

Viejas y nuevas "vacunas" en patología respiratoria

R. Menéndez Villanueva

Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Fe. Valencia.

Las infecciones respiratorias en el adulto, además de ser causa importante de morbilidad y mortalidad, conllevan un alto coste económico en gasto sanitario y pérdidas laborales. Aunque el empleo de vacunas es una de las medidas de mejor coste-eficacia en materia sanitaria, los programas de implantación y seguimiento están preferentemente desarrollados sólo en la población infantil. El envejecimiento de la población, los gastos sanitarios directos y por bajas laborales, el aumento de las resistencias a los antibióticos y el mayor interés por la calidad de vida nos están conduciendo a revisar las posibilidades de viejas y nuevas vacunas en nuestra especialidad. La OMS se ha planteado como objetivo para el año 2000 la vacunación de la población frente a gripe y neumococo, así como el control de la tuberculosis (TBC), por lo que de forma indirecta se actualizan las indicaciones de la BCG. Aunque las recomendaciones para cada una de estas vacunas están publicadas, se sabe que sólo han alcanzado al 20% de la población considerada diana. En nuestro país, la cobertura para alguna de éstas es incluso menor. Las dudas respecto a su eficacia, el temor a los efectos secundarios y la falta de programas han contribuido a su infrautilización. En este sentido, nuestras autoridades sanitarias están sensibilizadas con los programas anuales de vacunación frente a la gripe. La vacunación de la BCG ha quedado restringida dentro del control de la TBC y la asignatura pendiente es la vacunación neumocócica.

¿Cuál es el estado actual de estas vacunas, su eficacia y sus limitaciones? Tratando de responder esta pregunta, observamos que una revisión crítica de la bibliografía reciente proporciona datos, cuando menos, llamativos. En la década de la *medicina basada en la evidencia*¹, sabemos que para valorar la eficacia de un tratamiento, preventivo en este caso, los estudios idóneos son los ensayos clínicos aleatorios. Cuando no se dispone de éstos pasamos a diseños más débiles, en los que el grado de evidencia es menor, y las decisiones se fundamentan en bases menos sólidas. Al juzgar estas vacunas, debemos constatar que cada una tiene sus peculiaridades, por lo que las revisaremos de una en una.

La vacuna frente al neumococo se aprobó en 1977 tras los resultados favorables de dos ensayos aleatorios^{2,3}. El problema radica en que, con esta vacuna ya aprobada, estudios posteriores aleatorios⁴ no han corroborado la eficacia inicial. De hecho, en estos momentos, el mayor peso de la evidencia respecto a su eficacia recae en estudios de cohortes o caso-control⁵, esto es, diseños más débiles, lo que provoca críticas por parte de sus detractores⁶. Los defensores de la vacunación, en un estudio coste-eficacia, concluyen que la vacunación frente al neumococo es una de las tres medidas preventivas de mejor coste-eficacia⁷; las otras dos serían la vacunación antigripal y la tinción de Papanicolaou para el carcinoma de cérvix. En cualquier caso se sabe que su eficacia disminuye con la edad, que puede reducirse al cabo de unos 5 años de su administración, y que no puede utilizarse en menores de 2 años^{8,9}. Paradójicamente, en pacientes con enfermedades crónicas el beneficio obtenido es menor⁸. Sin embargo, debe hacerse constar que al estratificar por factores de riesgo, la potencia estadística para encontrar resultados significativos es menor. Dilucidar estas cuestiones obligaría a diseñar un ensayo aleatorio doble ciego, con el inconveniente de precisar un enorme número de individuos. Otro problema añadido para plantear un ensayo de este tipo, casi 20 años después de aprobar una vacuna que actualmente figura como recomendada por las normativas internacionales, sería de índole ética. En España, una conferencia de consenso, auspiciada por el Ministerio de Sanidad y Consumo¹⁰ en 1994, concluye que no deben hacerse vacunaciones masivas, ya que su eficacia es moderada. Sus recomendaciones incluyen la vacunación de sujetos inmunocompetentes, mayores o no de 65 años, si presentan enfermedades asociadas a mayor riesgo de infecciones por neumococo, pacientes esplenectomizados, con anemia de células falciformes, los infectados por el VIH que conserven un sistema inmunitario con capacidad de respuesta y enfermos en programas de trasplante o inmunosupresión al menos 2 semanas antes del tratamiento. Mientras, en los EE.UU. y Canadá^{11,12} las nuevas recomendaciones se encaminan a reducir la edad a 50 años, ya que este grupo tiene con frecuencia enfermedades crónicas asociadas, y a planificar estrategias para mejorar el cumplimiento, como administrar la vacuna en el alta hospitalaria o el mismo día que la antigripal. La próxima generación de vacunas neumocócicas¹³ está diseñada con el objetivo de ampliar

Correspondencia: Dra. R. Menéndez Villanueva.
Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Fe.
Avda. de Campanar, 21. 46009 Valencia.

