

VACUNACIÓN EN ADULTOS CON ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA
CRÓNICA Y SU SITUACIÓN EN COLOMBIA

TITO ALEXANDER CARRERA RODRÍGUEZ
CÓDIGO 597755

UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA
ESPECIALIDAD MEDICINA INTERNA
BOGOTÁ D.C
2010

VACUNACIÓN EN ADULTOS CON ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA
CRÓNICA Y SU SITUACIÓN EN COLOMBIA

TITO ALEXANDER CARRERA RODRÍGUEZ
CÓDIGO: 597755

Trabajo de grado presentado para optar al título de
Especialista en Medicina Interna

DR. CARLOS EDUARDO GRANADOS
PROFESOR DEPARTAMENTO MEDICINA INTERNA

UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA
ESPECIALIDAD MEDICINA INTERNA
BOGOTÁ D.C
2010

CONTENIDO

| | Pág |
|--|-----|
| 1. RESUMEN | 4 |
| 2. INTRODUCCIÓN | 5 |
| 3. LOS AGENTES CAUSALES | |
| 3.1 ESTREPTOCOCO PNEUMONIAE Y SU IMPACTO | 5 |
| 3.1.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES | 5 |
| 3.1.2 LA VACUNA Y SU EFICACIA | 6 |
| 3.1.3 PANORAMA EN COLOMBIA | 9 |
| 3.1.4 EL FUTURO DE LA VACUNA | 9 |
| 3.2 VIRUS DE LA INFLUENZA Y SU IMPACTO | 10 |
| 3.2.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES | 10 |
| 3.2.2 LA VACUNA Y SU EFICACIA | 11 |
| 3.3.3 SITUACIÓN EN COLOMBIA | 13 |
| 3.2.4 EL FUTURO DE LA VACUNA | 14 |
| 4. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES | 14 |
| 5. FINANCIACIÓN | 15 |
| 6. BIBLIOGRAFÍA | 15 |

ARTICULO DE REVISIÓN

VACUNACIÓN EN ADULTOS CON ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA Y SU SITUACIÓN EN COLOMBIA

Tito carrera Rodríguez MD, Carlos granados MD.

Resumen: La Enfermedad pulmonar obstructiva crónica es una entidad de alta prevalencia en el mundo y las exacerbaciones de esta principalmente de causa infecciosa plantean un problema de salud pública severo en cuanto a mortalidad excesiva prevenible, tasas de hospitalización y gastos en salud. Se han diseñado estrategias de gran impacto para modular dichos eventos con la propuesta de la vacunación sistemática tanto contra el neumococo y el virus de la influenza estacional. Diversos estudios de diferente calidad estadística muestran la disminución en mortalidad, tasas de hospitalización, desarrollo de neumonía y número de exacerbaciones, así como su costo efectividad en diferentes grupos poblacionales en especial en pacientes con enfermedades crónicas debilitantes y EPOC. La situación de Colombia en relación a vacunación para estos gérmenes está lejos de lograr objetivos claros de cobertura e impacto social aunque en los últimos años se han realizado esfuerzos gubernamentales para lograr su aplicación en forma rutinaria para los grupos poblacionales de alto riesgo. Debe continuarse un esfuerzo mundial encaminado al desarrollo de mejores y más económicas técnicas de vacunación para alcanzar las metas propuestas de cobertura universal y disminuir así la morbimortalidad de estas enfermedades prevenibles.

Palabras clave EPOC, neumococo, influenza, vacunación.

Abstract: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a pathology of important prevalence in the world and mainly infectious exacerbations are a biggest problem in public health because excess mortality, hospitalization rates and health costumes. There are many strategies of significant impact for prevent events using systemic vaccination either pneumococo or estacional influenza. Different assays of much statistic quality evidence, showing mortality and hospitalization rates, pneumonia developing and episodes of COPD exacerbations diminution, and too cost effective in many poblational groups in special patients with chronic diseases and COPD. The colombian's situation about vaccination for there agents is poor and so far has objectives in cobertura and social impact. Moreover in the last years the gobiernen made stronger efforts for massive and rutinaria application for the people higher risk. A efforts worldwide are necessary for the vaccine develop to smaller Price and better technology and this manner finding goals to universal coberture and impact about morbi – mortality in all countries in the world.

Keywords: COPD, pneumococo, influenza, vaccination.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica es una entidad de carácter global que afecta tanto a los países en desarrollo y en vías de este, siendo relacionada principalmente con el consumo excesivo de tabaco y en los países en vías de desarrollo junto con el primero, por exposiciones medioambientales y laborales. Su gran impacto a nivel de morbimortalidad en el mundo ha hecho que los esfuerzos encaminados al desarrollo de nuevas estrategias que permitan disminuir su impacto económico y social tomen gran fuerza, abriendo las puertas a la investigación y al diseño de esquemas de prevención como piedras angulares del manejo de este problema.

Se estima que cerca de 14 millones de personas en los estados unidos sufren de EPOC, y por lo menos cerca de 52 millones en el mundo. Es la cuarta causa de muerte y es actualmente la única causa de mortalidad de las principales que está aumentando en incidencia. Cerca de 2.74 millones de muertes en el año 2000 fueron atribuidas a la EPOC.

