

Ingrés d'Acadèmics corresponents

LA VACUNACIÓ ANTIGRIPAL EN LA GENT GRAN: UN BENEFICI INDIVIDUAL I COL·LECTIU ALHORA

Àngela DOMÍNGUEZ GARCIA

PARAULES CLAU: grip, vacunació, efectivitat, impacte, epidèmia estacional

La grip és una malaltia aguda de les vies respiratòries causada pels virus de la grip, de la família *Orthomyxoviridae*. Es distingeixen tres virus gripals: l'A, el B i el C. A diferència del virus C, que ocasiona només casos esporàdics d'infecció del tracte respiratori superior, els virus A i B anualment ocasionen epidèmies coincidint amb l'estació freda que afecten del 5 % al 20 % de la població, però que poden afectar fins al 50 % de les persones institucionalitzades. Els virus de la grip A i B tenen 8 fragments d'ARN monocatenari a l'interior de la nucleocàpsida. A partir de les diferències antigèniques de les projeccions glicoproteiques (hemaglutinina, HA i neuraminidasa, NA) que hi ha a la membrana de l'embolcall, s'han identificat 18 varietats d'HA i 11 d'NA. Els virus A tenen un reservori animal i es classifiquen en subtipus, essent els subtipus A(H1N1) i A(H3N2) els que causen patologia humana. Els virus B tenen un reservori fonamentalment humà i no es classifiquen en subtipus, sinó en llinatges: el llinatge Victòria i el llinatge Yamagata. Els dos subtipus de virus A esmentats cocirculen juntament amb algun o els dos llinatges de virus B cada temporada, però la proporció en què circulen d'una temporada a una altra varia¹.

Les variacions antigèniques menors (*antigenic drift*) són resultat de l'acumulació de variacions puntuals dels segments d'ARN que codifiquen l'HA i l'NA, i ocasionen una nova soca o variant enfront de la qual la població només té immunitat parcial per haver-se exposat prèviament a la soca originària. Aquestes variacions es produeixen en els virus

A i B i expliquen les epidèmies anuals d'extensió i gravetat variables.

Les variacions antigèniques majors (*antigenic shift*) es faciliten per l'existència de l'ARN segmentat i es produeixen quan l'antigen de l'HA o de l'NA d'un virus A canvien. Aquest fet dona com a resultat un nou subti

pus de virus davant del qual la població no té immunitat prèvia i possibilita l'aparició d'una pandèmia. L'aparició d'una soca pandèmica pot explicar-se perquè una mateixa cèl·lula es coinfecta amb un virus animal i un virus humà i s'origina un nou virus amb reagrupament dels segments d'ARN d'origen animal i humà. També es pot produir perquè un virus d'origen animal s'adapta a l'espècie humana².

La grip no complicada sovint té un inici sobtat amb símptomes sistèmics (febre que pot superar els 40°C, esgarrifances, cefalea, miàlgies, malestar i anorèxia) i respiratoris (tos seca, odinofàgia, obstrucció nasal i rinorrea). Un cas típic de grip s'estima que ocasiona 6 dies de restricció de l'activitat, 3 o 4 dies d'enllitament i 3 dies d'absentisme laboral o escolar. En les persones grans, la febre és més moderada, sol haver-hi laxitud i confusió, i les complicacions pulmonars, principalment pneumònia, són molt freqüents.

Les epidèmies gripals s'associen a un excés de morbiditat i de mortalitat, que habitualment es quantifica en forma d'hospitalitzacions i morts relacionades amb la grip. L'excés de morbiditat i de mortalitat s'observa especialment en persones grans o que presenten determinades condicions mèdiques de risc, com són malalties pulmonars i cardiovasculars, malalties metabòliques cròniques, disfuncions renals, hemoglobinopaties, immuno-

deficiències i malalties neurològiques. Durant la pandèmia de 2009 es va observar que les dones embarassades, especialment en el segon i tercer trimestre de l'embaràs i en el postpart immediat, presentaven un risc més elevat d'hospitalització i d'ingrés a unitats de cures intensives (UCI), probablement per l'increment de demanda cardiovascular i els canvis hormonals que poden alterar la resposta immunitària, i també es va observar que l'obesitat era un factor de risc per a la morbiditat i mortalitat relacionades amb la grip.

