



CONCEPTOS DE VACUNAS: INMUNOGENICIDAD, EFICACIA, EFECTIVIDAD

José Ignacio Santos

Profesor de Medicina Experimental

Facultad de Medicina

Universidad Nacional Autónoma de México

Lunes 1ero de Diciembre , 2013

Conflicto de Interés

En lo referente a esta presentación, no tengo conflictos de interés que declarar.

Enfermedades prevenibles por vacunación

- Naturaleza infecciosa y mayoritariamente de cadena de transmisión directa
- Microorganismos
 - Ciclo reproductivo o replicativo generalmente rápido
 - Sin reservorios extrahumanos (excepto influenza, TB y rabia)
- Infección generalmente de corta duración
- Recuperados de la infección adquieren generalmente Inmunidad temporal o vitalicia

Fuente:

Anderson RM, May RM. Infectious diseases of humans. 1998, pp 13-23.

Siegrist CA. Vaccine immunology. En: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA. Vaccine s. 5th Ed. 2008. pp. 17-36

Inmunogenicidad

La inmunogenicidad de una vacuna, cuyo empleo se propone como medida para el control de una enfermedad y el estudio de la respuesta humoral *in vivo*, inducida por su aplicación, brinda elementos experimentales inmediatos y objetivos para validar su empleo y permite definir su valor real como herramienta en el control y prevención de la enfermedad.

Inmunogenicidad de las vacunas

La inmunogenicidad es la capacidad de una vacuna de inducir una respuesta inmunitaria específica generada.

La respuesta depende de los linfocitos B, y T . Los linfocitos, B al replicarse y diferenciarse después de la estimulación antigénica, producen anticuerpos de diferentes isotipos. Los linfocitos T , a su vez crean la respuesta inmunológica mediada por células.

Para que una vacuna sea eficaz debe inducir:

- el tipo adecuado de resistencia inmunitaria;
- una respuesta inmunitaria en el lugar adecuado;
- una respuesta inmunitaria frente al antígeno o los antígenos adecuados,
- inmunidad protectora perdurable.

Inmunogenicidad de una vacuna

- Evidencia que el sistema inmunitario ha:

- reconocido los antígenos de la vacuna

- procesado los antígenos

- respondido por el desarrollo de respuestas inmunes

Pero, no significa que la respuesta inmune es protectora

- Sin embargo, unas respuestas inmunitarias correlacionan con protección

- Medir inmunogenicidad es importante para:

- el desarrollo clínico de la vacuna (comparar formulaciones, calendarios de inmunización)

- evaluación del funcionamiento de los servicios del PAI

Eficacia y Efectividad

Las vacunas se evalúan de dos maneras: Evaluación de la eficacia y de efectividad.

La eficacia se evalúa en forma experimental , en el laboratorio, y una vez la vacuna halla superado la evaluación de la eficacia se evalúa la efectividad (la vacuna se aplica en condiciones reales).

La evaluación de la efectividad se lleva a cabo realizando estudios en una sociedad aleatoria y con condiciones reales.

Los resultados primeros deben de ser mejores que los segundos, porque el programa no se aplica correctamente o porque algunos individuos rechazan la vacuna ofrecida

Eficacia

- **La eficacia de una vacuna** representa la reducción porcentual en la frecuencia de infecciones entre las personas vacunadas en comparación con la frecuencia entre los que no fueron vacunados, suponiendo que la vacuna es la causa de esta reducción. Esta definición de eficacia se refiere realmente a eficacia potencial, puesto que una vacuna puede perder parcial o totalmente su capacidad protectora se aplica en condiciones inferiores a lo ideal, como la conservación o aplicación incorrecta.
- **La eficacia de una vacuna está en función de su Inmunogenicidad:** capacidad de generar el tipo apropiado de respuesta inmunitaria (humoral, celular o ambas), del período de duración de la protección conferida, en el lugar adecuado (torrente sanguíneo, mucosas) y frente al antígeno adecuado (antígenos inmunizantes)

¿Cómo medimos qué tan bien funcionan las vacunas?