Recibido: 24-12-96; aceptado para su publicación: 14-1-97.

Arch Bronconeumol 1997; 33: 317-319

la respuesta inmunológica del huésped, lo que redundaría en beneficio de aquellos pacientes más debilitados y de los menores de 2 años. Para ello se investigan las vacunas conjugadas o unidas a un transportador proteico que están siendo evaluadas en estudios en fases I y II, incluyendo niños. Con las vacunas actuales, los antígenos polisacáridos purificados son reconocidos por mecanismos independientes de las células T, por lo que no producen gran cantidad de anticuerpos y no inducen protección en menores de 2 años. Su inmunogenicidad puede incrementarse al unir los antígenos a un transportador proteico que los presente a los linfocitos T, como es el caso de la vacuna conjugada frente a *H. influenzae*. Una cuestión a resolver, desde una perspectiva inmunológica, es encontrar una proteína transportadora para los diversos polisacáridos que no apague la respuesta inmunitaria frente a éstos. Otra alternativa es la inmunización frente a antígenos no capsulares, cuya principal ventaja sería la protección frente a todos los serotipos. Falta por encontrar el antígeno a elegir (se han propuesto la neumolisina, proteína A de la superficie y otros) y por demostrar su teórica eficacia.

El aumento de la TBC, la aparición de cepas multi-resistentes y los brotes nosocomiales han propiciado la vuelta a la actualidad de la vacuna BCG. Probablemente sea la vacuna más empleada en el mundo hace pocos años en el campo de la patología respiratoria, y su papel en el control de la TBC se considera, hoy día, limitado. De esta forma sus indicaciones actuales en países desarrollados, y parece existir consenso a este respecto, serían en niños en contacto con pacientes con TBC multi-resistente, o no tratados, o que pertenezcan a grupos poblacionales con tasas de nuevas infecciones superiores al 1%^{14,15}. Para los adultos quedaría reservada a los profesionales de la salud tuberculín-negativos y en contacto con pacientes tuberculosos¹⁵. ¿Cuál es la eficacia de esta vacuna? De forma similar a la vacuna neumocócica, su eficacia no está demostrada de forma fehaciente. La protección estimada en los diferentes trabajos varía desde cero hasta el 80%¹⁶. Esta amplia variabilidad se ha atribuido a diversas razones: diferencias en la preparación de la BCG, en la población, ambientales, exposición a micobacterias ambientales oportunistas, latitud geográfica (mayor eficacia cuanto más alejada del Ecuador) y otras. En un metaanálisis¹⁷ publicado recientemente, los autores, tras una exhaustiva revisión, concluyen que su eficacia en la reducción de TBC es del 50%, especialmente para evitar la TBC miliar, la meningitis y la muerte. Sin embargo, este metaanálisis ha suscitado réplicas¹⁸, puesto que calcular una eficacia global cuando hay heterogeneidad estadística es problemático. Aunque parece que la edad no es predictor de la eficacia, quedan cuestiones importantes por resolver, como es, por ejemplo, conocer la duración de su efecto protector. Resulta tristemente irónico constatar que los programas de vacunación son menos eficaces en aquellos países (próximos al Ecuador) que más lo necesitan¹⁶.

Cuando la BCG parecía haber sido relegada a un segundo plano de la actualidad en el control de la TBC, recupera vigencia con otra finalidad, como vector de

“nuevas” vacunas que están revolucionando el método tradicional de vacunación¹⁹. Los recientes avances en la biotecnología permiten una novedosa aproximación: introducir el ADN que codifica un antígeno en el genoma de una bacteria o virus que actúe como vector. De esta forma, los sistemas de vectores permiten la presentación del antígeno en una célula, lo que provoca una respuesta inmunitaria por los linfocitos T y además producción de anticuerpos. Algunos virus y bacterias, dentro de éstas la BCG, se han propuesto como vectores. Como dato curioso incluso se podría incluir el genoma de *M. tuberculosis* en vacunas BCG recombinadas²⁰. No obstante, aún serán necesarios estudios y evaluaciones de la eficacia de estas vacunas antes de su uso.