La vacunació antigripal és la principal mesura de prevenció enfront de la grip i, com que cada any circulen a la vegada diferents subtipus de virus A i llinatges de virus B, les vacunes antigripals són trivalents (contenen soques vacunals enfront de l'A(H3N2), l'A(H1N1) i un dels llinatges de virus B) o quadrivalents (incorporen soques vacunals enfront dels dos llinatges de virus B).

Hi ha dos tipus de vacunes antigripals: les vacunes inactivades, que s'elaboren amb virus morts, i les vacunes atenuades, que s'elaboren amb virus vius. Les vacunes amb virus morts poden contenir virus complets, virus fraccionats que s'obtenen en disgregar els virus inactivats amb detergent o dissolvent, o antigens de superfície que s'obtenen purificant l'HA i l'NA a partir dels virus morts i fraccionats. Les vacunes comercialitzades es desenvolupen en embrions de pollastre o bé a partir de cultius cel·lulars. A més, algunes de les vacunes comercialitzades poden contenir adjuvants o formulacions de dosis més elevades per augmentar la seva immunogenicitat³. Els assaigs que han comparat l'eficàcia de la vacuna inactivada i de la vacuna atenuada han trobat una eficàcia similar o lleugerament superior en les vacunes de virus vius atenuats. Les temporades 2013-14 i 2015-16, es va observar als Estats Units una protecció baixa de la vacuna atenuada davant del virus A(H1N1)pdm09 i es va desaconsellar de manera cautelar la utilització d'aquesta vacuna, però la temporada 2018-19 el Comitè Assessor de Vacunacions d'aquell país torna a incloure-la entre les vacunes recomanades⁵.

Per augmentar la immunogenicitat de les vacunes inactivades en persones grans i en pacients immunodeprimits, alguns fabricants ofereixen formulacions amb adjuvants, o amb dosis més elevades o d'administració intradèrmica. Aquestes vacunes han demostrat una eficàcia més gran en assaigs clínics respecte a la vacuna estàndard, tot i que en termes d'efectivitat i impacte a la vida real no s'observen diferències importants.

Fins a la temporada 2017-18, les vacunes utilitzades majoritàriament a Espanya han estat les vacunes inactivades trivalents. Si bé s'ha assenyalat que pot haver-hi protecció creuada en temporades en què el llinatge de virus B que circula no és el mateix que el de la vacuna, amb les vacunes tetravalents cal esperar un augment de l'efectivitat quan hi hagi circulació del llinatge del virus B no contingut a la vacuna trivalent i una efectivitat similar a la de la trivalent en la resta de situacions.

Les vacunes antigripals són segures i, en general, ben tolerades. Les reaccions locals són les que es presenten amb més freqüència i les més habituals són dolor, eritema i induració en el punt d'injecció. Aquestes reaccions acostumen a ser lleus i no interfereixen en les activitats quotidianes. Les reaccions sistèmiques, molt menys freqüents que les locals (tenen una incidència inferior al 2 %), són febre, miàlgies i malestar general, que s'inicien entre 6 i 12 hores després de la vacunació i duren d'1 a 2 dies⁵.

L'any 2003, l'Assemblea Mundial de la Salut va instar els estats membres a augmentar la cobertura vacunal antigripal de totes les persones pertanyents a grups de risc i aconseguir el 2010 una cobertura del 75 % o més en persones d'edat avançada i en persones amb malalties cròniques⁶. Aquesta moció va ser reafirmada per una Declaració del Parlament Europeu del 2005 que instava els estats membres de la Unió Europea i de l'Espai Econòmic Europeu a incrementar la vacunació antigripal. El 2009, el Consell d'Europa va recomanar que al 2015 s'hagués assolit una cobertura del 75 % en les persones de 65 anys i més⁷. D'altra banda, el 2006 l'OMS havia llançat el Pla d'acció global per a

