponibles en cuanto a su coste-efectividad, todavía existen notables deficiencias. La inmunización antigripal rara vez sobrepasa el 50% y es bien sabido que la vacuna Td, la antineumocócica y la antihepatitis B están

infrautilizadas². Diversos estudios señalan que estas coberturas se pueden mejorar sensiblemente si los profesionales pueden disponer de recordatorios generados informáticamente para sus pacientes, de relaciones detalladas de sus poblaciones dianas y de instrumentos sencillos para monitorizar sus coberturas^{2,10}. En cualquier caso, el logro de buenas coberturas exige la adopción de estrategias más activas, como la vacunación antigripal y la antineumocócica en los propios centros donde las personas están institucionalizadas (residencias de ancianos o prisiones), en servicios de urgencias o en los propios hospitales^{11,12}.

De la vigilancia epidemiológica

Los sistemas de vigilancia tienen que suministrar información precisa acerca de los diferentes aspectos de los programas de vacunación, lo cual resulta crucial a medida que aumenta la complejidad de dichos programas.

La vigilancia epidemiológica de enfermedades que producen un síndrome patognomónico específico y poseen una elevada patogenicidad puede ser relativamente fácil, como en el caso de la viruela o el sarampión. Sin embargo, cuando el agente causal ocasiona cuadros clínicos que son compartidos por otros agentes (*Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae*) la vigilancia epidemiológica precisa un apoyo microbiológico importante para esclarecer aquellos casos que son causados por el agente objeto de vigilancia¹³. Además, documentar el impacto de los programas de vacunación puede ser clave en las etapas finales de la eliminación o la erradicación de una enfermedad, como se demostró en el caso de la viruela o, actualmente, en el programa de eliminación de la poliomielitis o, en un futuro próximo, posiblemente sea el caso del sarampión¹⁴. En este proceso de certificar la erradicación o la eliminación resulta fundamental confirmar microbiológicamente todos los casos notificados y ello, en sí mismo, puede precisar un apoyo logístico importante¹⁴.

Por otro lado, este apoyo microbiológico también es crucial para poner de manifiesto aquellos serotipos o serogrupos más frecuentes, lo cual constituye una información imprescindible para decidir la composición de determinadas vacunas, como en el caso de la vacuna contra *Streptococcus pneumoniae* o la vacuna antigripal del tipo A¹⁵.

Las nuevas vacunas combinadas producen respuestas inmunitarias que son cualitativa y cuantitativamente diferentes a las de las vacunas con antígenos únicos, y pueden presentar un incremento relativo de reacciones adversas y requerir una atención especial. Además, la detección de las reacciones adversas de

baja incidencia que han podido escapar a los controles previos a la comercialización de la vacuna es otra de las tareas que compete a la vigilancia¹⁵. La importancia de esta función se ha puesto recientemente de manifiesto con el uso de la vacuna frente al rotavirus y la detección de casos de invaginación intestinal posiblemente asociados a la vacuna¹⁶. Por tanto resultará crucial la investigación de estos episodios a través de sistemas de vigilancia activa que documenten de forma estandarizada el riesgo atribuible a la vacuna¹⁷.

El estudio de las coberturas de vacunación constituye otro elemento clave para poder evaluar los programas de inmunización. Existen importantes diferencias entre países y comunidades autónomas, no sólo en los métodos utilizados (historias clínicas, certificados de salud, dosis distribuidas, entrevistas personales o telefónicas) sino incluso en los denominadores para el cálculo de las coberturas¹⁸. En cualquier caso, a partir de las dosis distribuidas, se considera que estas coberturas están próximas al 95% para el conjunto del Estado y con alguna excepción (Canarias y Baleares) las coberturas serían superiores al 90% en todas las comunidades autónomas¹⁸. Por otro lado, la informatización de las consultas y de los registros de vacunación tiene que facilitar en un futuro próximo el cálculo de las coberturas con métodos más homogéneos y fiables¹⁹.

Del desarrollo de nuevas vacunas

Las variables que determinan el desarrollo de nuevas vacunas son múltiples y complejas¹⁴. Aquellas enfermedades con incidencias altas son las que recibirán más recursos para el desarrollo de la vacuna¹⁴. La percepción del riesgo por parte de la población es otro de los factores determinantes. Este factor ha sido decisivo en la realización de campañas de vacunación con la vacuna antimeningocócica A + C en la década de los noventa en nuestro país²⁰. La disponibilidad de recursos financieros para desarrollar una vacuna es otro de los factores clave. En este sentido, ya se han creado fondos extraordinarios que aseguren la compra de las futuras vacunas del sida, la tuberculosis y el paludismo con el objeto de estimular que la industria invierta en el desarrollo de las mismas²¹.