Existen estimaciones de la organización mundial de la salud de que la EPOC hacia el año 2020 pasara de ser la causa 12 de morbilidad en el mundo a ser la sexta y pasara del sexto lugar de causas de mortalidad global a ser la tercera. (1) (2)

Se ha evaluado que genera más de 16 millones de vistas anuales a los servicios de salud y que se presentan mas de 500.000 hospitalizaciones cada año por esta causa en los estados unidos. Su costo total anual es estimado en 30.000 millones de los cuales 16.000 fueron de gastos directos para el sistema de salud. (3)

Las exacerbaciones de la EPOC son la mayor parte de la causa de estas hospitalizaciones y el motivo principal de consulta a los servicios de urgencias, siendo estas de diferentes orígenes pero con las de origen infeccioso probablemente en el primer lugar. Las infecciones pueden ser generadas tanto por entidades virales como por bacterias y simular cuadros de neumonía adquirida en la comunidad. Estudios realizados demuestran que los pacientes pueden presentar en promedio estadios de exacerbación hasta de tres a cuatro por año, siendo la frecuencia de estas y la severidad de las mismas un estimativo probable de la mortalidad a los seis meses por tal causa. Los pacientes que requieren unidades de cuidado intensivo durante los episodios de exacerbación tuvieron la más alta mortalidad (11%) y tasas de rehospitalización hasta de 50% en los siguientes seis meses. (4) (5)

AGENTES CAUSALES

ESTREPTOCOCCO PNEUMONIAE

Generalidades

El *Streptococcus pneumoniae* fue identificado como causa de neumonía entre los años 1880-1890. En 1926 se le asigno el nombre de *diplococcus pneumoniae* basándose en al tinción de Gram. Recién en 1974 se le dio el nombre de *Streptococcus pneumoniae* debido a que crece en el medio liquido. Desde ahí en adelante también se han identificado 90 serotipos lo cual se da ya que cada uno de estos serotipos posee una capa de polisacárido específico.

Streptococcus pneumoniae, es un microorganismo patógeno capaz de causar diversas infecciones y procesos invasivos severos.

S. pneumoniae coloniza al nasofaringe y se aísla entre el 5-10% de los adultos sanos y del 20-40% de los niños. Luego de su colonización pueden persistir de 2-4 semanas y en algunos casos hasta 6 meses.

El contagio se produce por contacto próximo prolongado y este aumenta si se da en espacios cerrados. También las salas cuna son lugares de diseminación para los niños y para los adultos, las aglomeraciones como albergues, prisiones hogares de ancianos, entre otros. El riesgo no aumenta en colegios, lugares de trabajo e incluso hospitales. (6) La incidencia es elevada en lactantes de hasta 2 años y baja en adolescentes y adultos jóvenes y así la tasa se eleva luego de los 55 años.

La mayoría de los casos de neumonía se debe al *S.pneumoniae*. Aproximadamente 20/100000 de los casos en adultos jóvenes y 280/100000 en adultos mayores. Esta incidencia alcanza el máximo en invierno y desciende en verano. (7) Da cuenta de aprox. 175.000 hospitalizaciones anuales a causa de neumonía neumocócica y genera cerca del 36% de neumonías adquiridas en la comunidad y aproximadamente 50% de las neumonías intrahospitalarias, con tasas de fatalidad descritas del 5 al 7% aproximadamente siendo esta más significativa en pacientes ancianos o con comorbilidades crónicas debilitantes.

Más de 50.000 casos de bacteremia neumocócica ocurren cada año en los estados unidos y en cerca del 25 al 30% de neumonías neumocócicas, con tasas de letalidad descritas en el 20% pero que pueden llegar a ser tan altas como el 60% en los adultos mayores.

La vacuna antineumocócica y su eficacia

Cerca de 90 serotipos identificados por sus polisacáridos capsulares han sido identificados en la familia del neumococo, de estos aprox. 30 han sido relacionados con más del 90% de las enfermedades en la población tanto adulta como infantil.

La vacuna inicialmente fue desarrollada con 7 serotipos, posteriormente se desarrollaron nuevas vacunas con 9, 11 y 14 hasta el desarrollo de la actual de 23 serotipos aceptada en 1983 para su aplicación en adultos reemplazando a la de 14 previamente aceptada en 1977 por la FDA en los estados unidos. (8) Se establece que estos 23 serotipos contenidos en la vacuna actualmente representan el 88% aprox. de aquellos que son patológicos para el ser humano. Se ha podido identificar adicionalmente que el desarrollo de nuevas vacunas que consideren contener mas serotipos no sería efectivo desde el punto de vista económico ni de impacto poblacional.

Los veintitrés serotipos contenidos actualmente en la vacuna son 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F (17A), 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F y 33F

Resultados contradictorios de la eficacia existen en los ensayos clínicos hasta el día de hoy. De acuerdo a los estudios realizados en el pasado donde se evaluaba la efectividad de la vacuna para la prevención de bacteremia se estima que la protección de la vacuna para tal objetivo en la población mayor de 65 años era cercana al 44% y que para las personas con inmunocompromiso o enfermedades crónicas concomitantes se alcanzaban tasas de prevención de hasta el 61% (9), generándose así las recomendaciones del centro de control y prevención de enfermedades de Atlanta donde se da recomendación IA de aplicación de la vacuna antineumocócica polisacárida de 23 valencias para todos los pacientes mayores de 65 años de edad y entre los 2 y 64 años de edad para aquellos que presentan enfermedades crónicas debilitantes.

En 1991 un estudio de casos y controles realizado por shapiro y col. En pacientes mayores de 18 años se demostró disminución en los aislamientos de neumococo en sitios normalmente estériles

siendo entonces principalmente la disminución de la bacteremia por neumococo y la meningitis por este los que mejores datos obtuvieron en relación al carácter protector de la vacunación. (10)

De igual forma el estudio de Jackson y col. En el 2003 demostró una disminución significativa del riesgo de bacteremia con el uso de la vacunación (HR 0.56) pero no como factor protector para el desarrollo de neumonía, incluso el grupo de vacunación tuvo mayor tasa de hospitalización asociado a la neumonía.(11)

Otro estudio de Finlandia intento demostrar que la asociación en pacientes de riesgo con la vacuna para influenza podría descender la tasa de neumonía sin embargo no se logra tal hallazgo, encontrándose si que existió reducción en la tasa de bacteremia con la aplicación agregada que con la única aplicación de la vacuna antineumococica. (12)

En pacientes geriátricos existe una publicación del año 2003 (13), donde de 1077 pacientes de hogares geriátricos, 47.7% de los pacientes recibieron vacuna con una demostración de la disminución del riesgo de neumonía (or 0.279) siendo esta estadísticamente significativa, donde más del 50% tenían enfermedades cardiovasculares y EPOC.

