

# EDITORIAL

## Más vacunas, nuevas necesidades

P. Godoy

Secció d'Epidemiologia. Delegació Territorial de Sanitat de Lleida.

Las vacunaciones sistemáticas son uno de los instrumentos sanitarios que han reportado mayores éxitos en el campo de la salud. Las tasas de incidencia de las enfermedades inmunoprevenibles se han reducido de forma espectacular. Además, se ha conseguido la erradicación de la viruela, y en la mayoría de los países desarrollados la eliminación de la poliomielitis y el control de la difteria, el tétanos, la rubéola congénita y el sarampión<sup>1</sup>.

Los objetivos básicos de los programas de inmunización son<sup>2</sup>: a) disminuir las cargas derivadas de las enfermedades infecciosas; b) conseguir coberturas de vacunación altas, y finalmente c) eliminar o erradicar la enfermedad. Estos objetivos han sido relativamente constantes en los últimos años; en cambio, ni el desarrollo de las vacunas en sí mismo ni los sistemas de financiación y provisión de servicios sanitarios han permanecido estables. Todo ello ha comportado una serie de cambios y, a veces, dificultades imprevistas para el desarrollo e implantación de los programas de vacunación, que en parte se recogen en el artículo que Urbiztundo et al publican en este número de la revista VACUNAS. INVESTIGACIÓN Y PRÁCTICA<sup>3</sup>. Todas estas novedades nos invitan a reflexionar sobre aquellos factores determinantes del desarrollo de las nuevas vacunas, las funciones básicas de los programas de vacunaciones y las implicaciones logísticas que puede tener la incorporación de nuevas vacunas en los programas de inmunizaciones.

Los calendarios de vacunaciones permanecieron relativamente estables hasta finales de los años setenta. Con la eliminación de la viruela, la introducción de la vacuna triple vírica y el nuevo impulso que tomó la perspectiva de erradicar nuevas enfermedades, simbolizadas por la poliomielitis, se abrió un panorama de nuevas perspectivas<sup>4</sup>. Así, la década de los noventa ha comportado novedades importantes en los calendarios de vacunación, con la incorporación de nuevas vacunas como la DTPa, la antihepatitis B y la vacuna contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib)<sup>5</sup>. Además, se han producido iniciativas destacadas como la eliminación del sarampión en Cataluña para el año 2000<sup>6</sup>, la campaña de vacunación antimeningocócica A + C<sup>7</sup> y el nuevo impulso a la vacunación anti-neumocócica, todo lo cual ha supuesto un reto importante para los programas de vacunación en cuanto a su flexibilidad y capacidad de reacción para responder a todas estas demandas.

En la actualidad se dispone de calendarios razonablemente uniformes tanto en el ámbito europeo como en las diversas comunidades autónomas del Estado, con los matices lógicos en cuanto a la periodicidad de las diferentes dosis de vacunación<sup>8</sup>. Sin embargo,

todo hace pensar que este proceso dinámico de cambios aumentará en los próximos años. Así, se estima que el número posible de vacunas sistemáticas pasará de 11 a más de 30 para el año 2020<sup>2</sup>. Por otro lado, la necesidad de mejora de las coberturas de vacunación, la incorporación de nuevos antígenos y nuevas vacunas combinadas, junto con los problemas derivados de los viajes internacionales y la inmigración, acarrearán nuevos retos y desafíos tanto en el campo logístico como en el de las políticas vacunales de ámbito regional e internacional.

Los factores que determinan el desarrollo de nuevas vacunas son complejos y variados<sup>9</sup>. En principio, aquellas enfermedades con tasas altas de incidencia tanto en el mundo desarrollado como en los países en vías de desarrollo son las que poseen más posibilidades de recibir recursos para el desarrollo de la vacuna. Éste sería el caso de la vacuna para la tuberculosis y el sida. Desgraciadamente existen otras enfermedades que, a pesar de constituir un notable problema mundial, afectan de forma prioritaria a los países más pobres, y el desarrollo de su vacuna no recibirá las inversiones necesarias (puede ser el caso del paludismo o la leishmaniasis). Existen otras circunstancias, como las neumonías por *Streptococcus pneumoniae* que, al generar mucha demanda de servicios sanitarios por otros motivos (p. ej., otitis del oído medio), serán objeto de fuertes inversiones y, por consiguiente, se desarrollará y mejorará la vacuna<sup>9</sup>.

