

Ponencia

¿Afecta la vacunación a la prescripción de antibióticos?

J. Campos

Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Madrid

INTRODUCCIÓN

La prescripción de antibióticos, al igual que la de otros medicamentos, puede medirse de diversas formas y con diferentes finalidades. Entre las primeras podemos citar en función del número de envases, de su coste económico y de la clase de familia a que pertenecen, pero el sistema de medida internacionalmente más aceptado es el ATC/DDD (<http://www.whocc.no/atcddd/>). Las finalidades pueden ser también variadas: administrativas y económicas, ecológicas y, más recientemente, para diseñar y medir la eficacia de políticas de salud pública destinadas al uso racional de estos fármacos. La medida de la exposición real de la población a los antibióticos plantea problemas importantes agravados por la automedicación y la venta sin receta, que supone hasta el 35% de los antibióticos más utilizados.

Los antibióticos no son los medicamentos más usados ni los más costosos para la seguridad social. Algunas enfermedades comportan un uso y consumo de medicamentos más elevado y más caro. Sin embargo, algunas de sus características les hacen especialmente importantes, como son su acción ecológica sobre la flora bacteriana del individuo y la capacidad casi ilimitada de las bacterias para aprender a sobrevivir en su presencia (resistencia).

Es sabido que la mayor parte de los antibióticos de uso humano (aproximadamente el 85%) se prescribe con intención de tratar infecciones respiratorias bacterianas en pacientes no ingresados en el hospital. Además, en los países del sur de Europa la prescripción de antibióticos tiene un fuerte carácter estacional (cerca de un 70% entre noviembre y febrero). La población sometida a la mayor exposición total de antibióticos es la pediátrica, sobre todo los niños menores de 5 años. Sin embargo, si bien en los hospitales existe un seguimiento directo y bien controlado del uso de los antibióticos, en el tratamiento del paciente en la comunidad apenas existen medidas de vigilancia y seguimiento.

La preocupación por medir y conocer con detalle cómo se usan los antibióticos es bastante reciente y motivada fundamentalmente por el progresivo incremento de la resistencia a estos fármacos, y por la disminución en el número de nuevos antibióticos disponibles. Por todo ello, las medidas destinadas a impulsar el uso racional de los antibióticos se han convertido en política de salud, local, nacional e internacional. Como ejemplo, el Ministerio de Sanidad español está promocionando una campaña de uso racional de los antibióticos (<http://www.antibioticos.msc.es/home.html>).

Ninguna de las vacunas actualmente disponibles tiene como objetivo primario disminuir la prescripción de antibióticos ni la resistencia a ellos, aunque tal vez en el futuro se diseñen vacunas con esos fines específicos. Si bien existe una corriente de opinión favorable acerca de que el uso de determinadas vacunas disminuye el consumo y la resistencia, los estu-

dios sobre eficacia vacunal muy raramente evalúan este tipo de efectos, de tal modo que las pruebas científicas directas al respecto son muy limitadas.

MEDIDAS DE CONTENCIÓN

La lista de medidas propuestas para contener el uso de antibióticos es extensa, aunque pocas de ellas han sido bien evaluadas científicamente. Las campañas educativas consiguen disminuir el uso de antibióticos, medido en términos de DDD, entre un 10% y un 20% (1-4), pero es necesario que se mantengan en el tiempo y que se dirijan tanto al público general como a los profesionales médicos, farmacéuticos, odontólogos y personal de enfermería. Todo indica que en España, entre la población y los profesionales sanitarios, y hasta en las propias autoridades, han arraigado hábitos de mal uso de los antibióticos a lo largo de muchos años, que sólo con un esfuerzo educativo prolongado y constante será posible cambiar. Por el contrario, el uso de las vacunas, sobre todo en pediatría, está muy aceptado entre la población y los profesionales, por lo que si las vacunas actuales o futuras tuvieran un impacto a la baja en la prescripción de antibióticos, éstas podrían ser un instrumento útil para prevenir el uso inadecuado de estos fármacos.

LAS VACUNAS Y LOS ANTIBIÓTICOS

Para que las vacunas incorporadas a los calendarios actuales o las futuras vacunas en estudio tuvieran un efecto positivo en la prescripción de antibióticos deberían reunir algunas características, que se señalan en la Tabla 1.