Para el año 2006 en un estudio publicado en CID, se describe el hallazgo de que la vacunación previa para neumococo en los pacientes hospitalizados por neumonía disminuye significativamente la posibilidad de muerte por cualquier causa, la posibilidad de desarrollo de falla respiratoria e incluso la disminución en dos días en promedio del tiempo de hospitalización (14).

Un estudio realizado en Tarragona (España) probablemente de los estudios con un mayor número de pacientes vinculados (11.241 sujetos), demostró una eficacia de la vacunación en disminución en el riesgo de hospitalización por neumonía (HR 0.74), en la tasa de desarrollo de neumonía y reducción en 59% del riesgo de muerte asociado a neumonía en los individuos vacunados (15).

Solo en pacientes con EPOC la información y el grado de evidencia es aun más escaso, encontrando pocos estudios dirigidos únicamente a estos pacientes dos de los cuales son de hace cerca de dos décadas.

En un estudio publicado en tórax en el 2006, 596 pacientes adultos son aleatorizados a recibir vacunación (16) no encontrándose diferencias en la mortalidad, con una eficacia global de 24% para la prevención de neumonía por neumococo, pero siendo el grupo de impacto más importante el de menores de 65 años con severa obstrucción funcional (76%). Para los demás grupos y objetivos no hubo diferencia estadísticamente significativa. (16)

Otro estudio reportado en el 2007 por la sociedad de medicina interna en pacientes con asma y EPOC demuestra disminución del riesgo de adquisición de neumonía en los pacientes en el estado postvacunal principalmente para estos últimos pacientes y en menor intensidad para los pacientes con asma (17).

Por otra parte también existen en la literatura múltiples estudios que no han demostrado una mejoría significativa con el empleo de la vacunación.

Un estudio publicado en el año 1998 midió la efectividad de la vacunación en la prevención de neumonía en pacientes adultos, encontrando igual tasa de desarrollo de esta en los dos grupos establecidos. (18)

Un metanálisis realizado en el reino unido en el año 2000 encontró una gran variabilidad de estudios realizando análisis en 13 de ellos encontrando tres que evidenciaban u impacto significativo sobre mortalidad de todas las causas, asociadas a neumonía pneumococica, disminución de todos los tipos de neumonía y presencia de bacteremia, sin embargo se encontraron 10 estudios donde se demostraba ninguna diferencia (19).

Un metanálisis publicado en el 2002 en la revista *vaccine* identifico doce estudios para tratar de definir los beneficios obtenidos con la vacunación antineumococica. Posterior al análisis se concluye que no hay impacto significativo en el desarrollo de neumonía ni impacto sobre la mortalidad en países industrializados, el único hallazgo fue discreta mejoría en la bacteremia pero tampoco fue estadísticamente significativo.

Para el 2007 en dos hospitales australianos se intenta relacionar el comportamiento clínico de los pacientes admitidos con neumonía adquirida en la comunidad y su estado de vacunación encontrando que no existe prevención sobre la tasa de incidencia ni complicaciones (20)

Así mismo un meta-análisis realizado en enero de 2009 demuestra que no existe aparente beneficio en la aplicación de la vacuna aun en grupos de riesgo para los que la vacuna es actualmente recomendada, de hecho los estudios de mejor calidad metodológica confirman dichos hallazgos(21), sin embargo dada la marcada heterogeneidad de los estudios debe tomarse cuidadosamente sus conclusiones.

Para los países no industrializados existió beneficio sobre la mortalidad y neumonía por lo que se concluye que adicionalmente a los factores previamente expuestos, la condición poblacional y el riesgo de infección son factores determinantes en el impacto de la vacunación. (22) Sin embargo estudios de mejor calidad estadística son sugeridos para asegurar tales hallazgos.

Se han desarrollado diferentes análisis de costo-efectividad en diversos grupos poblacionales en los que se ha demostrado con fuerte evidencia el beneficio de la aplicación regular de vacuna heptavalentes en los infantes sin embargo existen datos menos contundentes para la aplicación generalizada de vacunación antineumococica en adultos. Enunciaremos entonces la evidencia disponible para este último grupo de población.

En un estudio publicado en *archives of internal medicine* en 1999 realizado con 1988 pacientes aparte de encontrar beneficios clínicos y de impacto sobre la mortalidad se estima que pueden ser ahorrados costos en salud entre 294 a 784 dólares por cada persona vacunada en los dos años evaluados(23); en el año 2000 en 5 países europeos (Bélgica, Suecia, España, Francia, Escocia) se identifica un impacto benéfico de la aplicación de la vacuna a los mayores de 65 años, con evidencia de prevención de enfermedades invasivas y evitando adicionalmente el desarrollo de neumonía neumococica y generándose así recomendaciones para la aplicación generalizada de la vacuna en este grupo de población.(24) Otro estudio en el 2003 publicado en *Annals*, demuestra incluso beneficio costo efectivo extendido a la población adulta entre 50 y 64 años y para la población negra y la población general (25). En el 2009 se realiza una revisión sistemática con 11 estudios de evaluación de costo efectividad, incluyendo los ya mencionados anteriormente encontrando de esta forma una evidencia más contundente del beneficio costo efectivo de la vacunación de la población mayor para neumococo (26).

Sabemos hasta el momento entonces que a pesar de que la evidencia a favor de la vacunación antineumococica en los pacientes con EPOC no es contundente, si existen políticas definidas para la continuidad de su aplicación ya que ha demostrado tener impacto costo efectivo por disminución de tasas hospitalarias y disminución en la demanda directa al sistema de salud. (27)

Igualmente es de fácil aplicación, de gran seguridad y presiona a que en los países en vías de desarrollo como el nuestro se integre la población de bajos recursos con la necesidad de amplia cobertura obligatoria en este tipo de campañas.