Las decisiones finales están influidas por juicios de valor que no pueden ser reducidos a simples algoritmos o árboles de decisiones. Sin embargo, los análisis de coste-beneficio y coste-efectividad pueden constituir un elemento a tener en cuenta dentro de las políticas de vacunación.

En este sentido, el Instituto de Medicina de los EE.UU. ha realizado un análisis coste-efectividad de las 26 vacunas que se deberían desarrollar o incorporar

en los próximos 20 años²². De este análisis se excluyó de forma explícita la vacuna del sida que, por diversas razones, ya es objeto de inversiones especiales. La base de esta comparación (la razón coste-efectividad) está expresada en coste por unidad de salud ganada (expresadas en *quality adjusted life years* [QALY]) como resultado de la hipotética introducción de la vacuna. Este análisis permitió dividir a las vacunas a desarrollar en cuatro grupos. Entre las vacunas de nivel I (el más favorable dado que ahorra dinero y QALY) se incluyeron las siguientes: vacuna del citomegalovirus, antigripal para la población general, vacuna terapéutica contra la diabetes mellitus, la esclerosis múltiple y la artritis reumatoide, vacuna contra *Streptococcus* del grupo B y vacuna contra *Streptococcus pneumoniae*. Nueve vacunas fueron clasificadas en el nivel II (bastante favorable), cuya estrategia vacunal podría incurrir en pequeños costes (menos de 10 dólares por QALY ganado): vacuna contra *Chlamydia*, *Helicobacter pylori*, hepatitis C, herpes simple, papilomavirus, vacuna contra el melanoma y *Mycobacterium tuberculosis* para grupos de riesgo, vacuna contra *Neisseria gonorrhoeae* y virus sincitial respiratorio. Las vacunas del nivel III (favorables) implicaban un gasto de 10 a 100 dólares por cada QALY ganado: vacuna del virus parainfluenza, rotavirus, *Streptococcus* del grupo A y *Streptococcus* del grupo B. Las vacunas de nivel IV (menos favorable) implicarían gastos superiores a 100 dólares por cada QALY ganado, entre estas vacunas estaría la vacuna de *Escherichia coli* enterotoxigénico o la vacuna contra el virus de Epstein-Barr.

De las vacunas candidatas a la introducción en el calendario

A corto plazo se va a plantear la incorporación de nuevas vacunas o nuevas indicaciones. Cada una de ellas supondrá más dosis de vacunación para un calendario ya sobrecargado en sí mismo y, por ello, se recomienda que las autoridades sanitarias, además de valorar detalladamente las implicaciones económicas, prioricen las vías de administración que no impliquen nuevas inyecciones como la vía oral, nasal o cutánea²². También sería necesario mantener el consenso por parte de las comunidades autónomas para lograr un calendario vacunal relativamente uniforme para todo el Estado. En este sentido alguna de las vacunas candidatas merece alguna consideración específica.

La reducción de los efectos adversos en la vacuna de la tos ferina acelular ha llevado a replantear sus indicaciones²³. En algunos países, a pesar de mantener excelentes coberturas de vacunación, como en Holanda, se sigue declarando un importante número de casos

y, además, dado que los adultos están menos sometidos a «recuerdos naturales», muchos continúan siendo susceptibles. Por tanto, pueden presentar la enfermedad y transmitirla a lactantes y niños. Ello ha motivado que se esté replanteando la revacunación de los adultos con una dosis cada 10 años junto con las vacunas del tétanos y la difteria.

La gran efectividad de la VPO ha comportado la eliminación de las parálisis flácidas causadas por la enfermedad y ello, irónicamente, se ha traducido en que las infrecuentes parálisis posvacunales sean en la actualidad una carga inaceptable en los países occidentales. Por tanto, el cambio de la vacuna inactivada en la forma combinada (DTPa más Hib) es una posibilidad que se planteará en los próximos meses^{23,24}.

La vacuna viva atenuada de la varicela, después de unos años en que se administraba a grupos de riesgo, ha pasado a estar indicada para el control de los brotes²⁵. Hoy se acepta que, a pesar de ser considerada una enfermedad banal, produce una hospitalización cada 1.000 casos de la enfermedad y 0,7 muertes por cada 100.000 niños que sufren la enfermedad²⁶. En este sentido, ya se ha introducido en los calendarios de algunos países, e incluso se ha planteado su hipotética erradicación a medio plazo.