La vacuna antigripal es quizá la más empleada de las tres vacunas y la menos polémica. Sin embargo, también disponemos de escasos ensayos aleatorios y las medidas de valoración de su eficacia son especialmente difíciles. De hecho, no hay una definición estándar de la gripe, y sabemos que otros microorganismos dan cuadros con síntomas similares. En su valoración se miden diversos indicadores de morbilidad, como son la necesidad de hospitalización, la aparición de neumonía o insuficiencia cardíaca y la mortalidad global, difíciles de atribuir a la gripe. Todo ello crea confusión y dificulta la comparación entre los diversos estudios²¹. De hecho, muchos de éstos carecen de la confirmación de esta infección. En un metaanálisis reciente publicado por Cross²², realizado fundamentalmente en estudios de cohorte, se concluye que, cuando la vacuna se administra antes de una epidemia y si la cepa es idéntica o similar, la morbilidad y la mortalidad disminuyen. Un problema de los estudios de metaanálisis es que pueden incurrir en sesgo de publicación, ya que, al revisar la bibliografía publicada, no tendrán acceso a los posibles estudios rechazados por encontrar resultados negativos, aunque el estudio de Cross utiliza herramientas estadísticas para solventar esta eventualidad. Al igual que sucede con la vacuna neumocócica, la respuesta inmunológica es superior en pacientes sanos. De todas formas, la vacunación en ancianos o enfermos con enfermedades crónicas está altamente recomendada ya que estudios coste-eficacia así lo avalan^{23,24}. Un punto más polémico es la vacunación de adultos sanos. Nicols et al²⁵ encuentran esta medida con favorable coste-eficacia cuando se tienen en cuenta costes laborales o sociales. La mayor reticencia para su empleo es la posibilidad de provocar efectos indeseados o reacciones febriles. Sin embargo, se ha demostrado en un estudio aleatorio y doble ciego que la aparición de efectos secundarios era igual en el grupo vacunado que en el de placebo²⁶. Las perspectivas futuras en esta vacuna se centran en las vacunas con virus vivos atenuados y las vacunas de ADN o nucleótidos. La vacuna antigripal, debido a las mutaciones de la superficie glucoproteica del virus, necesita modificarse anualmente. Con las nuevas vacunas de ADN^{27,28}, aún en fase de estudio, se utiliza una nucleoproteína que es similar a varias cepas de la influenza. Estas vacunas son capaces de inducir una respuesta inmunológica humoral y celular y, además, de mayor duración. Quedan por re-

solver cuestiones como si se insertará el ADN viral sobre el genoma del huésped y su efecto a largo plazo.

Para finalizar, aunque estemos a la expectativa, ya que posiblemente incluso antes del año 2000 tendremos los primeros resultados de nuevas vacunas, no debemos permanecer inactivos con la información disponible actualmente. En buena lógica, la vacuna BCG, aunque puede plantearse de forma aislada, debería estar incluida en un programa nacional de control de TBC. Con la vacunación gripal, y sobre todo la neumocócica, el planteamiento es distinto. Desde esta misma sección editorial en 1987, Ausina y Condom²⁹ ya reclamaban una mayor atención a la vacuna neumocócica. La estrategia a seguir sería una revisión de los grados de evidencia para delimitar la población elegible, planificar métodos para asegurar el cumplimiento de la pauta de administración y, por último, analizar los resultados logrados desde varias perspectivas, incluyendo la económica. Por las lecciones aprendidas en el pasado sabemos que todo ello requiere diseños prospectivos muy cuidadosos que muy bien puede acometer e impulsar nuestra sociedad científica.