La incidencia general de vacunación para neumococo es más baja de lo esperado para los países industrializados; en los estados unidos se genero una campaña denominada healthy people 2010 para la cual se desarrolla la meta de tasas de vacunación mayores al 90% para el año 2010, tanto para la población general como para la población de riesgo de adultos mayores de 65 años, sin embargo para la evaluación inicial realizada para los años 2004 y 2005 se encontraron tasa de vacunación promedio de 52.4% para los 50 estados en el 2004 y de 51.1% para el 2005 en los mayores de 18 años. Para los pacientes en grupo de riesgo es decir los mayores de 65 años se hallaron tasas de vacunación promedio de 63.4% para el 2004 sin cambio significativo de la tasa para el año siguiente. (28) Así mismo la situación en Europa tiene un comportamiento estadístico similar En un estudio realizado en Francia en el 2007 se intenta verificar las tasas de vacunación para influenza y para neumococo en la población de adultos mayores con fácil acceso a las instituciones de cuidado crónico, rehabilitaciones y algunos hogares geriátricos, incluyendo entonces 7882 sujetos, encontrando una tasa de vacunación para neumococo de tan solo 21.9%, justificando dichos hallazgos en la ausencia de una clara recomendación para la aplicación de esta vacuna en Francia.(29)

Situación en Colombia

La vacunación para el neumococo en Colombia ha podido ser incluida en el programa de inmunizaciones a nivel nacional desde la generación del acuerdo 366 de 2007 (30) donde se establece como prioridad la disminución de la mortalidad infantil en menores de cinco años, basándose en un estudio de costo efectividad realizado por la universidad nacional de Colombia asignándose recursos desde el FOSYGA y estableciéndose el uso de la vacuna heptavalente para 10 municipios de Colombia donde se evidencio la mayor mortalidad por infección respiratoria aguda en la población infantil (San Andrés, Chocó, Cauca, Putumayo, Caquetá, Amazonas, Guaviare, Vaupés. Guainía, Vichada y las comunidades indígenas de la Sierra Nevada de Santa Marta), para aplicación universal en los niños nacidos a partir del primero de enero de 2009 y para aplicación en niños menores de dos años con alto riesgo por bajo peso al nacer (menos de 2500 g) y enfermedades congénitas o adquiridas debilitantes que aumentan el riesgo de complicaciones por infección por neumococo.

Sin embargo y a pesar de la evidencia previamente referida no existe hasta el momento desarrollo para la cobertura en vacunación para el neumococo de la población adulta de alto riesgo. En Bogotá para el año 2009 fue adquirido por la secretaria de salud un lote de 410.000 vacunas para aplicación gratuita en población mayor de 60 años en 350 centros de vacunación en la ciudad y en hogares geriátricos de la capital de la república. No hay hasta el momento informes generados sobre el cumplimiento de metas de cobertura de tal programa.

El futuro

Debido a las anteriores consideraciones los expertos en el tema estiman que es necesario el desarrollo de nuevos compuestos de vacunación que tengan una efectividad de forma irrefutable y que esto redunde en el impacto clínico esperado. Actualmente se encuentran en progreso múltiples compuestos vacúnales no basándose en el principio de serotipos ya que no sería costo efectivo aumentar el número de la actualmente disponible, sino con base en la conjugación de proteínas con el polisacárido bacteriano para inducir así una respuesta mediada celularmente por medición de los linfocitos T los cuales le agregarían memoria inmunológica. De estas ya algunas se encuentran en fase de prueba, siendo conjugadas con proteínas usadas para la vacuna del hemophilus influenza con una proteína mutante de la toxina diftérica, de aplicación principalmente en niños (7 serotipos) desde el año 2000 pero con resultados prometedores para los adultos. (49) (50).

Sin embargo la vacunación ha hecho que se encuentren cada vez más casos por serotipos no incluidos en las vacunas por los nuevos enfoques deben virar en torno a la generación de una respuesta no específica de serotipo sino con reacción a algún componente de la pared bacteriana común a todas las cepas conocidas de neumococo.

Los trabajos actuales muestran varias prometedoras posibilidades de potenciales blancos para el desarrollo de la vacuna, es así como la neumolisina que es un componente de la membrana que es miembro de la familia de las hemolisinas y que está involucrado en el sistema de activación del complemento, en la reducción de la capacidad fagocítica del mismo y de los polimorfonucleares y actúa como inductor de daño tisular puede ser purificado y conjugado con proteínas para inducir una respuesta medida y duradera e incentivar la producción de respuesta humoral.

Así mismo los antígenos de superficie del neumococo están en vigilancia como potenciales blancos del desarrollo vacunal.

Esperamos que este nuevo enfoque al estudio de enfermedades prevenibles por inmunización activa y el progreso científico marcado de los últimos años nos conduzca a la generación de compuestos con menor posibilidad de efectos indeseables, a la mayor protección de enfermedades invasivas y disminución de la mortalidad por las mismas y a la posibilidad de aplicación a los países en vías de desarrollo de este tipo de tecnologías para mejorar la calidad de vida la población con EPOC.

EL VIRUS DE LA INFLUENZA

Generalidades

La influenza es una entidad altamente infecciosa que debe su nombre a una pandemia del siglo 16 donde se relaciona con un brote desencadenado por “ la influencia de las estrellas”. Se ha presentado en forma de brotes desde la antigüedad reconociendo hasta el momento por lo menos cuatro brotes de enfermedad, siendo el principal el de la influenza española (“Spanish flu”) en 1918 que cobro la vida de cerca de 21 millones de personas, lográndose su aislamiento hacia el año 1933. Se ha identificado como una de las principales causas de descompensación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y generando un exceso de mortalidad hacia las meses de su presentación en los pacientes ancianos o crónicamente debilitados.

El virus de la influenza es de cadena simple de forma helicoidal, es un virus RNA de la familia de los *orthomyxovirus*. Los antígenos básicos tipos A, B y C son determinados por el material nuclear. Influenza tipo A tiene subtipos que son determinados por antígenos de superficie de hemaglutinina (H) y neuraminidasa (N). Tres tipos de hemaglutinina en humanos (H1,H2 y H3) tienen un papel en el ataque de los virus a las células. Dos tipos de neuraminidasa (N1 y N2) tienen un papel en la penetración de los virus en las células y han sido los antígenos de superficie identificados con la presencia de pandemias por transmisión sostenible en humanos a pesar del conocimiento actual de 16 subtipos de hemaglutinina y 9 subtipos de neurominidasa (31)(32).