les vacunes antigripals amb l'objectiu d'augmentar la producció de vacunes i desenvolupar la capacitat per poder subministrar vacunes en situació de pandèmia mitjançant l'augment de la utilització de la vacuna estacional⁸. Per això, es va augmentar sensiblement la capacitat per produir vacunes, passant de 500 milions de dosis de vacunes estacionals a 1.500 milions i de 1.500 milions de vacunes pandèmiques a 6.400 milions. Tanmateix, a Europa les cobertures són subòptimes. Segons els resultats d'una enquesta per avaluar les recomanacions i la cobertura de vacunació antigripal en països europeus, la majoria dels països (76 %) recomanen la vacunació a les persones de 65 anys i més, el 13 % a les persones de 60 anys i més, el 9 % a persones de 50 anys i més, i el 2 % a persones de 55 anys i més. La mitjana de cobertura en persones de 65 anys i més la temporada 2014-15 va ser del 34,4 % i només Escòcia, amb una cobertura del 76,6 %, va superar l'objectiu del 75 % establert.⁹ Les baixes cobertures de vacunació antigripal no només suposen una oportunitat perduda per prevenir l'hospitalització i la gravetat en persones grans, sinó que poden impactar negativament en la producció mundial de vacunes i, en conseqüència, en la capacitat de respondre a una eventual pandèmia.

Els efectes beneficiosos que produeixen les vacunes poden avaluar-se en termes d'eficàcia, efectivitat i impacte¹⁰. L'eficàcia avalua els efectes sanitaris en individus que han rebut la vacuna quan s'aplica en condicions òptimes i ideals, que solen diferir de les condicions que es donen a la vida real. L'efectivitat avalua els efectes sanitaris de la vacunació en les persones vacunades en condicions de vida real. També fa referència als beneficis que proporciona la vacunació en la població a la qual s'aplica el programa. L'impacte fa referència a la reducció en el nombre de casos de malaltia en una població determinada que és atribuïble al programa de vacunació i és el resultat de l'efecte directe de la vacunació en els vacunats i de l'efecte indirecte que s'observa en tota la població degut a la immunitat col·lectiva. Paul proposa distingir entre la immunitat de grup (*herd immunity*), que seria la immunitat conferida als no vacunats per la

disseminació secundària de virus o bacteris atenuats que estan continguts a les vacunes, i la protecció de grup (*herd protection*), que seria la protecció deguda a la reducció de la probabilitat que un individu susceptible entri en contacte amb una persona infectada¹¹.

La vacunació àmplia de poblacions sanes amb vacuna inactivada disminueix la circulació dels virus gripals i, per tant, indirectament també protegeix els grups d'alt risc. En el cas de la vacuna atenuada, l'impacte poblacional podria ser fins i tot més gran, ja que, a més de disminuir la circulació dels virus a la comunitat, els virus atenuats que eliminen les persones vacunades proporcionarien una protecció directa a altres persones que no han rebut la vacuna.

Els mètodes utilitzats en l'avaluació de la vacuna antigripal són comuns als que s'utilitzen en l'avaluació d'altres vacunes, si bé presenten certes particularitats. Les vacunes de la grip es van comercialitzar a la primera meitat del segle passat¹² i els seus beneficis estan àmpliament assumits, per la qual cosa la realització de nous assaigs clínics aleatoritzats queda molt restringida per motius ètics, perquè **suposaria deixar el grup placebo sense protecció**. En l'actualitat, aquests estudis es fan per comparar noves vacunes o noves estratègies vacunals amb les que ja es fan servir.