- Hay dos tipos de estudios que se utilizan para determinar que tan bien funcionan las vacunas contra la influenza. El primer tipo de estudio se denomina ensayo aleatorio controlado .
- **En un ensayo aleatorio controlado** , los voluntarios son asignados al azar a cualquiera de los grupos, ya sea al grupo que recibe la vacuna o al que recibe el placebo (p. ej., una inyección de solución salina), y la **eficacia de la vacuna** se mide comparando la frecuencia de la enfermedad en los grupos que se vacunaron y los que no se vacunaron.
- Los ensayos aleatorios controlados deben realizarse antes de que una nueva vacuna cuente con una licencia para el uso de rutina por parte de una autoridad nacional regulatoria.

¿Cómo medimos qué tan bien funcionan las vacunas?

- El segundo tipo de estudio se conoce como **estudio de observación**. En los estudio de observación los participantes de dicho estudio deciden ellos mismos si vacunarse o no. En este tipo de estudio, la **eficacia de la vacuna** se mide comparando la frecuencia de la enfermedad en los grupos que se vacunaron y los que no se vacunaron, generalmente con ajustes para los factores (como la presencia de afecciones médicas crónicas) que pueden variar entre los grupos.

Eficacia de una vacuna

La eficacia representa la reducción porcentual en la frecuencia de infecciones entre las personas vacunadas en comparación con la frecuencia entre los que no fueron vacunados, suponiendo que la vacuna es la causa de esta reducción. Estos estudios se llevan a cabo en ámbitos comunitarios y los investigadores no tienen control sobre aquellos que deciden vacunarse o no.

Eficacia

Eficacia quiere decir la medida cuantitativa de la capacidad biológica de una vacuna a proteger el hospedero humano en condiciones ideales.

Los sujetos que participan en ensayos clínicos
Suelen ser fundamentalmente diferentes de la
población general y de ellos que no participan

Eficacia de una vacuna

La evaluación preferida de eficacia demanda un ensayo controlado en el terreno con asignación a los grupos por método aleatorio al nivel del individuo y administración de la vacuna o el placebo y seguimiento clínico y epidemiológico en una manera doble ciega

Evaluación clínica de la eficacia de una vacuna

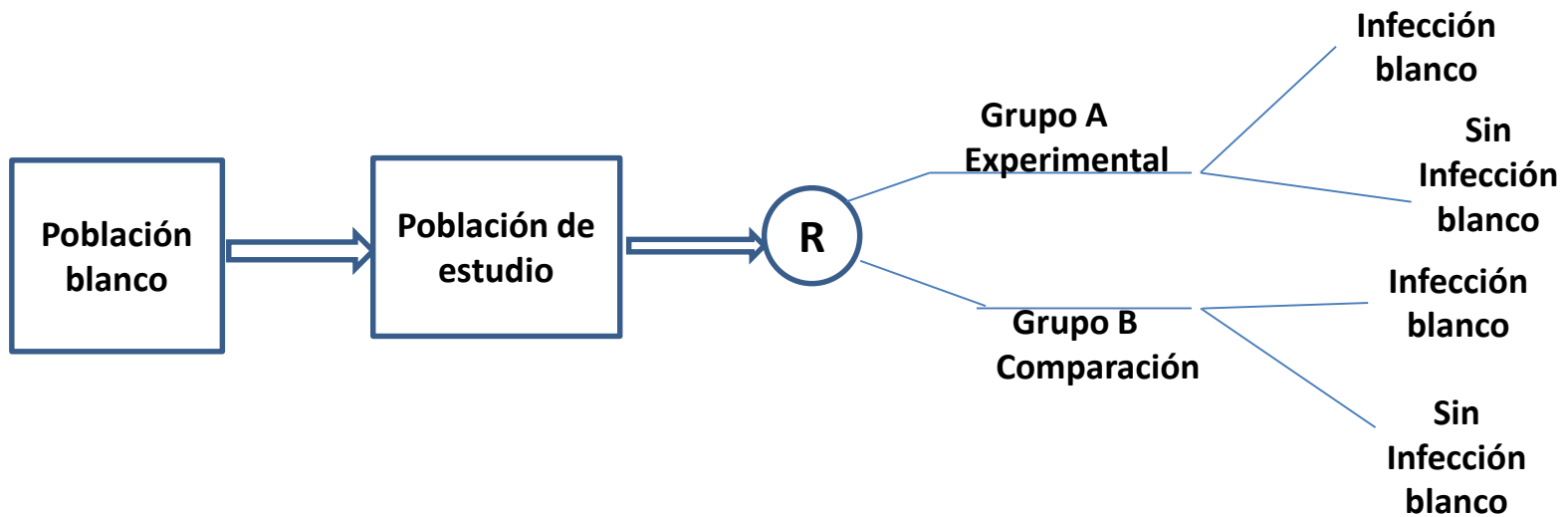
Se **conoce como eficacia** de una vacuna a los resultados o beneficios de salud proporcionados a los individuos cuando esa vacuna es aplicada en condiciones ideales.