Hemaglutinina y neuraminidasa cambian periódicamente, aparentemente debido a la evolución secuencial dentro de las poblaciones inmunes o parcialmente inmunes. Las mutaciones antigénicas emergen y son seleccionadas como el virus predominante que son diferentes del virus antecedente, el cual es suprimido por un anticuerpo específico desarrollado previamente. Este ciclo se repite continuamente. En periodos interepidémicos las mutaciones surgen por mutaciones seriales en los puntos del RNA para hemaglutinina. En intervalos irregulares de 10 a 40 años, los virus muestran mayores diferencias antigénicas de las apariciones de subtipos prevalentes y porque la población no tiene anticuerpos protectores contra esos nuevos antígenos causa enfermedad pandémica en todos los grupos de edades.

Los cambios antigénicos (shift antigénico) son un viraje mayor en uno o ambos antígenos de superficie (H y/o N) que ocurre en intervalos intercurrentes. Los cambios antigénicos probablemente surgen de la recombinación genómica entre los virus de la influenza A, usualmente aquellos que afectan humanos y pájaros. Un cambio antigénico podría resultar en una pandemia mundial si el virus es transmitido eficientemente por contacto directo. El último mayor cambio antigénico ocurrió en 1968 cuando influenza H3N2 (Hong Kong) de repente apareció. Este remplazo completamente la cepa de tipo A (H2H2, o influenza Asiática) que había circulado alrededor del mundo por los 10 años previos.

La derivación antigénica (drift antigénico) es un cambio menor en los antígenos de superficie que los que ocurren en los cambios mayores. Derivaciones antigénicas podrían resultar en epidemias, desde la protección incompleta que permanece de exposiciones pasadas a virus similares. Las derivaciones ocurren en todos los subtipos de influenza (A,B,C)(31)

La vacuna y su eficacia

La estrategia primaria para la prevención y control de la influenza es la vacunación. Cada año se generan nuevas variantes del virus por mutaciones puntuales de su DNA que ocurren durante la replicación viral (drift antigénico) y que obligan a que cada año deba desarrollarse una nueva vacuna con uso de la cepa predominante esperada.

Actualmente existen desarrolladas dos vacunas, la vacuna inactivada trivalente (VIT) y la vacuna con virus vivo atenuado (VVA), ambas vacunas contienen las variantes antigénicas predichas de influenza A(H3N2) y A(H1N1) y B virus. Las principales diferencias entre las dos vacunas son la ruta de administración ya que la primera es de aplicación intramuscular y la última de aplicación como spray intranasal, así como su estructura ya que la VIT contiene proteínas purificadas de Hemaglutinina y neurominidasa y VVA virus vivo debilitado provocando así respuestas inmunológicas diferentes ya que la primera genera una respuesta dominada por IgG y la última con una respuesta de predominio IgA actuando en el mismo momento de contacto con el virus(33)(34).

La literatura hasta el día de hoy ha ofrecido múltiples estudios de diversas calidades estadísticas y con diferentes resultados (unos a favor y otros en contra) del beneficio de la vacunación en los adultos y muy pocos sobre el beneficio de su aplicación en pacientes con EPOC; estos estudios son difíciles de comparar entre sí lo que hace que la posibilidad de llegar a conclusiones contundentes también sea complicada. La controversia existe debido a que si bien los estudios han demostrado beneficios en la población adulta, pocos de estos estudios han sido dirigidos hacia la población mayor de 70 años, grupo poblacional que da cuenta de aprox. Las tres cuartas partes de la mortalidad total por influenza, adicionalmente los estudios observacionales de población han sido incapaces de demostrar disminución sostenida de la mortalidad a causa de la infección por el virus de la influenza habiéndose aumentado la cobertura en vacunación de una manera significativa (en los estados unidos tasas de hasta el 65%).

Pocos estudios controlados con placebo y de alto poder estadístico se han realizado hasta el momento para dirimir este punto. El más grande y mejor elaborado fue realizado en Holanda por Govaert y Col en el cual se estudiaron 1838 voluntarios sanos de por lo menos 60 años de edad donde se aleatorizaron a recibir la vacuna trivalente vs placebo reportando una disminución del 50% de enfermedad serológicamente confirmada entre los voluntarios vacunas, sin embargo encontrando que la respuesta disminuye en relación con la edad pasando de una disminución de la enfermedad de 57% en el grupo de 60 a 69 años a tan solo 23% para el grupo de mayores de 70 años (35)(36).

Un metanálisis realizado en el 2004 por el grupo de colaboración Cochrane de 25 estudios de adultos jóvenes voluntarios encontró reducción de la enfermedad serológicamente confirmada en el 70%, así como una RRR en enfermedad clínicamente aparente del 22% aprox. Siendo esta menor ya que muchas de las enfermedades similares a influenza identificados fueron producidas por otros virus. Se estimó una tasa de RAR en 13 por 100 personas en el estudio. (37).

Para la población mayor dos metanálisis publicados en las revistas *vaccine* y *Lancet* en los años de 2002 y 2005 respectivamente mostraron hallazgos consistentes para la vacunación en este grupo de población con RRR para todas las causas de mortalidad de 50% y 47% respectivamente y disminución de tasas de hospitalización por neumonía o influenza (RRR 33% y 27%), mostrando adicional beneficio en la población que vive en hogares de cuidado (38)(39).

En un gran estudio desde el centro de vigilancia comunitaria en china, tras seguir por 10 meses datos de 35.637 ancianos vacunados de una población de 102.698 ancianos de una provincial de Taipéi todos mayores de 65 años se logró establecer que la vacunación para influenza disminuye todas las causas de mortalidad con hallazgo de HR 0.35 para ataque cerebro vascular, HR 0.40 para enfermedad renal, HR 0.45 para diabetes mellitus, HR 0.47 para neumonía, HR 0.55 para EPOC, HR 0.74 para malignidad y 0.78 para enfermedades cardiovasculares todas con p estadísticamente significativa y con IC que no incluían la unidad (40).