La composició de la vacuna antigripal canvia cada temporada i també canvien els virus circulants, la qual cosa fa que cada temporada, i fins i tot en diferents llocs en una mateixa temporada, la distància antigènica entre les soques vacunals i les circulants sigui diferent. Com a resultat d'això, l'efectivitat de la vacunació pot variar considerablement d'una temporada a una altra i també entre llocs diferents. Això fa recomanable que es facin avaluacions cada temporada i en diferents llocs. Les temporades gripals en què **circulen soques** que són antigènicaament distintes de les que contenen la vacuna (fenomen conegut com a *mismatching*), l'efectivitat de la vacunació acostuma a ser inferior que en temporades en les quals les soques que circulen i les contingudes a les vacu-

nes no difereixen o difereixen molt poc antigènica-ment. Les vacunes són més efectives quan els virus de les vacunes són indistingibles dels que circulen. Tanmateix, fins i tot en anys en què la divergència entre els virus circulants i els virus continguts en les vacunes és important, s'observa cert benefici amb la vacunació¹³, perquè circulen més soques a part de la predominant, i perquè pot haver-hi certa immunitat creuada¹⁴.

La vacuna inactivada indueix una resposta sistèmica a les dues setmanes de la vacunació; la duració de la protecció després de rebre'n una dosi és variable. En temporades amb baixa efectivitat vacunal per baixa correspondència entre les soques vacunals i les que circulen, la protecció vacunal podria disminuir a mesura que avança la temporada gripal, especialment en persones grans i en temporades en què l'activitat gripal s'endarrereix. Els resultats d'una metaanàlisi mostren que l'efectivitat vacunal disminueix en els 180 dies que segueixen a la vacunació, i que és més marcat el descens per al subtipus A(H3N2) i el tipus B que per al subtipus A(H1N1)¹⁵.

La diferència entre les soques vacunals i les circulants pot produir-se independentment que circuli el virus A(H1N1)pdm09, el virus A(H3N2) o el virus B. No obstant això, el virus A(H3N2) té més tendència a mutar i, a més, té més dificultat per adaptar-se als ous en què ha de créixer per poder elaborar la vacuna¹⁶. Per aquest motiu, la seva circulació s'acostuma a associar a menys efectivitat vacunal. El virus A(H1N1)pdm09 és més estable i té una millor correspondència entre soques vacunals i circulants i, per tant, més efectivitat. Amb els virus B, el principal problema de correspondència entre soques vacunals i circulants és la discordança en el llinatge, fet que es pot evitar amb les vacunes tetravalents.

L'edat de les persones que reben la vacuna influeix també en l'efectivitat de la vacunació. Les persones d'edat avançada poden presentar canvis en la seva immunitat innata (constituïda per les barreres físiques, químiques o microbiològiques i per la inflamació) que afecten la resposta immu-

nitària a la vacuna. A més, les infeccions que hagin pogut tenir al llarg de la vida poden afectar la seva susceptibilitat a la infecció. Tanmateix, en persones grans i fragilitat elevada, la grip pot originar un deteriorament del seu estat de salut i funcional que els pot arribar a causar la mort, per la qual cosa la vacunació d'aquestes persones és especialment important.

En una metaanàlisi que va analitzar les dades de prop de 5.000 pacients de 60 anys i més procedents de 23 estudis de casos i controls, l'efectivitat en temporades amb bona correspondència va ser del 44 % (IC95 % 23-60), i en les temporades en què la correspondència era baixa, l'efectivitat va ser del 20 % (IC95 % 3,5-34). L'efectivitat enfront dels virus A(H1N1)pdm09 i A(H3N2) va ser, respectivament, del 53 % i del 22 %¹⁷.

L'estudi multicèntric de casos i controls aparellats per edat, sexe, hospital i data d'ingrés que es va fer amb la participació de 20 hospitals de set comunitats autònomes de l'Estat espanyol per avaluar l'efectivitat de la vacuna en persones de 65 anys i més durant les temporades 2013-14 i 2014-15, va mostrar que l'efectivitat global per prevenir l'hospitalització per grip fou del 36 % (IC95 % 22-47), de 51 % (IC95 % 15-71) en persones que no tenien condicions de risc i del 30 % (IC95 % 14-44) en persones amb condicions de risc. L'edat també hi va influir: en persones de 65 a 79 anys fou 39 % (IC95 % 20-53) i en persones de 80 anys i més fou del 34 % (IC 95 % 12-51)¹⁸. A més, la vacunació antigripal no només en la temporada en curs sinó en una o més temporades anteriors s'ha mostrat associada a una elevada efectivitat per prevenir l'ingrés a UCI (65 %, IC 95 % 30-83) i per prevenir la mort (56 %, IC95 % 14-77)¹⁹.