La evaluación de la eficacia protectora deben realizarse mediante ensayos clínicos aleatorizados y se mide comparando la frecuencia de la enfermedad inmunoprevenible en los grupos que se vacunaron y los que no se vacunaron, generalmente con ajustes para los factores como la presencia de afecciones médicas crónicas que pueden variar entre los grupos

El calculo de eficacia de una vacuna de resultados de un ensayo controlado en el terreno (reducción proporcionada)

- Eficacia de la vacuna = $\frac{\text{Incidencia en el grupo control} - \text{incidencia en el grupo vacunado}}{\text{incidencia en el grupo control}} \times 100$
-
- También puede presentarlo como: Eficacia = $(1 - \text{riesgo relativo}) \times 100$

Esquema de un ensayo controlado sobre la eficacia de una vacuna



Eficacia de una vacuna

El ensayo en el terreno utiliza condiciones ideales en el manejo y control de la vacuna (la cadena de frío) y su administración

En general, el análisis los resultados del ensayo para calcular eficacia, incluye solamente los individuos que recibieron el número correcto de dosis de vacuna o placebo.

Evaluación clínica de una vacuna

Solamente cuando se ha demostrado la eficacia, tiene sentido la evaluación de la efectividad de una vacuna mediante un ensayo comunitario aleatorizado (o no aleatorizado, como alternativa).

La realidad es que por motivos éticos y prácticos, la evaluación experimental de la efectividad de la vacunación en la población rara vez se realiza.

Una vez registrada, autorizada y comercializada, se evalúa la efectividad de la vacuna mediante estudios observacionales (cohortes, casos-contróles), estudio de las tasas de ataque en brotes epidémicos y comparaciones de tasas de ataque secundario al ámbito familiar.

Evaluación clínica de la efectividad de una vacuna

Se considera como la efectividad de una vacuna a los resultados o beneficios de salud proporcionados por un programa de vacunaciones en la población objeto, cuando las vacunas son administradas en las condiciones reales o habituales de la práctica diaria asistencial o de desarrollo de los programas . Sin embargo, una buena eficacia no siempre implica una buena efectividad.

La efectividad depende de factores como la aceptación y accesibilidad de la población a la vacuna, la pauta correcta de administración (dosis, vía, lugar, técnica), la conservación y manipulación adecuadas, etc.

¿Qué es la 'efectividad de una vacuna'?

La efectividad de la vacuna es una medida de cómo funcionan las vacunas contra enfermedades inmunoprevenibles que utilizan en circunstancias habituales en la comunidad y no específicamente en un ECA.