La prescripción de antibióticos para el tratamiento de infecciones respiratorias de probable origen viral, tanto en niños como en adultos, es común en la literatura médica internacional (5, 6). La incertidumbre asociada al diagnóstico etiológico diferencial en las consultas de asistencia primaria es muy considerable. Si bien las guías clínicas y las campañas educativas se ha mostrado útiles, su seguimiento individual en la práctica probablemente es bajo. La primera vacuna pediátrica conjugada eficaz contra un patógeno respiratorio típico es la vacuna contra *Haemophilus influenzae* del serotipo b, pero éste produce sobre todo enfermedad invasora, ya que la mayoría de las cepas procedentes de infecciones respiratorias son no capsuladas. Sin embargo, en países con una alta prevalencia de cepas de *H. influenzae* serotipo b multirresistentes, como es el caso de España o Cuba (7, 8), el efecto protector de la vacuna frente a la circulación y diseminación de genes y plásmidos de resistencia ha sido considerable, ya que *H. influenzae* serotipo b actuaría como reservorio de elementos genéticos que son comunes entre cepas capsuladas y no capsuladas.

Como ejemplos de vacunas en uso con posible efecto positivo sobre la disminución de la prescripción de antibióticos en los niños y en la población general, nos referiremos a la vacuna conjugada frente a *Streptococcus pneumoniae* y a la vacuna antigripal.

VACUNA FRENTE A *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*

De las vacunas actualmente disponibles, la primera que ha demostrado un claro efecto sobre la carga de la enfermedad invasora y la disminución de las resistencias a los antibióticos es la vacuna contra el neumococo (9-15). Sin embargo, no está demostrado de manera directa que también disminuya la prescripción de antibióticos de manera cuantitativa o cualita-

Tabla 1. Características de las vacunas que podrían tener efecto positivo sobre la prescripción de antibióticos.

- Que protejan frente a patógenos bacterianos o virales con fuerte efecto estacional, causantes de infecciones respiratorias, sobre todo pediátricas (por ejemplo el neumococo, *Haemophilus*, el virus de la gripe o el virus respiratorio sincitial).
- Que tengan buena cobertura sobre las variantes epidémicas predominantes.
- Que protejan frente a las variantes más resistentes a los antibióticos (vacunas bacterianas).
- Que tengan poca repercusión ecológica y un riesgo bajo de sustitución frente a variantes de la misma especie o de especies distintas.
- Que sean eficaces en infecciones pediátricas que supongan un gran consumo de antibióticos (por ejemplo la otitis).
- Que tengan una relación coste-beneficio favorable.
- Que tengan una cobertura poblacional amplia.

tiva; para ello debería disminuir la carga de la enfermedad de infecciones de elevada morbilidad en los niños, como es el caso de las otitis.

En el año 2001, Eskola y cols. (11) demostraron que la vacuna conjugada redujo el número de casos de otitis media de cualquier causa en un 6% (intervalo de confianza al 95%: 4% a 16%), y en un 34% las causadas por el neumococo. Otros estudios han demostrado un efecto muy modesto de la vacuna sobre la otitis media (14). En un estudio nacional en Estados Unidos para medir el efecto de la vacunación universal contra el neumococo en aquel país, las visitas por otitis media disminuyeron un 20% en los niños menores de 2 años, mientras que no se observaron cambios en el número de visitas por neumonía u otras infecciones respiratorias.

En otro estudio realizado también en Estados Unidos y publicado en abril de 2006 (9), las tasas de enfermedad invasora debida a cepas resistentes disminuyeron en los niños pequeños y los adultos. La disminución de la resistencia de las cepas de neumococo invasoras en los niños también se ha demostrado en España, a pesar de que las tasas de cobertura vacunal son bajas (16). Ninguno de estos estudios ha evaluado la repercusión directa de la vacunación sobre la prescripción de antibióticos.

La colonización por otros patógenos, como *Moraxella* y *H. influenzae*, parece aumentar en los niños vacunados con la vacuna conjugada antineumocócica (12).

VACUNA ANTIGRI PAL

Diversos estudios realizados en varios países han demostrado el efecto de la gripe sobre el aumento del consumo de antibióticos (17-21). Asimismo, estudios en marcha en España, mediante series de análisis temporales, también demuestran dicha asociación, altamente significativa, tanto sobre el consumo de antibióticos en general como de aquellos de las familias más usadas, que son las aminopenicilinas y los macrólidos. Parece consecuente, pues, deducir que uno de los efectos positivos añadidos a la vacunación frente a la gripe sería la disminución de la prescripción. Sin embargo, un problema que presenta la vacunación antigripal es la baja cobertura, sobre todo en niños. En Estados Unidos, la cobertura fue del 17,9% entre los 17 y 49 años de edad, del 35,9% entre los 50 y 64 años, y del 64,6% en los de 65 años y mayores (22).