Aquests nivells d'efectivitat, que a primera vista poden semblar petits si es comparen amb l'efectivitat d'altres vacunes (l'antitetànica o l'antixarampionosa, per exemple), en realitat són molt importants si els traduïm en problemes de salut que poden evitar. Així, si considerem el nombre d'hospitalitzacions i de formes greus de malaltia a Catalunya en persones de 65 anys i més registrats pel

Sistema de Vigilància de Casos Greus Hospitalitzats a Catalunya, que cobreix el 62 % de la població, i els nivells d'efectivitat obtinguts també al nostre país en gent gran, podem veure que obtenim beneficis importants en salut, en termes d'hospitalitzacions, ingressos a l'UCI i morts evitades. Amb una mitjana de 247 casos greus de grip hospitalitzats anualment detectats per aquest sistema, dels quals 61 ingressen a l'UCI i 40 moren²⁰, amb la vacunació de totes les persones grans s'evitarien com a mínim 89 hospitalitzacions per grip greu, 40 ingressos a l'UCI i 23 defuncions cada temporada entre la gent gran de Catalunya. A més, els costos no són gens menyspreables, ja que s'estima que cada cas greu de grip hospitalitzat costa 3.193 € i, si es complica amb pneumònia, 3.271 €²¹.

L'impacte poblacional depèn de l'efectivitat de la vacuna i també de la cobertura assolida en els grups de població en els quals està indicada la vacunació. Mentre que el marge de millora de l'efectivitat es limita al tipus de vacuna i a la data en què s'administra, el marge de millora de l'impacte és molt gran si s'augmenta la cobertura de vacunació, és a dir, si es posa èmfasi a **vacunar aquelles persones que, malgrat pertànyer a algun grup de risc o tenir una edat avançada, mai no s'han vacunat anteriorment.**

La cobertura de vacunació en la gent gran és baixa al nostre país (inferior al 60 %) i s'ha mostrat associada al fet d'anar més freqüentment al metge de família²², a si el metge els ho ha recomanat i també a si el metge es vacuna o no, essent aquest darrer un aspecte per al qual el marge de millora que tenim és encara molt important²³.

D'acord amb el que s'ha exposat, podem concloure que cal fer esforços per tal que els professionals sanitaris, en els seus respectius àmbits d'actu-

ció (atenció primària, atenció hospitalària, serveis de salut pública, administració sanitària, etc.), impulsin la vacunació anual de les persones grans, ja que amb això no només s'aconseguirà un benefici individual per a la persona vacunada, que en una proporció important evitarà les pitjors conseqüències de la grip, sinó per a tota la comunitat, perquè els recursos sanitaris i socials són limitats i els que caldria esmerçar per atendre aquestes complicacions es podrien dedicar a altres serveis i activitats que puguin redundar en la millora de l'estat de salut i la qualitat de vida de la gent gran i també del conjunt de la població.

BIBLIOGRAFIA

1. Treanor JJ. Influenza (including avian influenza and swine influenza). A: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. Principles and Practice of Infectious Diseases. 8th ed. Philadelphia: Elsevier 2015:2000-24.
2. Breese JS, Fry AM, Sambhara S, Cox NJ. Inactivated influenza vaccines. A: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, Edwards KM, editors. Plotkin's Vaccines 7th ed. Philadelphia: Elsevier 2018:456-88.
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Medicamentos de uso humano-Vacunas autorizadas en España combinadas víricas [internet] consultat el 25 de juny de 2018. Disponible a: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/vacunas/autorizadasEspana/comb_Viricas.htm
4. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices-United States, 2018-19 Influenza season. MMWR 2018; 67:1-20.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Seasonal influenza vaccine safety: a summary for clinicians [Internet]. 2017 [consultat 12 Oct de 2017]. Disponible a: https://www.cdc.gov/flu/professionals/vaccination/vaccine_safety.htm