BIBLIOGRAFÍA

- Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine: a new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA* 1992; 268: 2.420-2.425.
- Austrian R, Douglas RM, Schiffman G, Coetzee AM, Koornhof HJ, Hayde-Smith S et al. Prevention of pneumococcal pneumonia by vaccination. *Trans Assoc Am Phys* 1976; 89: 247-257.
- Smit P, Oberholzer D, Hayden-Smith S, Koornhof HJ, Hilleman MR. Protective efficacy of pneumococcal polysaccharide vaccines. *JAMA* 1977; 238: 2.613-2.616.
- Simberkoff MS, Cross AP, Al-Ibrahim M, Balch AK, Geiseler PJ, Nadler J et al. Efficacy of pneumococcal vaccine in high risk patients. Results of a veterans administration cooperative study. *N Engl J Med* 1986; 315: 1.318-1.327.
- Fedson DS, Shapiro ED, LaForce FM, Mufson MA, Musher DM, Spika JS et al. The pneumococcal vaccine after 15 years of use. Another view. *Arch Intern Med* 1994; 154: 2.531-2.535.
- Hirschmann JV, Lipsky BA. The pneumococcal vaccine after 15 years of use. *Arch Intern Med* 1994; 154: 373-377.
- Fedson DS. Influenza and pneumococcal vaccination of the elderly: newer vaccines and prospects for clinical benefits at the margin. *Prev Med* 1994; 23: 751-755.
- Fiebach N, Beckett W. Prevention of respiratory infections in adults. *Arch Intern Med* 1994; 154: 2.545-2.557.
- Butler JC, Breiman RF, Campbell JF, Lipman HB, Broome CV, Facklam RR. Pneumococcal polysaccharide vaccine efficacy. An evaluation of current recommendations. *JAMA* 1993; 270: 1.826-1.831.
- Subdirección General de Prestaciones y Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Ministerio de Sanidad y Consumo. Informe sobre vacuna neumocócica. *Med Clin (Barc)* 1994; 102: 383-386.
- Gardner P, Eickhoff T, Poland GA, Gross P, Griffin M, LaForce M et al. Adult immunizations. *Ann Intern Med* 1996; 121: 35-40.
- USPHS/IDSA Guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency. *Ann Intern Med* 1996; 124: 349-361.
- Siber GR. Pneumococcal diseases: prospects for a new generation of vaccines. *Science* 1994; 265: 1.385-1.387.
- Bates JH, Nardell E. Institutional control measures for tuberculosis in the era of multiple drug resistance. *Chest* 1995; 108: 1.690-1.710.
- Brewer TF, Colditz GA. Bacille Calmette-Guerin vaccination for the prevention of tuberculosis in health care workers. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 136-142.
- Fine PEM. Variation in protection by BCG: implications of and for heterologous immunity. *Lancet* 1995; 346: 1.339-1.345.
- Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS, Wilson ME, Burdick E, Fineberg HV et al. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Meta-analysis of the published literature. *JAMA* 1994; 271: 698-702.
- Wheeler JG, Rodrigues LC, Diwan V. Efficacy of BCG [carta]. *JAMA* 1994; 272: 765.
- Cirillo JD, Stover CK, Bloom BR, Jacobs WR, Barletta RG. Bacterial vaccine vectors and bacillus Calmette-Guerin. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 1.001-1.009.
- Malin AS, Young DB. Designing a vaccine for tuberculosis. Unravelling the tuberculosis genome - can we build a better BCG?. *Br Med J* 1996; 312: 1.495.
- Puig Barberá J, Márquez Calderón S. Efectividad de la vacunación antigripal en los ancianos. Una revisión crítica de la bibliografía. *Med Clin (Barc)* 1995; 105: 645-648.
- Gross PA, Hermogenes AW, Sacks HS, Lau J, Levandowski RA. The efficacy of influenza vaccine in elderly persons. A meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1995; 123: 518-527.
- Nichol KL, Margolis KL, Wuorenma J, Von Sternberg T. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in community. *N Engl J Med* 1994; 331: 778-784.
- Mullooly JP, Bennett MD, Hornbrook MC, Barker WH, Williams WW, Patriarca PA et al. Influenza vaccination programs for elderly persons: cost effectiveness in a health maintenance organization. *Ann Intern Med* 1994; 121: 947-952.
- Nichol KL, Lind A, Margolis KL, Murdoch M, McFadden R, Hauge M et al. The effectiveness of vaccination against influenza in healthy working adults. *N Engl J Med* 1995; 333: 889-893.
- Margolis KL, Nichol KL, Poland GA, Pluhar RE. Frequency of adverse reactions to influenza vaccine in the elderly: a randomized, placebo-controlled trial. *JAMA* 1990; 264: 1.139-1.141.
- Ellis RW, Douglas RG. New vaccine technologies. *JAMA* 1994; 271: 929-931.
- McDonnell WM, Askari FK. DNA vaccines. *N Engl J Med* 1996; 334: 42-45.
- Ausina V, Condom MJ. Vacunación antineumocócica: una llamada de atención. *Arch Bronconeumol* 1987; 23: 57-59.