En un estudio (19), la vacunación antigripal por vía nasal de los niños entre 6 meses y 9 años de edad con infecciones respiratorias recurrentes y sus contactos familiares disminuyó en un 45% la prescripción de antibióticos respecto al grupo control ($p < 0.0001$), y un efecto similar, aunque menor, se observó en los contactos familiares. En otros estudios (17, 20), la vacuna viva y atenuada antigripal nasal también redujo de manera sustancial la prescripción de antibióticos en personas sanas entre 5 y 49 años de edad. Recientemente se ha establecido en Estados Unidos la recomendación de vacunar contra la gripe a los niños sanos a partir de los 6-23 meses de vida y a los contactos directos de los niños entre 0 y 5 meses; asimismo, entre los 5 y 49 años se considera el uso de la vacuna viva atenuada por vía nasal como una buena opción (22).

NUEVAS VACUNAS: LA VACUNA CONTRA LA OTITIS MEDIA

En un estudio publicado en marzo de 2006 en Lancet, Prymula y cols. (23) evaluaron un nuevo tipo de vacuna conjugada en 4968 niños para prevenir la otitis media producida por 11 serotipos de *S. pneumoniae* y *H. influenzae* no capsulado (proteína D). La vacuna previno el 33,6% de los casos totales de otitis media, el 52,6% frente a los neumococos incluidos en la vacuna y el 35,3% frente a *H. influenzae*. No se evaluó directamente el efecto sobre la disminución de la prescripción de antibióticos, pero si consideramos que la otitis media es uno de los motivos habituales de tratamiento antibiótico en niños, cabe pensar que dicho efecto podría ser importante.

COMENTARIO FINAL

Las pruebas científicas directas acerca de si la vacunación afecta o no a la prescripción de antibióticos son limitadas, sobre todo porque esta variable apenas se ha tenido en cuenta en la evaluación de la eficacia vacunal. Sin embargo, hay una corriente de opinión favorable a responder afirmativamente a la pregunta, sobre todo después de la vacunación sistemática antineumocócica en Estados Unidos, aunque las evidencias de la eficacia de la vacuna sobre la infección respiratoria (otitis media, neumonía) en los niños son contradictorias, y en cualquier caso modestas. La cobertura de los serotipos vacunales sería un factor importante a considerar.

Hay datos positivos acerca de la capacidad de la vacuna antigripal (sobre todo desde que en algunos países como Estados Unidos está disponible la vacuna viva atenuada por vía intranasal) para disminuir la prescripción de antibióticos en niños y adultos. No obstante, la cobertura vacunal, excepto en los mayores de 65 años, es moderada, y en los niños seguramente muy baja.

Hay datos muy recientes y esperanzadores sobre el diseño y la eficacia de nuevos tipos de vacunas (neumococo más *Haemophilus*) diseñadas específicamente frente a procesos clínicos pediátricos de elevada morbilidad, como es la otitis media aguda, tratada casi siempre con antibióticos. Cabe pensar en nuevos tipos de vacunas formadas por combinación de diversos tipos de virus y bacterias capaces de prevenir un número importante de infecciones respiratorias agudas en la infancia, que son las grandes consumidoras de antibióticos. Los análisis de coste-efectividad y la cobertura vacunal serán siempre factores importantes a tener en cuenta.

