

# ¿Debemos recomendar la vacuna de la gripe a nuestros pacientes?

Joan Puig-Barberá\*

Centro de Salud Pública de Castellón, Castellón.  
Centro Superior de Investigación en Salud Pública, Valencia.

### El terreno de juego

La polémica generada alrededor de la pandemia de gripe A (H1N1) en 2009 se ha transformado en duda e incertidumbre frente a la bondad de aconsejar la vacunación de la gripe a nuestros pacientes. A pesar de que el escepticismo debe considerarse como una virtud, la propuesta que vamos a manejar en este editorial es que la virtud reside en que este no se aplique de forma selectiva y unidireccional, sino que se aplique en todas direcciones, así también podemos ser escépticos ante la ausencia de evidencia como prueba de que la vacuna es inadecuada, insuficiente o dañina. También, en esta dirección son necesarios ensayos clínicos, con asignación aleatoria, muestras suficientes, doble enmascaramiento y análisis por intención de tratar que demuestren que la ausencia de efecto existe, si no es así, pasaremos a otros niveles de pruebas.

Además, y esta segunda parte es importante, es preciso que seamos responsables de nuestras actuaciones y consejos. ¿Cuáles son los efectos adversos, si los hay, de no recomendar una actividad preventiva que puede reducir la carga de enfermedad de nuestros pacientes? ¿Cuál es el número de pacientes a vacunar para producir un caso de Guillain-Barré (SGB)? Es posible aportar a partir de lo publicado respuestas a la primera pregunta (ver tabla 1), y es posible cuantificar el exceso de SGB debido a la vacuna<sup>1</sup>, de la misma forma que es posible cuantificar la morbimortalidad debida a la gripe<sup>2,3</sup>, pero ¿está igual de clara la res-

puesta a las dos siguientes? ¿Cuál es el número de pacientes a NO vacunar para producir un ingreso hospitalario asociado a gripe? ¿Cuál es el número de pacientes a NO vacunar para producir una muerte? Ya que si se recomienda no actuar habrá que ser «responsable», además de escéptico, y cuantificar si esta recomendación tiene un coste y si lo tiene, ¿no debería asumirse y exigirse?

Hoy no se exige, es posible hacer un ejercicio de tipo escéptico unidireccional, hacerlo de oídas, y hacerlo con independencia absoluta de las consecuencias (maleficencia) para las personas.

### ¿Sirve para algo la vacuna de la gripe?

El virus de la gripe es inestable y no precisamente benigno. No solamente se asocia a cuadros respiratorios agudos de vías altas más o menos molestos, sino que produce tasas de ingresos elevadas en los menores de 2 años y en los más mayores, y en todos aquellos, con independencia de la edad, con comorbilidad pulmonar, cardíaca, metabólica, hepática, renal, neurológica o inmunológica crónica asociada. La infección por el virus de la gripe es sinérgica con las neumonías bacterianas, prepara el terreno para estas y es el desencadenante de reagudizaciones en aquellas personas con los procesos mencionados y en pacientes de edad avanzada y fragilidad.

Está claro que el virus de la gripe no es el único responsable de este aumento de morbimortalidad. El virus respiratorio sincitial, rinovirus, metaneumovirus, coronavirus, parainfluenza e infecciones virales mixtas son también origen de esta carga de cuadros graves (ingresos) esta-

\* En nombre del Grupo de Prevención de Enfermedades Infecciosas del PAPPS-semFYC.

TABLA 1

### Número de sujetos de 65 o más años de edad a vacunar de la gripe con objeto de evitar un ingreso por síndrome coronario agudo, accidente cerebrovascular o neumonía

Motivo del ingreso	Ingresos en no vacunados*	Ingresos en vacunados*	Número de sujetos a vacunar para evitar un ingreso
Síndrome coronario agudo	1,07	0,14	1.073
Accidente cerebrovascular	1,68	0,12	639
Neumonía	2,55	0,79	567

\* Ingresos por 1.000 personas de 65 o más años de edad en el período de circulación del virus de la gripe, temporada 2004-2005. (Modificado de Puig-Barberà J, Díez-Domingo J, Varea AB, Chavarri GS, Rodrigo JA, Hoyos SP, Vidal DG. Effectiveness of mF59-adjuvanted subunit influenza vaccine in preventing hospitalisations for cardiovascular disease, cerebrovascular disease and pneumonia in the elderly. *Vaccine*. 2007, Oct 16;25(42):7313-21.)

cionales, coincidentes con las épocas de gripe y con la estación invernal y que en un porcentaje importante evolucionarán al deterioro funcional y al fallecimiento. Nadie ha podido demostrar hasta hoy que la vacuna de la gripe se asocie a más morbilidad. Al contrario, la vacuna debería servir para reducir la parte de esta carga de enfermedad a la que está asociada. ¿Lo hace? La respuesta es sí.