La percepción del riesgo por parte de la población constituye otro de los factores determinantes en el desarrollo y posterior uso de la vacuna. 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 país y la posterior introducción de la vacuna antimeningocócica conjugada C en los calendarios vacunales<sup>5</sup>. Sin embargo, no siempre la opinión de la población se ha utilizado positivamente. Por ejemplo, existen creencias y prejuicios que pueden ser mal interpretados por los medios de comunicación y finalmente repercutir de forma negativa en las coberturas de vacunación. Es bien conocido el aumento de la incidencia de tos ferina en países del norte de Europa, en niños y adolescentes, después de los debates en los medios de comunicación sobre los efectos adversos de la vacuna en los años setenta<sup>10</sup>. Más recientemente también se ha iniciado otro debate acerca del riesgo de autismo asociado a la vacuna triple vírica que, por fortuna, no se ha traducido en un menor uso de la vacuna<sup>11</sup>.

Los recursos financieros para desarrollar una vacuna son enormes, y aquí la industria constituye un sector clave. Para disponer

Correspondencia: Prof. P. Godoy. Secció d'Epidemiologia. Delegació Territorial de Sanitat de Lleida. Vall d'Aneu, 45. 25199 Lleida. Correo electrónico: godoy@slle.scs.es

de una licencia que permita la producción de una vacuna a gran escala, se estima que se precisan de 6 a 12 años<sup>10</sup> (en el caso de las vacunas del sida ya se han superado los 11 años<sup>12</sup>), importantes inversiones sanitarias y una larga sucesión de estudios clínicos. En este sentido, la propiedad intelectual de la vacuna y la consiguiente protección de las inversiones realizadas a través de las patentes, las cuales restringen por cierto tiempo la producción y comercialización de las vacunas, es un aspecto importante para los fabricantes. En este sentido ya se ha iniciado un debate acerca de la conveniencia de crear fondos extraordinarios que aseguren la compra de las futuras vacunas del sida, la tuberculosis y el paludismo con la pretensión de estimular que la industria invierta en su desarrollo<sup>12</sup>.

Finalmente, el paradigma clásico en el que se han fundamentado el desarrollo y el uso de las vacunas ha ido cambiando. Se han empezado a desarrollar vacunas que precisan una respuesta inmunitaria celular e incluso contra organismos con múltiples serotipos, o que producen importantes enfermedades en situaciones de producción subóptima o inadecuada de anticuerpos<sup>13</sup>. Así, las prioridades actuales para el desarrollo de nuevas vacunas incluyen<sup>13</sup> afecciones que producen alta mortalidad (sida, gripe A, tuberculosis, paludismo, leishmaniasis y enfermedades diarréicas y respiratorias en países en desarrollo), vacunas preventivas contra infecciones crónicas asociadas con el desarrollo del cáncer (hepatitis B y C, papilomavirus, virus de Epstein-Barr, *Helicobacter pylori*) o incapacidades importantes (*Chlamydia trachomatis*), vacunas contra enfermedades de transmisión sexual (sífilis y enfermedades causadas por el virus del herpes tipo 1, *Chlamydia* spp. y *Neisseria gonorrhoeae*) y vacunas terapéuticas contra enfermedades crónicas (hepatitis B y C e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana [VIH]). También se está investigando en otras vacunas contra organismos que producen una significativa morbilidad y mortalidad, pero sólo en circunstancias concretas (*Shigella* spp., *Campylobacter jejuni*, virus del herpes simple tipo 1, citomegalovirus y *Toxoplasma gondii*).

A medida que aumenta la complejidad de los programas de vacunación, también es mayor la necesidad de disponer de sistemas de vigilancia que suministren información precisa acerca de los diferentes aspectos de los programas.

Las funciones de la vigilancia son<sup>9</sup>: a) suministrar información para estimar la incidencia de las enfermedades inmunoprevenibles; b) documentar los serogrupos o serotipos más frecuentes, así como las posibles resistencias para ayudar a dilucidar la composición antigenica más adecuada de la correspondiente vacuna; c) monitorizar el impacto del programa de vacunación sobre las respectivas enfermedades; d) detectar e investigar efectos adversos durante el uso sistemático de la vacuna, y e) estudiar las coberturas vacunales.

La vigilancia para cuantificar una enfermedad inmunoprevenible puede ser relativamente simple cuando produce un síndrome patognomónico y posee una elevada patogenicidad, como en el caso de la viruela o el sarampión, pero en otras circunstancias, debido a que ocasiona cuadros clínicos compartidos por otros agentes (*H. influenzae* y *S. pneumoniae*), la vigilancia precisa un apoyo microbiológico importante para establecer aquellos casos producidos por el agente objeto de vigilancia<sup>9</sup>.