La eficacia representa la reducción porcentual en la frecuencia de infecciones entre las personas vacunadas en comparación con la frecuencia entre los que no fueron vacunados, suponiendo que la vacuna es la causa de esta reducción. Estos estudios se llevan a cabo en ámbitos comunitarios y los investigadores no tienen control sobre aquellos que deciden vacunarse o no.

El calculo de efectividad de una vacuna por resultados de un ensayo casos y controles

- En un estudio casos y controles post-registro, no tenemos tasa de incidencia
- Tenemos casos de la enfermedad y controles seleccionados
- Utilizamos la razón de momios para comparar los casos recibieron vacuna y los que los controles recibieron vacunas
- Razón de momios de vacunación en casos - Razón de momios de vacunación en controles / Razón de momios de vacunación en controles

¿En qué se diferencian los estudios de efectividad de las vacunas de los estudios de eficacia de las vacunas?

La **efectividad** de la vacuna remite a los estudios sobre los efectos de la vacuna que se producen bajo condiciones controladas aleatorias, en las que los individuos son asignados a un grupo, ya sea al grupo de personas vacunadas o al otro grupo que no recibió la vacuna, pero en su lugar se les administró un placebo.

El ensayo aleatorio controlado es un estudio diseñado por los investigadores para minimizar los factores que podrían invalidar los resultados de un estudio. Por ejemplo, la distribución de vacunas es generalmente doble ciego, lo que significa que ni los voluntarios del estudio ni los investigadores saben si una determinada persona ha recibido la vacuna o un placebo.

¿En qué se diferencian los estudios de efectividad de las vacunas de los estudios de eficacia de las vacunas?

Esta metodología reduce la parcialidad que puede ocurrir si los investigadores o las personas que recibieron la intervención saben cuáles son voluntarios del estudio que recibieron la vacuna y a cuáles se les administró un placebo.

La parcialidad es un error sistemático involuntario en la forma en que los investigadores seleccionan los participantes del estudio, miden los resultados o analizan los datos que pueden conducir a resultados inexactos.

Razón de momios

| | Presente | Ausente | |
|----------|------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|
| Casos | a | b | Total de casos (n_i) |
| No casos | c | d | Total de no casos (n_o) |
| | Total de expuestos (m_i) | Total de expuestos (m_o) | Población total (n) |

$$OR = \frac{a/c}{b/d}$$

El calculo de efectividad de una vacuna por resultados de un ensayo casos / controles

- **Efectividad** = se define como la posibilidad de que una enfermedad inmunoprevenible se presente en un grupo de población vacunada frente al riesgo de que ocurra en un grupo no vacunado. $\text{RM de vacunación en casos} - \text{RM de vacunación en controles} / \text{RM de vacunación en controles} \times 100$
- **Efectividad** = $(1 - \text{RM}) \times 100$

Datos de inmunoensayos que nos dan evidencia de efectividad

Marcadores indirectos de protección

- Medición inmunológica que explica toda la protección brindada por una vacuna
- Es demostrable en estudios de eficacia

Correlación de Protección

Medición inmunológica que se correlaciona pero no explica la protección brindada por una vacuna

- Es demostrable en estudios de eficacia

Medición inmunológica

- La respuesta inmune medida que se correlaciona con vacunación o enfermedad, y que se anticipa que contribuya a protección e indica lo robusto que ha sido la respuesta inmune, pero no necesariamente es un predictor de inmunidad protectora

Marcadores de protección inducidos por vacunación

Termino

Definiciónn

Correlación.....La respuesta inmune es reponsable e interrelacionada con protección.

Correlación absoluta.....Existe un umbral donde hay correlación .

Correlación relativa.....Un nivel de respuesta variablemente correlaciona con protección.