La hepatitis A es una de las cuatro enfermedades actuales¹⁴ (además de la hepatitis B, la rubéola y el sarampión) que reúne las características biológicas y técnicas para ser erradicada. Asimismo, se dispone de una presentación combinada (con la hepatitis B) y la experiencia de un exitoso programa piloto en Cataluña. Sin embargo, el coste de la vacuna y la falta de un amplio consenso político puede comprometer su candidatura al calendario, al menos a corto plazo.

La enfermedad invasiva por *Streptococcus pneumoniae* fue estimada²⁷ en 23,2 por 10⁵ en los EE.UU., pero esta incidencia fue muy superior en niños menores de 2 años (166,9) y adultos mayores de 65 años (59,7). Recientemente, se ha incorporado, dentro del novedoso grupo de las vacunas de polisacáridos conjugados, la vacuna antineumocócica 7-valente²⁸, la cual cubre el 82,2% de los serogrupos en los EE.UU.²⁷, y además presenta una eficacia alta en la reducción de la otitis media²⁹. Probablemente, la introducción de esta vacuna en el calendario será otra de las cuestiones que las autoridades sanitarias tendrán que valorar los próximos meses.

Pero, sin duda, la vacuna que presenta mayores implicaciones en cuanto al número de dosis, coste y repercusiones logísticas es la vacuna antigripal. Las ampliaciones de sus indicaciones a otros grupos de edad (p. ej. en mayores de 50 años) y las evidencias disponibles sobre las bondades de la vacunación de los niños en edad escolar³⁰ han abierto un debate acerca de la necesidad de ampliar sus indicaciones³¹. La disponibi-

lidad de cepas vivas atenuadas adaptadas a bajas temperaturas y de administración intranasal³² puede obviar el problema de los calendarios ya sobrecargados con múltiples inyecciones. Ésta puede ser otra de las vacunas que genere más expectativas a corto plazo.

A modo de conclusión

Los programas de vacunación se han ampliado en los últimos años y se han conseguido altas coberturas para las vacunas en edades infantiles en el conjunto del Estado; sin embargo, las vacunas propias de la edad adulta (antigripal, antineumocócica y Td) exigen estrategias más activas para estos grupos de edad.

La mayor amplitud de estos programas debe acompañarse de un esfuerzo de consenso para mantener la uniformidad de los calendarios, las mejoras en infraestructuras en los centros de atención primaria (cadena del frío, registros específicos e informatización de las consultas) y el fortalecimiento de los sistemas

de vigilancia epidemiológica que aseguren el estudio de la incidencia de las enfermedades inmunoprevenibles, la detección de efectos adversos, la estimación de la coberturas y la correcta supervisión de los programas.

Los calendarios actuales se pueden considerar uniformes y actualizados, a pesar de que se va a plantear la incorporación de nuevas vacunas en los próximos meses. El cuidadoso balance entre los estudios de coste-efectividad, los recursos disponibles, la capacidad logística, el criterio de los profesionales y la opinión pública serán algunos de los muchos factores que deberán valorar las políticas de salud para dirimir todos y cada uno de los planteamientos señalados.

Es evidente que los avances tecnológicos van a permitir incorporar nuevas vacunas, lo que va a exigir capacidad de análisis y respuesta a los responsables de las políticas sanitarias.

P. Godoy

Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad de Lleida.