En cualquier caso, el efecto positivo de la vacunación sobre la prescripción de antibióticos con toda probabilidad será limitado, por lo que otras medidas de contención, como las campañas educativas y las guías clínicas, seguirán siendo igualmente importantes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cohen, R. *Approaches to reduce antibiotic resistance in the community*. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 977-980.
2. Steinman, M.A., Landefeld, C.S., Gonzales, R. *Predictors of broad-spectrum antibiotic prescribing for acute respiratory tract infections in adult primary care*. *JAMA* 2003; 289: 719-725.
3. Perz, J.F., Craig, A.S., Coffey, C.S. y cols. *Changes in antibiotic prescribing for children after a community-wide campaign*. *JAMA* 2002; 287: 3103-3109.
4. McCaig, L.F., Besser, R.E., Hughes, J.M. *Trends in antimicrobial prescribing rates for children and adolescents*. *JAMA* 2002; 287: 3096-3102.
5. Gonzales, R., Steiner, J.F., Sande, M.A. *Antibiotic prescribing for adults with colds, upper respiratory tract infections, and bronchitis by ambulatory care physicians*. *JAMA* 1997; 278: 901-904.
6. Nyquist, A.C., Gonzales, R., Steiner, J.F., Sande, M.A. *Antibiotic prescribing for children with colds, upper respiratory tract infections, and bronchitis*. *JAMA* 1998; 279: 875-877.
7. Tamargo, I., Fuentes, K., Llop, A., Oteo, J., Campos, J. *High levels of multiple antibiotic resistance among 938 Haemophilus influenzae type b meningitis isolates from Cuba (1990-2002)*. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52: 695-698.
8. Campos, J., Hernando, M., Román, F. y cols. *Analysis of invasive Haemophilus influenzae infections after extensive vaccination against H. influenzae type b*. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 524-529.
9. Kyaw, M.H., Lynfield, R., Schaffner, W. y cols. *Active Bacterial Core Surveillance of the Emerging Infections Program Network. Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med* 2006; 354: 1455-1463.
10. Whitney, C.G., Farley, M.M., Hadler, J. y cols. *Active Bacterial Core Surveillance of the Emerging Infections Program Network. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine*. *N Engl J Med* 2003; 348: 1737-1746.
11. Eskola, J., Kilpi, T., Palmu, A. y cols. *Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media*. *N Engl J Med* 2001; 344: 403-409.
12. Revai, K., McCormick, D.P., Patel, J. y cols. *Effect of pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal bacterial colonization during acute otitis media*. *Pediatrics* 2006; 117: 1823-1829.
13. Peltola, H., Booy, R., Schmitt, H.J. *What can children gain from pneumococcal conjugate vaccines?* *Eur J Pediatr* 2004; 163: 509-516.
14. Brouwer, C.N., Maille, A.R., Rovers, M.M. y cols. *Effect of pneumococcal vaccination on quality of life in children with recurrent acute otitis media: A randomized, controlled trial*. *Pediatrics* 2005; 115: 273-279.
15. Grijalva, C.G., Poehling, K.A., Nuorti, J.P. y cols. *National impact of universal childhood immunization with pneumococcal conjugate vaccine on outpatient medical care visits in the United States*. *Pediatrics* 2006; 118: 865-873.
16. Oteo, J., Lázaro, E., De Abajo, F.J. y cols. *Trends in antimicrobial resistance in 1968 invasive Streptococcus pneumoniae strains isolated in Spanish hospitals (2001 to 2003): Decreasing penicillin resistance in children's isolates*. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 5571-5577.
17. Esposito, S., Gasparini, R., Bosis, S. y cols. *Clinical and socio-economic impact of influenza and respiratory syncytial virus infection on healthy children and their households*. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 933-936.
18. Esposito, S., Marchisio, P., Bosis, S. y cols. *Clinical and economic impact of influenza vaccination on healthy children aged 2-5 years*. *Vaccine* 2006; 24: 629-635.
19. Esposito, S., Marchisio, P., Cavagna, R. y cols. *Effectiveness of influenza vaccination of children with recurrent respiratory tract infections in reducing respiratory-related morbidity within the households*. *Vaccine* 2003; 21: 3162-3168.
20. Belshe, R.B., Gruber, W.C. *Safety, efficacy and effectiveness of cold-adapted, live, attenuated, trivalent, intranasal influenza vaccine in adults and children*. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2001; 356: 1947-1951.
21. Belshe, R.B., Gruber, W.C. *Prevention of otitis media in children with live attenuated influenza vaccine given intranasally*. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19 (Suppl. 5): S66-71.
22. Advisory Committee on Immunization Practices. Smith, N.M., Bresee, J.S., Shay, D.K. y cols. *Prevention and control of influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. *MMWR Recomm Rep* 2006; 55 (RR-10): 1-42.
23. Prymula, R., Peeters, P., Chrobok, V. y cols. *Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both Streptococcus pneumoniae and non-typable Haemophilus influenzae: A randomised double-blind efficacy study*. *Lancet* 2006; 367: 740-748.