Co Correlación.....Uno o dos factores correlacionan con protección aditiva o de forma sinérgica

Correlación alternaUna respuesta inmune que se puede sustituir por la correlación inmunológica de protección que puede ser desconocida o no medible fácilmente

Biomarcadores indirectos

En un trabajo paradigmático, Prentice propuso cuatro criterios para la utilización de un biomarcador como punto final indirecto en la evaluación de los resultados de un ensayo clínico. En el contexto de vacunas podríamos enunciarlos de la siguiente manera:

1. Protección se relaciona significativamente con la vacuna.
2. El biomarcador indirecto se relaciona con la vacuna de forma significativa.
3. El biomarcador indirecto se relaciona significativamente con los criterios de valoración final .
4. El biomarcador indirecto explica como cumplen todos los criterios de valoración final.

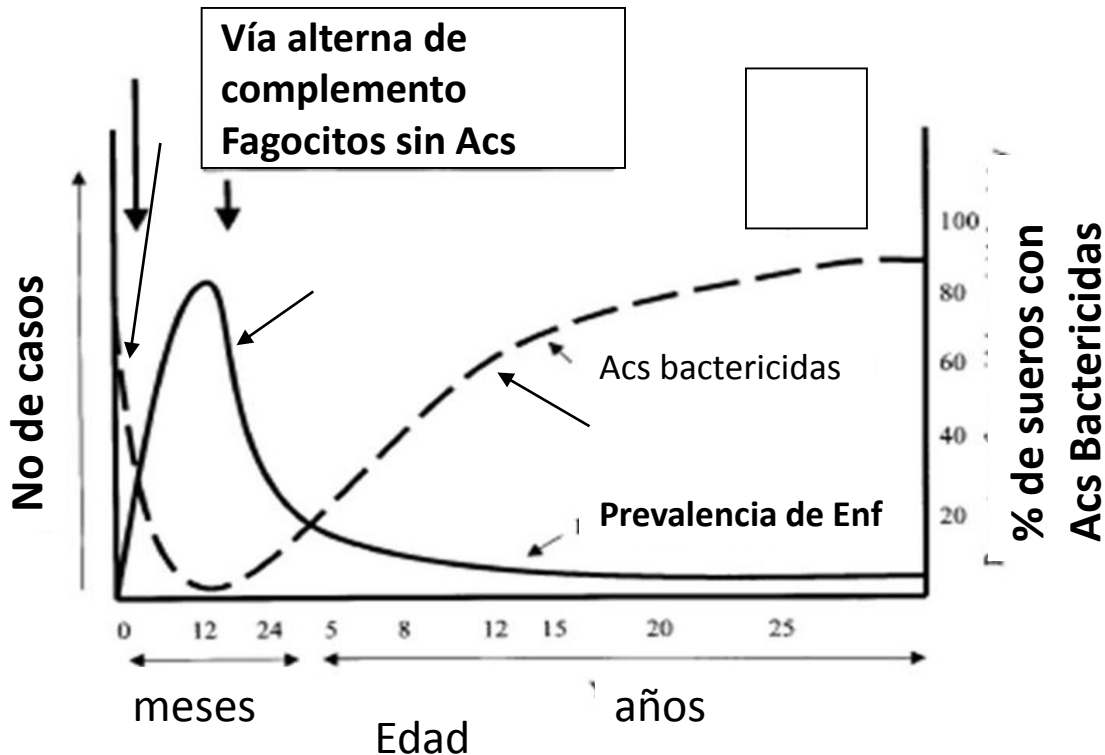
Prentice, R. L. (1989), Surrogate endpoints in clinical trials: Definition and operational **criteria**. *Statist. Med.*, 8: 431–440

Titulos de Acs bactericidas contra la vacuna contra meningococco como medicion de proteccion

- Predicción de la eficacia vacunal 95% CIs estimada para preescolares vacunados y no vacunados con titulos por abajo dediferentes cortes de Ac bactericidas (SBA) un mes despues de haber sido vacunados con una vacuna conjugada contra meningococco .