### ¿Cuáles son las pruebas a favor de la vacuna de la gripe?

Tanto los estudios epidemiológicos (de carga de enfermedad) como los observacionales (de efectividad) relacionados con la infección gripal y la vacuna, se han realizado hasta fechas muy recientes comparando las tasas de enfermedad en períodos de circulación del virus de la gripe con períodos de no circulación. Así, sin pruebas sensibles y específicas como la de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), medíamos<sup>4,5</sup> la efectividad de la vacuna sobre procesos de enfermedad relacionados pero inespecíficos. Nos preguntábamos cuál sería el efecto de la vacuna para evitar ingresos por neumonía (como ya hemos comentado anteriormente, la gripe se asocia a una fracción en el exceso de neumonías que ocurren en períodos de circulación del virus de la gripe) y la respuesta que obteníamos era que la vacuna de la gripe podía reducir el riesgo en un 30% en personas de 65 o más años de edad<sup>6</sup>. Este resultado es consistente con el obtenido por otros, muchos años más tarde<sup>7</sup>. Si extrapolamos este resultado a aquellas neumonías en las que la gripe fue la verdadera precursora, la efectividad se situaría por encima del 50%<sup>8</sup>.

El virus cambia, las cepas que hay en la vacuna se deben «predecir» cada año y es posible que haya años en que el ajuste sea bajo y que el efecto de la vacuna sea menor, pero en otros años el ajuste será mayor o casi perfecto y la efectividad mayor, esta última fue precisamente la situación en la temporada 2009-2010 frente al virus H1N1 pandémico y en la que la efectividad de la vacuna, para evitar ingresos asociados a gripe pandémica comprobados por PCR, fue superior al 70%<sup>5</sup>. Las dudas sobre la efectividad de la vacuna pudieron en esta ocasión ser origen de enfermedad, y debemos abandonar la idea de que la ausencia de recomendación o la no recomendación sea inerte, sin consecuencias. De hecho, durante la pandemia, la no vacunación supuso un mayor riesgo de ingresar por la infección por el virus de la gripe para nuestros pacientes.

### ¿Hay que vacunar a personas con factores de riesgo? y, ¿también a sus cuidadores?

En los estudios epidemiológicos se suele ajustar por factores de riesgo utilizando modelos de regresión logística<sup>4</sup>.

Así, estimamos en primer lugar la probabilidad de que un suceso pueda evitarse mediante una intervención (en este caso nos referimos a la efectividad de la vacuna), probabilidad que podemos aplicar después a pacientes con cardiopatía, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o diabetes o las tres a la vez.

Así, para un paciente cardiópata, que tiene un riesgo de ingreso por neumonía tres veces superior a uno que no sea cardiópata y la vacuna de la gripe para esa temporada, tras ajustar, tiene una efectividad del 65%, el riesgo de ingreso por neumonía de nuestro paciente seguirá siendo mayor que el de otro paciente igual que él, que no sea cardiópata, pero habrá pasado de 3 a 1,05. Haberse vacunado le ha aportado una ventaja considerable frente a un paciente similar, pero no vacunado. En la **tabla 1** presentamos el número de pacientes a vacunar para evitar ingresos por neumonía, accidente cerebrovascular agudo y síndrome coronario agudo.

También, además, podemos medir de esta forma cuál es el efecto sobre el riesgo de ingreso por neumonía de un paciente diabético cuando el cuidador conviviente está vacunado comparado (interacción de la vacunación del cuidador con el riesgo del paciente) con el de un paciente de características similares cuando el cuidador no lo está, y de hecho, la presencia de un cuidador vacunado puede reducir en un 50% el riesgo de ingreso en el paciente con el que convive<sup>4</sup>.