En el grupo específico de pacientes con EPOC existen estudios mejor diseñados y con mayor poder estadístico. Un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo publicado en *Chest* estudia 125 pacientes y los aleatoriza a colocación de vacuna o placebo, midiendo los desenlaces en términos de frecuencia y severidad de episodios de enfermedad respiratoria aguda, encontrando una reducción del 76% de episodios entre la población vacunada, siendo este resultado independiente de la severidad de la enfermedad de base, concluyendo de esta manera que la vacunación para influenza es efectiva en los pacientes con EPOC y recomendando su uso para toda la población con dicha patología.(41)

Un metanálisis en el 2006 realizado para pacientes con EPOC encontró una disminución de riesgo de -.39 para episodios de hospitalización por exacerbaciones por cada persona vacunada (42), sin obtenerse los mismos resultados en un grupo de pacientes con asma para los cuales la vacunación no disminuyó los números de agudizaciones ni las tasas de desarrollo de neumonía.(43)

Menos contundentes son los estudios que no encuentran una relación significativa con la disminución del riesgo de mortalidad, hospitalizaciones, exacerbaciones y desarrollo de neumonía en la población vacunada, estos debidos principalmente a la dificultad de homogeneización de la población estudiada y a cortos tiempos de seguimiento. (44)(45)

Es claro que para la actualidad del conocimiento es anti ético realizar un estudio aleatorizado controlado con placebo ya que es aceptado universalmente el concepto de los beneficios de la vacunación por lo que los datos estadísticos deberán derivarse de estudios observacionales adecuadamente elaborados que permitan obtener resultados contundentes para quienes permanecen con dudas sobre la efectividad de la vacunación universal.

Los estudios de costo efectividad dependen principalmente de la posibilidad de inclusión de todos los casos de morbilidad relacionados a la influenza y definir mejor el impacto real de la vacunación. Para definiciones más sensible de enfermedad se han encontrado tasas de efectividad mayores con gran impacto sobre el costo beneficio de la entidad con tasas de RAR de 186.4 a 42.4 de días prevenidos de pérdida laboral por 1000 personas, de 271 a 79 en pérdida de productividad por cada 1000 y de 44.8 a 16.5 visitas al médico por cada 1000(33). En los diferentes grupos poblacionales se ha encontrado impacto siendo el grupo de los niños el que mayor radio de costo

beneficio obtiene. En la población adulta se debe tener en cuenta principalmente los costos sobre el desempeño laboral y la productividad empresarial y en los ancianos la tasa de disminución de la demanda requerida a los servicios hospitalarios genera ahorro de costos en salud, estimándose entonces que la vacuna presenta una adecuada relación de costo efectividad en todos los grupos poblacionales y la hace una estrategia apropiada para la aplicación global de vacunación anti influenza estacional.

Sin embargo y a pesar de la evidencia presentada principalmente en beneficio de la vacunación las tasas reales de vacunación en el mundo son bajas alcanzando en promedio el 50% de cobertura en los países industrializados.

Un estudio observacional en 56 países encontró que el 62% de la aplicación anual de vacunas es realizado en 9 países del mundo, siendo los estados unidos los que mayor tasa de vacunación alcanzan siendo esta de aprox. 62% lo que igualmente dista de los objetivos trazados en el programa de cobertura en vacunación que establecía metas por encima del 90%. Países industrializados occidentales alcanzan tasas tan bajas como de 26%. Para Latinoamérica la situación es difícil ya que existen datos de baja cobertura para argentina, brasil siendo el mejor posicionado chile. Otros países latinoamericanos en vías de desarrollo como Colombia no aportan datos de aplicación e la vacuna hasta 2004 año de finalización del estudio descrito (46).

Aun más preocupante es la baja incidencia de vacunación de la población de los trabajadores de la salud, los cuales se han establecido como un grupo de riesgo para la cadena de transmisión del virus. Las tasas de vacunación para estos supera con dificultad el 50% en los estados unidos donde como hemos nombrado existe el mayor porcentaje de cobertura (47).

Es así como políticas de aplicación de vacunación universal deben ser instauradas con generación de estrategias claras que permitan el aumento de cobertura principalmente de los grupos de riesgo.

La situación en Colombia

La aparición de dos epidemias de influenza en el país en los departamentos de Tolima en 1994 y algunos de la Costa Atlántica 1996, condujo a la instauración de una estrategia de vigilancia centinela para la detección temprana de brotes, que se inició en marzo de 1997 bajo la coordinación del centro de control de enfermedades (CDC de Atlanta) y el Laboratorio de Virología del Instituto Nacional de Salud (INS). En esta estrategia de vigilancia participan activamente las ciudades de Bogotá, Manizales, Barranquilla y San José del Guaviare, además de cuatro laboratorios de la Red Nacional que estaban habilitados en el periodo señalado, para hacer diagnóstico por fluorescencia de Influenza, ubicados en Cundinamarca, Bogotá, Cesar y Risaralda. Un análisis de la mortalidad asociada a circulación de virus de

Influenza en Colombia realizado recientemente por el INS encontró que en algunos años había un exceso de mortalidad por enfermedades respiratorias y cardiovasculares durante los periodos de circulación de influenza. Para mortalidad por enfermedad respiratoria los periodos de mayor impacto alternaban entre temporadas de primero y segundo semestre (2000 y 2003) pero, para mortalidad por enfermedad cardiovascular el exceso se

Concentraba en las temporadas de segundo semestre, evidenciando entonces que la influenza es una enfermedad de importancia en salud pública con presencia permanente en nuestro territorio y por supuesto con la generación de alta carga de morbilidad y mortalidad.