| Corte | % Individuos con titulos abajo del corte | | Predic % eficacia vacunal(95% CI) |
|-------|---|--------------|--------------------------------------|
| | Vacunados | No vacunados | |
| 1:4 | 0.0 | 90.4 | 100 (95–100) |
| 1:8 | 0.0 | 93.3 | 100 (95–100) |
| 1:16 | 2.5 | 94.3 | 97 (92–99) |
| 1:32 | 4.1 | 95.2 | 96 (90-98) |
| 1:64 | 4.9 | 97.1 | 95 (89–98) |
| 1:128 | 9.8 | 97.6 | 90 (83–94) |

La incidencia mas alta de enfermedad ocurrió a los niveles de Acs bactericidas mas bajos



La incidencia de enfermedad meningocócica se correlacionó de manera inversa con la prevalencia específica para la edad de Acs bactericidas dirigidos a la cepa específica de Meningococo.

Estudio de campo con una vacuna de tifoidea parenteral

Fiebre tifoidea en población vacunada y no vacunada expuesta a aguas altamente contaminadas en Pristina, Yugoslavia

| | | Tifoidea | |
|--------------------|----------|-----------------|-----------------|
| • Grupo | N | por 103 | Eficacia |
| • Acetona | 3,348 | 3.9 | 70%(43-85%) |
| • Calor,Fenol | 3,386 | 5.9 | 53% (18-74%) |
| • Toxoide Tetánico | 3,340 | 12.9 | - |
| • No-participantes | 9,500 | 81.8 | |

• (Yugoslav Typhoid Commission, Bull WHO, 1964)

Efectividad vacunal

Despues de su licenciamiento, la efectividad de una vacuna se monitorea o vigila mediante:

- vigilancia epidemiológica de la incidencia de la enfermedad
- asegurando el estado vacunal de individuos con la enfermedad

Ninguna vacuna es 100% efectiva y la efectividad de cada vacuna es variable

En base a lo anterior , se recomienda mas de una dosis y una dosis de refuerzo

- P ej. Cerca del 90% de individuos vacunados con una sola dosis de SRP, seroconvierten.
- Una segunda dosis es recomendada para aquellos que no fueron protegidos con la primera tengan la oportunidad de formar anticuerpos.

Correlacion de inmunogenicidad y Protección

- Ejemplos que nos permiten explicar la terminología . La respuesta a la vacuna meningocócica se puede medir por ELISA o determinación de anticuerpos bactericidas . Sin embargo ha sido claramente demostrado que los AC bactericidas son los responsables de protección y que Acs medidos por ELISA pueden ser no protectores. Los primeros son correlacion de protección mientras que los medidos por ELISA correlacionan con respuesta inmune específica, mas no con protección.
- La vacuna contra Zoster se ha desarrollado para corregir la senescencia de inmunidad contra varicela zoster en el envejecimiento . Cuando se miden las respuestas humoral y celular, ambas correlacionan con protección. Sin embargo la correlación es significativamente mas robusta para la inmunidad celular que la humoral aunque la humoral se mide mas facilmente

Barrow R, Balmer P, Miller E. Meningococcal surrogates of protection—serum bactericidal antibody activity. Vaccine 2005;23:2222-7

Weinberg A, Zhang JH, Oxman GR, et al. Varicella–zoster virus-specific immune responses to herpes zoster in elderly participants in a trial of a clinically effective zoster vaccine. J Infect Dis 2009;200:1068-77.

Lancet Infect Dis. 2012 Jan;12(1):36-44. doi: 10.1016/S1473-3099(11)70295-X. Epub 2011 Oct 25.

Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis.

[Osterholm MT1, Kelley NS, Sommer A, Belongia EA.](#)

Lancet Infect Dis. 2012 Sep;12(9):655.

Abstract

BACKGROUND:

No published meta-analyses have assessed efficacy and effectiveness of licensed influenza vaccines in the USA with sensitive and highly specific diagnostic tests to confirm influenza.