### ¿Es segura la vacuna de la gripe?

No existe ningún medicamento sin efectos secundarios y las vacunas no son una excepción. La exigencia de seguridad en las vacunas, sin embargo, es mayor que la exigida a otros medicamentos, ya que las vacunas tienen como objetivo evitar enfermedad y se administran a sujetos sanos, o al menos estables.

Los datos de los que disponemos sobre seguridad de las vacunas frente a la gripe proceden de los ensayos clínicos controlados previos a su autorización y de los sistemas de farmacovigilancia posteriores a su aprobación, entre ambos recopilan la información sobre cientos de millones de dosis distribuidas a cientos de millones de personas, en períodos de observación documentada cercanos a los 35 años. Estas observaciones indican que las vacunas de la gripe son vacunas seguras<sup>9-12</sup>.

Por ejemplo, mientras la incidencia espontánea de SGB es de 0,6-4 casos por cada 100.000 personas por año, las tasas de 1990 a 2003 de SGB después de la vacunación de la gripe en adultos variaron de 0,17 por cada 100.000 personas vacunadas en el período 1993-1994 a 0,04 por cada 100.000 personas vacunadas en el período 2002-2003<sup>11</sup>.

## Conclusiones

De manera repetida, constante y con muy pocas excepciones, los sistemas de farmacovigilancia indican que las vacunas de la gripe son seguras, con tasas de declaración de efectos secundarios graves y relacionados con las vacunas inferiores a 1 por 100.000 dosis administradas. Las pruebas de las que disponemos, tanto de ensayos clínicos como de estudios observacionales, señalan que las vacunas son eficaces y efectivas.

## Bibliografía

1. Lasky T, Terracciano GJ, Magder L, Koski CL, Ballesteros M, Nash D, et al. The Guillain-Barré syndrome and the 1992-1993 and 1993-1994 influenza vaccines. *N Engl J Med*. 1998;339(25):1797-802.
2. Simonsen L, Fukuda K, Schonberger LB, Cox NJ. The impact of influenza epidemics on hospitalizations. *J Infect Dis*. 2000;181(3):831-7.
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Estimates of deaths associated with seasonal influenza - United States, 1976-2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010;59(33):1057-62.
4. Puig-Barberà J, Márquez-Calderón S, Masoliver-Forés A, Lloria-Paes F, Ortega-Dicha A, Gil-Martín M, Calero-Martínez MJ. Reduction in hospital admissions for pneumonia in non-institutionalised elderly people as a result of influenza vaccination: a case-control study in Spain. *J Epidemiol Community Health*. 1997;51(5):526-30.
5. Puig-Barberà J, Arnedo-Pena A, Pardo-Serrano F, Tirado-Balaguer MD, Pérez-Vilar S, Silvestre-Silvestre E, et al. Effectiveness of seasonal 2008-2009, 2009-2010 and pandemic vaccines, to prevent influenza hospitalizations during the autumn 2009 influenza pandemic wave in Castellón, Spain. A test-negative, hospital-based, case-control study. *Vaccine*. 2010;28(47):7460-7.
6. Puig-Barberà J, Márquez Calderón S. [Effectiveness of influenza vaccine in the elderly. A critical review of the bibliography]. *Med Clin (Barc)*. 1995;105(17):645-8.
7. 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(13-14):1831-6.
8. Banzhoff EA, Shay DK. Influenza vaccine for community-acquired pneumonia. *Lancet*. 2008;372(9636):352-4.
9. Banzhoff A, Haertel S, Praus M. Passive surveillance of adverse events of an mf59-adjuvanted H1N1v vaccine during the pandemic mass vaccinations. *Hum Vaccin*. 2011, May 1;7(5):1-10.
10. Tsai TF, Crucitti A, Nacci P, Nicolay U, Cioppa GD, Ferguson J, Clemens R. Explorations of clinical trials and pharmacovigilance databases of MF59<sup>®</sup>-adjuvanted influenza vaccines for associated cases of narcolepsy. *Scand J Infect Dis*. 2011, May 2.
11. Schultze V, D'Agosto V, Wack A, Novicki D, Zorn J, Hennig R. Safety of MF59 adjuvant. *Vaccine*. 2008, Jun 19;26(26):3209-22.
12. Greene SK, Kulldorff M, Lewis EM, Li R, Yin R, Weintraub ES, et al. Near real-time surveillance for influenza vaccine safety: Proof-Of-Concept in the vaccine safety datalink project. *Am J Epidemiol*. 2010, Jan 15;171(2):177-88.