En octubre de 2005 el Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI) de Colombia realizó el esfuerzo de comprar 423.648 dosis de anti-influenza cepa 2005/2006 para introducción y familiarización con la vacuna por parte de esta población. Para su distribución se priorizó la población mayor de 65 años que se encontrara institucionalizada en hogares geriátricos, ancianatos, asilos. Estas dosis se distribuyeron para su aplicación en los departamentos, distritos o capitales con mayor población como Atlántico, Bolívar y Magdalena. La vacunación se realizó entre octubre y diciembre, aplicando un total de 375,920 dosis a adultos mayores de 65 años con una cobertura del 87%. En el 2006 debido al desabastecimiento mundial de ésta vacuna sólo se logró adquirir 160.000 dosis y el cumplimiento en la aplicación se mantuvo para los adultos mayores. Posteriormente se vincula la vacunación para influenza en el PAI por lo que los esfuerzos se dirigen principalmente al aumento de la cobertura de niños menores de 5 años en todo el país. Continúa el plan de vacunación para la influenza en adultos mayores de 65 años y menores con patología crónica debilitante como una política de salud pública con vacunación gratuita anual para este grupo descrito de población(48).

Sin embargo hasta el momento las tasas de vacunación descritas no parecen corresponder a la realidad y estamos lejos en la situación actual del país de alcanzar adecuadas coberturas como las propuestas por el instituto de salud de los estados unidos.

El futuro

La vacuna con virus vivo atenuado es un enfoque prometedor debido a su facilidad de aplicación y aceptación, siendo esta altamente inmunogenica y de uso potencial en los virus pandemicos, puede tener reactividad cruzada con otros virus y proteger así contra otros subtipos no presentes en la vacuna, por lo que deben continuarse los estudios con este tipo de vacunas principalmente en la población infantil y en los ancianos grupos para la cual no es aprobada por el momento. Por otra parte la posibilidad de desarrollo de la vacuna inactivada que genere una respuesta inmunogenica mucosa mayor y en que incentive en mayor medida la generación de anticuerpos de la población anciana debe ser promovida.(51).

Hay en la actualidad varios enfoques experimentales en curso incluyendo una vacuna inactiva de aplicación nasal, vacunas que promuevan reactividad cruzada por péptidos/epitopes protectores o vacunas conjugadas con otros virus como transportadores. Así mismo marcadores más específicos de eficacia necesitan ser desarrollados para definir claramente el beneficio de la vacunación masiva.

.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

La EPOC y sus exacerbaciones son una patología frecuente y en aumento que demandan un amplio gasto en salud y genera una importante morbimortalidad en grupos de riesgo y para lo que la vacunación cuenta en el momento con evidencia científica suficiente para justificar políticas mundiales de producción y cobertura ampliada.

Es necesario y urgente el desarrollo de políticas de salud pública que conlleven a el cubrimiento con las vacunas de los grupos de riesgo ya que se obtendrá un impacto significativo en disminución de morbi mortalidad en los pacientes con patologías crónicas en especial los pacientes con EPOC. Debe esperarse que la vinculación al PAI en nuestro país de tales vacunas se adopte definitivamente y que se promuevan entonces estrategias de aumento anual de coberturas esperando lograr cubrimientos por encima del 90% lo mas pronto posible en todas las áreas del territorio nacional. La política distrital debe ser un claro ejemplo por seguir, junto con inversión social y adecuado acceso a los sistemas de salud.

FINANCIACIÓN

Este trabajo no recibió patrocinio de ninguna de las entidades interesadas en el desarrollo de este tema, ni fue influenciado por la postura gubernamental al respecto. Las opiniones generadas en este escrito se basan enteramente en el análisis concienzudo de la literatura referida por parte de los autores y las conclusiones que de dichos estudios se pueden extraer.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lopez AD, Murray CC. The global burden of disease, 1990-2020. *Nat a. Med* 1998; 4:1241.
2. Fabbri LM, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD: 2003 update. *Eur Respir J* 2003; 22:1-2.
3. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PMA, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1256-76.
4. Connors AF Jr, Dawson NV, Thomas C, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:959-67. [Erratum, *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:386.]
5. James k stoller, MD. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary diseases. *N engl jour med*. Vol 346; 13: 988.
6. Musher m. Daniel, MD. How contagious are common respiratory tract infections?. *N engl jour med* 2003; 348: 1256-66.
7. Mandell A. infectious diseases. 2006.
8. Lee, C.J. Advances in pneumococcal vaccines, *Inf. Med*, 16, 596– 612, 1999.
9. Prevention of pneumococcal diseases: recommendations of the advisory committee on immunization practice. *MMWR recommendation report*. 1997; 46: 1-24

10. Shapiro ED, Berg AT, Austrian R, et al. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *N Engl J Med* 1991; 325:1453–1460
11. Jackson LA, Neuzil KM, Yu O, et al. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2003; 348:1747–1755
12. Pekka O. Honkanena*, Timo Keistinenb et al. Incremental effectiveness of pneumococcal vaccine on simultaneously administered influenza vaccine in preventing pneumonia and pneumococcal pneumonia among persons aged 65 years or older. *Vaccine* 1999; 17:2493 – 2500.
13. Christian Wagnera Wolfgang Poppa et al. Impact of Pneumococcal Vaccination on Morbidity and Mortality of Geriatric Patients: A Case-Controlled Study *Gerontology* 2003;49:246–250
14. David N. Fisman, Elias Abrutyn, Kymberly A. spaude et al. Prior pneumococcal vaccination is associated with reduced death, complications and length of stay among hospitalized adults with pneumonia community acquired. *Clinical infectious diseases* 2006; 42:1093-101
15. Angel vila corcoles, olga ochoa Gondar, imam hospital y col. Protective effects of the 23 valent pneumococcal vaccine in the elderly people: The evan 65 study. *Clinical infectious diseases* 2006; 43: 860-68.
16. I Alfgeme, R Vazquez, N Reyes. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients of COPD. *Thorax* 2006;61;189-195
17. Todd a lee, Frances M. weaver and Kevin B. weiss. Impact of pneumococcal vaccination on pneumonia rates in patients with COPD and asthma. *Society of general internal medicine* 2007; 22: 62-67.
18. Åke Örtqvist, Jonas Hedlund, Lars-Åke Burman. Randomized trial of 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in prevention of pneumonia in middle-aged and elderly people *Lancet* 1998; 351: 399–403
19. R. Andrew Moore, Philip J wiffen, Benjamin A. lipsky. Are the pneumococcal vaccines effective? A meta-analysis of the prospective trials. *BMC family practice* 2000; 1: 1.