METHODS:

We searched Medline for randomised controlled trials assessing a relative reduction in influenza risk of all circulating influenza viruses during individual seasons after vaccination (efficacy) and observational studies meeting inclusion criteria (effectiveness). Eligible articles were published between Jan 1, 1967, and Feb 15, 2011, and used RT-PCR or culture for confirmation of influenza. We excluded some studies on the basis of study design and vaccine characteristics. We estimated random-effects pooled efficacy for trivalent inactivated vaccine (TIV) and live attenuated influenza vaccine (LAIV) when data were available for statistical analysis (eg, at least three studies that assessed comparable age groups

Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis.

[Osterholm MT1, Kelley NS, Sommer A, Belongia EA.](#)

FINDINGS: We screened 5707 articles and identified 31 eligible studies (17 randomised controlled trials and 14 observational studies). Efficacy of TIV was shown in eight (67%) of the 12 seasons analysed in ten randomised controlled trials (pooled efficacy 59% [95% CI 51-67] in adults aged 18-65 years). No such trials met inclusion criteria for children aged 2-17 years or adults aged 65 years or older. Efficacy of LAIV was shown in nine (75%) of the 12 seasons analysed in ten randomised controlled trials (pooled efficacy 83% [69-91]) in children aged 6 months to 7 years. No such trials met inclusion criteria for children aged 8-17 years. Vaccine effectiveness was variable for seasonal influenza: six (35%) of 17 analyses in nine studies showed significant protection against medically attended influenza in the outpatient or inpatient setting. Median monovalent pandemic H1N1 vaccine effectiveness in five observational studies was 69% (range 60-93).

INTERPRETATION:

Influenza vaccines can provide moderate protection against virologically confirmed influenza, but such protection is greatly reduced or absent in some seasons. Evidence for protection in adults aged 65 years or older is lacking. LAIVs consistently show highest efficacy in young children (aged 6 months to 7 years). New vaccines with improved clinical efficacy and effectiveness are needed to further reduce influenza-related morbidity and mortality.

Farmaco vigilancia de vacunas licenciadas: impacto y seguridad de vacunas

Decepción-

Rotashield®
(invaginación intestinal)

Serendipia -

Hib & pneumo conjugadas
(Protección indirecta)

Eficiencia

La eficiencia de una vacuna se evalúa comparando los beneficios de la salud de la intervención aplicada a la población objetivo en condiciones reales, con los costos de los recursos utilizados para su implementación

Analisis costo-efectividad

El **analisis costo-efectividad** de una vacuna tiene por objeto ayudar en la elección entre varios programas o intervenciones que tienen el mismo objetivo, es decir, que pretenden solucionar el mismo problema y se usa para evaluar el valor inherente de un programa de vacunación y compararlo con programas alternativos.

Análisis costo - beneficio

Los costos (del programa de vacunación: costo de la vacunación + costo de los efectos secundarios de la vacunación) y los beneficios (costos directos e indirectos de la enfermedad) sin el programa de vacunación.

Los costos directos e indirectos de la enfermedad con el programa de vacunación se valoran en términos monetarios.

Análisis costo - beneficio

Este tipo de análisis permite la evaluación económica intrínseca del programa al comparar los beneficios económicos del programa con los costos, así como la comparación entre programas alternativos con objetivos similares.

También permite plantear si existe otros programas que puedan proporcionar a la comunidad mayores beneficios de vacunación o introducción de un nuevo biológico.

Conclusiones

La evaluación y el monitoreo de la eficacia y efectividad de vacunas es fundamental :

- Permite optimizar recursos limitados
- Ayuda a demostrar el impacto de la vacunación sobre carga de enfermedad y así justificar el costo.
- Nos permite optimizar la aceptación de las vacunas y vacunación
- Promueve el desarrollo de nuevas y mejores vacunas