En cualquier caso, este apoyo microbiológico también es crucial para documentar aquellos serotipos o serogrupos más frecuentes, lo que constituye una información clave para decidir la composición

de determinadas vacunas. Es el caso de la vacuna contra *S. pneumoniae* (la composición con los 11 serotipos más prevalentes pude prevenir el 70-80% de las enfermedades invasivas) o la vacuna antigripal del tipo A<sup>13</sup>.

Documentar el impacto de los programas de vacunación es otra de las funciones de la vigilancia señaladas anteriormente. Esta función puede ser crucial en las etapas finales de la eliminación o erradicación de una enfermedad, como fue el caso de la viruela o actualmente el de la poliomielitis o en un futuro próximo el del sarampión<sup>4</sup>. En estos momentos, además, es fundamental documentar microbiológicamente todos los casos notificados, lo que en sí mismo puede requerir un aporte suplementario de recursos sanitarios.

La detección de las reacciones adversas, especialmente las de baja incidencia que han podido escapar a los controles previos a la comercialización de la vacuna, es otra función que compete a la vigilancia<sup>13,14</sup>. La importancia de esta tarea 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 vacuna<sup>15</sup>. Además, las nuevas vacunas combinadas, que producen respuestas inmunitarias cualitativa y cuantitativamente diferentes de las de las vacunas con antígenos únicos, pueden presentar un incremento relativo de estas reacciones y requerir una atención suplementaria. La investigación de estos episodios, a través de sistemas de vigilancia activa que permitan documentar de forma estandarizada tanto la incidencia del posible efecto como el riesgo atribuible a la vacuna, también supondrá un consumo importante de recursos que puede verse incrementado en un futuro.

Finalmente, el estudio de las coberturas de vacunación constituye un elemento clave para poder evaluar los programas de inmunización. Los métodos utilizados en la actualidad (historias clínicas, certificados de salud, dosis distribuidas, entrevistas personales o telefónicas) son diversos y existen importantes diferencias entre países. Estos métodos también deberían ser homogeneizados en un futuro próximo. Sin duda, la informatización de las consultas y de los registros de vacunación facilitará este cometido en los próximos años<sup>16</sup>.

Es bien sabido que no basta con disponer de vacunas eficaces e incluso de recursos financieros suficientes para asegurar que las vacunas se administren de forma correcta y, en definitiva, la población esté adecuadamente protegida. Se precisa, además, de una infraestructura correcta, conocida en ciertos ámbitos como «logística», que permita asegurar que las vacunas sean accesibles a todas las personas, en todos los ámbitos y que se administren de forma adecuada y segura.

Los sistemas nacionales de inmunización han experimentado un enorme desarrollo en la década de los noventa. Sin embargo, no debe olvidarse que las funciones propias de los programas constituyen un puzzle, en el que todas las piezas precisan estar conectadas de forma exacta y adecuada en el interior del sistema para conseguir la mayor eficacia. Estas piezas se han sistematizado en 6 grupos<sup>1,14</sup>. En el centro del sistema está la función última del programa: el control y la prevención de las enfermedades infecciosas; envolviendo directamente a esta función fundamental se hallan otras cuatro: a) asegurar la compra de las vacunas recomendadas; b) facilitar el acceso a las vacunas, tanto en el sector público como en el privado; c) realizar vigilancia epidemiológica poblacional de la

incidencia de la enfermedad, suministro de vacunación y estudio de reacciones adversas, y d) mantener y mejorar los niveles de cobertura de vacunación. La sexta función es el uso adecuado y continuo en el tiempo de los recursos necesarios para conseguir los objetivos del programa. A pesar de ello, la importancia que poseen la logística y, en definitiva, la infraestructura no siempre se valora adecuadamente.

A corto plazo van a plantearse novedades importantes, como la incorporación de la vacuna contra la varicela<sup>17</sup>; la vacuna antipoliomielítica inactivada<sup>18</sup>, y la vacuna antineumocócica 7-valente<sup>19</sup>; la nuevas indicaciones de la vacuna DTPa para adolescentes y adultos<sup>20</sup>; indicaciones de la vacuna antigripal para otros grupos de edad<sup>21</sup>, incluidas las edades infantiles y, en definitiva, otras novedades derivadas de la investigación biotecnológica que se puedan producir en los próximos años. Parte de estas innovaciones ya están comportando problemas prácticos importantes, como la compatibilidad de las diferentes vacunas combinadas para finalizar una pauta de vacunación ya iniciada con una vacuna producida por otro fabricante<sup>22</sup>. Además, otras vacunas comportarán nuevos retos en el campo logístico, como puede ser el caso de la vacuna antivariela, que precisa ser almacenada a -15 °C, o incluso la vacunación masiva antigripal para otros grupos de edad.