20. Susan S. Skull, Ross M. Andrews, Graham B. Byrnes et al. Prevention of community acquired pneumonia among a cohort of hospitalized elderly: benefit to influenza and pneumococcal vaccination not demonstrated. *Vaccine* 2007; 25: 4631-40

21. Anke huss, Pippa scott, Andreas M. Stuck et al. efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis. *CMAJ* 2009; 180(1): 48-58.

22. Pneumococcal polysaccharide vaccine: a systematic review of clinical effectiveness in adults Lorna Watson a, □, Brenda J. Wilson b, Norman Waugh. *Vaccine*. 2002; 20: 2166-2173

23. Kristen l nichol, leslie baken, janet wuorena. The health and economic benefits associated with pneumococcal vaccination of elderly people with chronic lung disease. *Arch intern med* 1999; 159: 2437-2442.

24. A. ament, R. baltussen, G. duru el al. Cost-effectiveness of pneumococcal vaccination of older people: a study of 5 european countries. *Clinical infectious diseases* 2000; 31:444-50.

25. Jane E. sisk, William whang, jay C. butler el al. Cost effectiveness of vaccination among invasive pneumococcal disease among people between 50 and 64 years age: role of comorbid conditions and race. *Ann intern med* 2003; 198: 960-68

26. Isla Ogilvie, Anthoine El Khoury, Yadong cui el al. cost effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccination in adults: a systematic review of conclusions and assumptions. *Vaccine* 2009; 27: 4891- 4904.

27. The Health and Economic Benefits Associated With Pneumococcal Vaccination of Elderly Persons With Chronic Lung Disease *Kristin L. Nichol, MD, MPH; Leslie Baken, MD; Janet Wuorenma, RN, BSN; Andrew Nelson, MPH. Arch Intern Med. 1999;159:2437-2442*

28. MMWR. Influenza and pneumococcal vaccination coverage among persons > 65 years united states. 2004-2005

29. Gaetan gavazzi, Benoit Wazieres, Benoist lejeune. Influenza and pneucoccal vaccine coverage in geriatric health care settings in france. *Gerontology* 2007; 53: 382-387.
30. Ministerio de protección social Colombia. Acuerdo 366 de 2007. Regulación sobre la vacuna de neumococo en Colombia
31. Pink book, 2009. Influenza diseases chapter 10, page 135-155
32. Nicole m. bouvier. The biology of influenza viruses. *Vaccine* 2008; S26: d49-d53
33. Kristin L. Nichol and Jhon J. Treanor. Vaccines for seasonal and pandemic influenza. *The journal of infectious diseases* 2006; 194: S111-18
34. Geoffrey J. Gorse, Theresa C. O'connor, Frances K. newman et al. immunity to influenza in older adults with chronic obstructive pulmonary disease. *The journal of infectious diseases* 2004; 190: 11-19
35. Govaert TM, THijs CT, Masurel N, et al. The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals: A randomized double blind placebo controlled trial. *JAMA* 1994; 272: 1671- 65.
36. Lone Simonsen, Robert J. Taylor, Cecile viboud, et al. Moratlity benefits of influenza vaccination in elderly people an ongoing controversy. *Lancet infect dis* 2007; 7: 658 – 66.
37. Demicheli V., Rivetti D., Deeks JJ et al. Vaccines for preventing influenza in healthy adults (Cochrane review). *Cochrane database syst rev* 2004; 3: cd 001269.
38. Vu T., Farish S., Jenkins M, Kelly H. A meta analysis of effectiveness of influenza vaccine in persons aged 65 years and over living in the community. *Vaccine* 2002; 20: 1831- 6.
39. Jefferson T., Rivetti D., Rivetti A., et al. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines in elderly people: a systematic review. *Lancet* 2005; 366: 1165-74.

40. Chong- sang Wang, Shan Tair Wang, Chin-te Lai, et al. Impact of influenza vaccination on major cause- specific mortality. *Vaccine* 2007; 25: 1196- 1203.
41. Phunsup Wongsurakiat, Khun Nanta Maranetra, Chantapong Wasi, et al. Acute respiratory illness in patients with COPD and the effectiveness of influenza vaccination. *Chest* 2004; 125: 2011 – 2020.
42. Poole PJ, Chacko E., Wood_Baker RWB., et al. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database of systematic review* 2006; issue 1 art CD002733.
43. Penj Jung Lu, Gary L. Euler, David B. Callahan. Influenza vaccination among adults with asthma. Findings from the 2007 BRFSS survey. *Am J prev med* 2009; 37 (2): 109-115.
44. Lone Simonsen, Thomas A. Reichert, William C. blackwelder. Benefits of influenza vaccination in influenza mortality related among elderly in the US: an unexpected finding. *International congress series* 2004; 1263: 163- 167.
45. Michael L. Jackson, Jennifer C. Nelson, Noel S. Weiss et al. Influenza vaccination and risk community acquired pneumonia in immunocompetent elderly people: a population based, nested case control study. *Lancet* 2008; 372: 398- 405.
46. The macroepidemiology of influenza vaccination (MIV) study group. The macroepidemiology of influenza vaccination in 56 countries, 1997 – 2003. *Vaccine* 2005; 23: 5133 – 5143.
47. Pengjun lu, Carolyn B. Bridges, gary L. Euler. Influenza vaccination of the recommended adults population, Us, 1989 – 2005. *Vaccine* 2008; 26: 1786 – 1793.
48. Forest B, Higuera AB, Velandia MP, Moreno C. Ministerio de la proteccion social. Informe contra vacunacion en influenza 2007 – 2008. Publicacion oficial.
49. T wuorimaa and H. kayhty. *Scand J immunology*. 2002; 56: 111 – 129.

50. Jeremy S. Schenkein, MD et al. pneumococcal vaccination for patients with COPD. Chest 2008; 133: 767-774

51. Kristin L. Nichol and Jhon J. Treanor. Vaccines for seasonal and pandemic influenza. The journal of infectious diseases 2006; 194: S111-18