Bibliografía

- Plotkin SA, Oreinstein WA, editores. *Vaccines* (3.^a ed). Filadelfia: WB Saunders Company, 1999.
- Committee on immunization, finance, policies and practices. *Calling the shots. Immunization, finance, policies and practice*. Washington: National Academy Press, 2000.
- Guyer B, Smith DR, Chalk R. *Calling the shots: immunization finance policies and practices*. *Am J Prev Med* 2000; 19: 4-11.
- Salleras L, editor. *Vacunaciones preventivas. Principios y aplicaciones*. Barcelona: Masson, 1998.
- Salleras L, Domínguez A, Batalla J, Corretger JM, Moraga F, Roca J et al. *L'eliminació del xarampió a Catalunya per a l'any 2000. Bases científiques i programa*. Barcelona: Departament de Sanitat i Seguretat Social, 1999.
- Salleras L, Domínguez A, Prats G. Control of serogroup C meningococcal disease by mass vaccination in Catalonia (Spain). *Vaccine* 1999; 17: 556-560.
- Navarro Alonso JA, Bernal González PJ. *Calendarios vacunales y enfermedades inmunoprevenibles en países de Europa occidental*. *Vacunas Invest Pract* 2000; 1: 48-54.
- Dirección General de Salud Pública. Ministerio de Sanidad y Consumo. *Calendario de vacunaciones 2001*. *Bol Epidemiol Sem* 2000; 8: 266-267.
- Smith DR. *Immunization in the new millennium. Meeting the challenge to realize the promise*. *Am J Prev Med* 2000; 19: 1-3.
- Centers for Disease Control and Prevention. *Vaccine-preventable diseases: improving vaccination coverage in children, adolescents, and adults*. *MMWR* 1999; 48: 1-15.
- Salleras L, Urbiztondo L, Fernández N, Comín E, Sánchez F, Batalla J et al. *Vacunación antineumocócica en las personas mayores*. *Med Clin (Barc)* 2001; 116 (Supl 1): 18-23.
- Taberner JL, Vidal J, Domínguez A, Mayer MA, Vaqué J, Salleras L. *Vacunación antigripal en las personas mayores*. *Med Clin (Barc)* 2001; 116 (Supl 1): 24-26.
- Levine MM, Levine OS. *Influence of disease burden, public perception and others factors on new vaccine development, implementation and continued use*. *Lancet* 1997; 350: 1386-92.
- Aylward B, Hennessey KA, Zagaria N, Olivé JM, Cochi S. *When is a disease eradicable? 100 years of lessons learned*. *Am J Public Health* 2000; 90: 1515-1520.
- Ward BJ. *Vaccine adverse events in the new millennium: is there reason for concern*. *Bull WHO* 2000; 78: 206-215.
- Centers for Disease Control and Prevention. *Intussusception among recipients of rotavirus vaccine - United States, 1998-1999*. *JAMA* 1999; 282: 520-521.
- Gellin BG, Schaffner WW. *The risk of vaccination - the importance of «negative» studies*. *N Engl J Med* 2001; 344: 372-373.
- Álvarez E, Génova R, Amela C, Pachón I. *Denominador en el cálculo de coberturas de vacunación en España*. *Bol Epidemiol Sem* 2000; 8: 241-244.
- Fairbrother G, Freed GL, Thompson JW. *Measuring immunization coverage*. *Am J Prev Med* 2000; 19: 78-88.
- Aboal Viñas JL, Fargas Abadía P, Zubizarreta Alberdi R, Hervada Vidal X, Malvar Pintos A, Amigo Quintana M et al. *El procedimiento de toma de decisión para controlar la epidemia de meningitis C en Galicia en 1996*. *Gac Sanit* 1999; 13: 62-69.
- Esparza J, Bhamarapravati N. *Accelerating the development and future availability of HIV-1 vaccines: why, where and how*. *Lancet* 2000; 355: 2061-2066.
- Stratton KR, Durch JS, Lawrance RS, editores. *Vaccine for the 21st century: a tool for decisionmaking*. Washington: National Academy Press, 2001.
- Orenstein WA. *Pertussis in adults: epidemiology, signs, symptoms, and implications for vaccination*. *Clin Infect Dis* 1999; 28: S147-S150.
- Swennen B, Levy J. *Oral poliomyelitis vaccine: time to change?* *Vaccine* 2001; 19: 2262-2267.
- Centers for Disease Control and Prevention. *Prevention of varicella. Update recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP)*. *MMWR* 1999; 48: 1-5.
- Arvin AM. *Varicella vaccine - the first six years*. *N Engl J Med* 2001; 344: 1007-1009.
- Robinson KA, Baughman W, Rothrock G, Barrett N, Pass M,

EDITORIAL

- Lexau C et al. Epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* infections in the United States, 1995-1998. Opportunities for prevention in the conjugate vaccine era. *JAMA* 2001; 285: 1729-1735.
28. Centers for Disease Control and Prevention. Preventing pneumococcal disease among infants and young children. Recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR* 2000; 49: 1-35.
29. 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: 403-409.
30. Reichert TA, Sugaya N, Fedson D, Glezen P, Simonsen L, Tashiro M. The Japanese experience vaccinating school-children against influenza. *N Engl J Med* 2001; 344: 889-896.
31. McIntosh K, Lieu T. Is it time to give influenza vaccine to healthy infants. *N Engl J Med* 2000; 342: 275-276.
32. Belshe RB, Mendelman PM, Treanor J, King J, Gruber WC, Piedra P et al. The efficacy of live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine in children. *N Engl J Med* 1998; 338: 1405-1412.
-