Por tanto, además de los recursos financieros para la compra de las vacunas, se deben planificar con suficiente antelación las necesidades en recursos humanos e infraestructura para afrontar estos nuevos retos. La formación continuada de todos los profesionales implicados y la previsión de necesidades logísticas básicas en cuanto a almacenamiento, transporte, distribución y posterior administración regional y local de las vacunas resultarán claves para el éxito de los programas en los próximos años. En este sentido, son especialmente pertinentes las indicaciones que realizan Urbiztondo et al en relación con la coordinación entre las decisiones de política de vacunación y las consiguientes necesidades logísticas que comporten.

La inmunización sistemática es, por definición, una tarea que nunca se acaba de completar. Cada año se incorporan nuevas cohortes de niños que precisan las correspondientes vacunas. Además, periódicamente surgen nuevas vacunas que se añaden a los calendarios y a menudo aparecen nuevas indicaciones para las vacunas ya existentes. Por este motivo la planificación a largo plazo debe tener en cuenta todas estas circunstancias. Es evidente que las vacunas nuevas y futuras van a precisar, por un lado, inversiones en infraestructura y, por otro, capacidad de respuesta para adaptarse a los nuevos tiempos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Plotkin SA, Orenstein WA, editores. *Vaccines* (3.<sup>a</sup> ed.). Filadelfia: WB Saunders Company, 1999.
2. Smith DR. Immunization in the new millennium. Meeting the challenge to realize the promise. *Am J Prev Med* 2000; 19: 1-3.
3. Urbiztondo Perdices LC, Peña González A, Boldú Nieto M, Taberner Zaragoza JL, Batalla Clavell J. Implicaciones logísticas de la evolución de los calendarios de vacunación y de las presentaciones de las vacunas. *Vacunas Invest Pract* 2000; 2: 58-63.
4. 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.
5. Batalla Clavell J, Bayas Rodríguez JM, Corretger Rauet JM, Fernández Lara N, Vidal Tort J, Domínguez García A et al. *Manual de vacunaciones*. Barcelona: Departament de Sanitat i Seguretat Social, 2000.
6. 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.
7. Salleras L, Domínguez A, Prats G. Control of serogroup C meningococcal disease by mass vaccination in Catalonia (Spain). *Vaccine* 1999; 17: 556-560.
8. Navarro Alonso JA, Bernal González PJ. Calendarios vacunales y enfermedades inmunoprevenibles en países de Europa occidental. *Vacunas Invest Pract* 2000; 1: 48-54.
9. Levine MM, Levine OS. Influence of disease burden, public perception and others factors on new vaccine development, implementation and continued use. *Lancet* 1997; 350: 1386-1392.
10. Gangarosa EJ, Galazka AM, Wolfe CR, Phillips LM, Gangarosa RE, Miller E et al. Impact of anti-vaccine movements on pertussis control: the untold story. *Lancet* 1998; 351: 356-361.
11. Editorial. Measles, MMR, and autism: the confusion continues. *Lancet* 2000; 355: 1379.
12. Esparza J, Bhamarapravati N. Accelerating the development and future availability of HIV-1 vaccines: why, where and how. *Lancet* 2000; 355: 2061-2066.
13. Ward BJ. Vaccine adverse events in the new millennium: is there reason for concern? *Bull WHO* 2000; 78: 206-215.
14. Guyer B, Smith DR, Chalk R. Calling the shots: immunization finance policies and practices. *Am J Prev Med* 2000; 19: 4-11.
15. Centers for Disease Control and Prevention. Intersusception among recipients of rotavirus vaccine - United States, 1998-1999. *JAMA* 1999; 282: 520-521.
16. Fairbrother G, Freed GL, Thompson JW. Measuring immunization coverage. *Am J Prev Med* 2000; 19: 78-88.
17. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of varicella. Update recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1999; 48: 1-5.
18. Swennen B, Levy J. Oral poliomyelitis vaccine: time to change? *Vaccine* 2001; 19: 2262-2267.
19. 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.
20. Orenstein WA. Pertussis in adults: epidemiology, signs, symptoms, and implications for vaccination. *Clin Infect Dis* 1999; 28: S147-S150.
21. McIntosh K, Lieu T. Is it time to give influenza vaccine to healthy infants. *N Engl J Med* 2000; 342: 275-276.
22. Centers for Disease Control and Prevention. Combination vaccines for childhood immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), the American Academy of Pediatrics (AAP), and the American Academy of Family Physicians (AAFP). *MMWR* 1999; 48: 1-12.