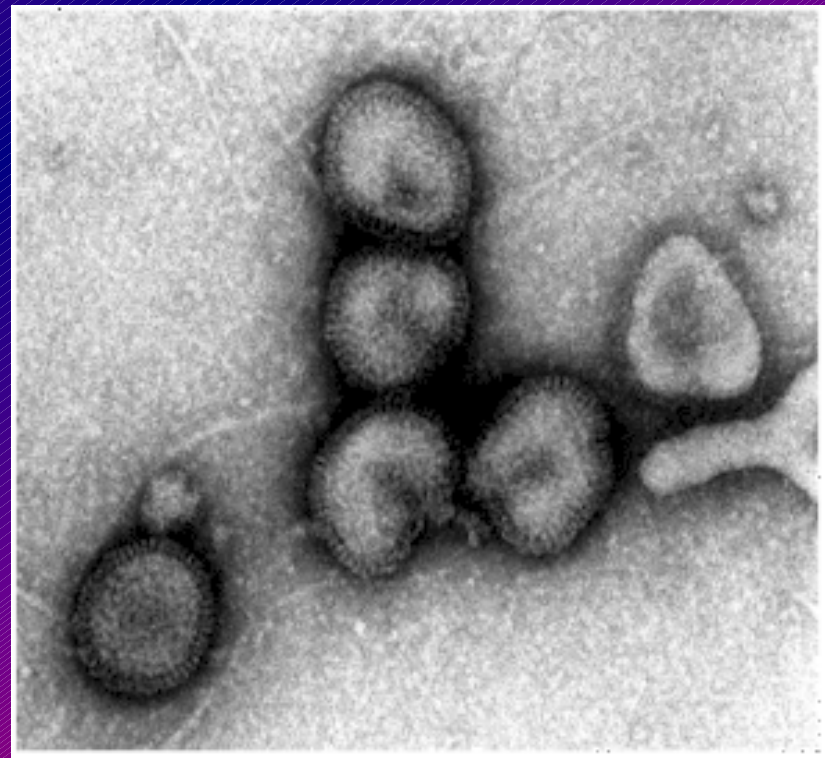


# Actualización en vacunas de Gripe

Dr R. Ortiz de Lejarazu  
Hospital Clínico Universitario  
Centro Nacional de Gripe  
Valladolid



La Gripe es una enfermedad de niños y adultos jóvenes que mata a personas mayores e individuos con patologías crónicas.

† >30000/año en países desarrollados

# RIESGO ESTIMADO DE MUERTE POBLACION GENERAL

- ♥  $10^2$  Tabaquismo.
- ♥  $10^3$  Accidente de coche y gripe.
- ♥  $10^4$  Fútbol.
- ♥  $10^5$  Accidente de tren, Hepatitis C.
- ♥  $10^6$  Infección VIH.
- ♥  $10^7$  Rayo.

# Gripe histórica

→ Entre los siglos XII y XVIII 38 epidemias de gripe.

S. XII una

S. XIV tres

S. XV cuatro

S. XVI siete

S. XVII ocho

S. XVIII quince

S. XIX hasta 1875, dieciséis

# Pandemias de Gripe

- 1889-99 (H2) Siberia, Europa, América.
- 1899-1917 (H3N8?)
- 1918-1919 (H1N1) "Gripe española"
- 1957-58 (H2N2) "Gripe asiática"
- 1968-69 (H3N2) "Gripe Hong Kong"
- 1977-78 (H1N1) "Gripe rusa"

# Mortalidad por neumonía y gripe en España. 1901-1997.

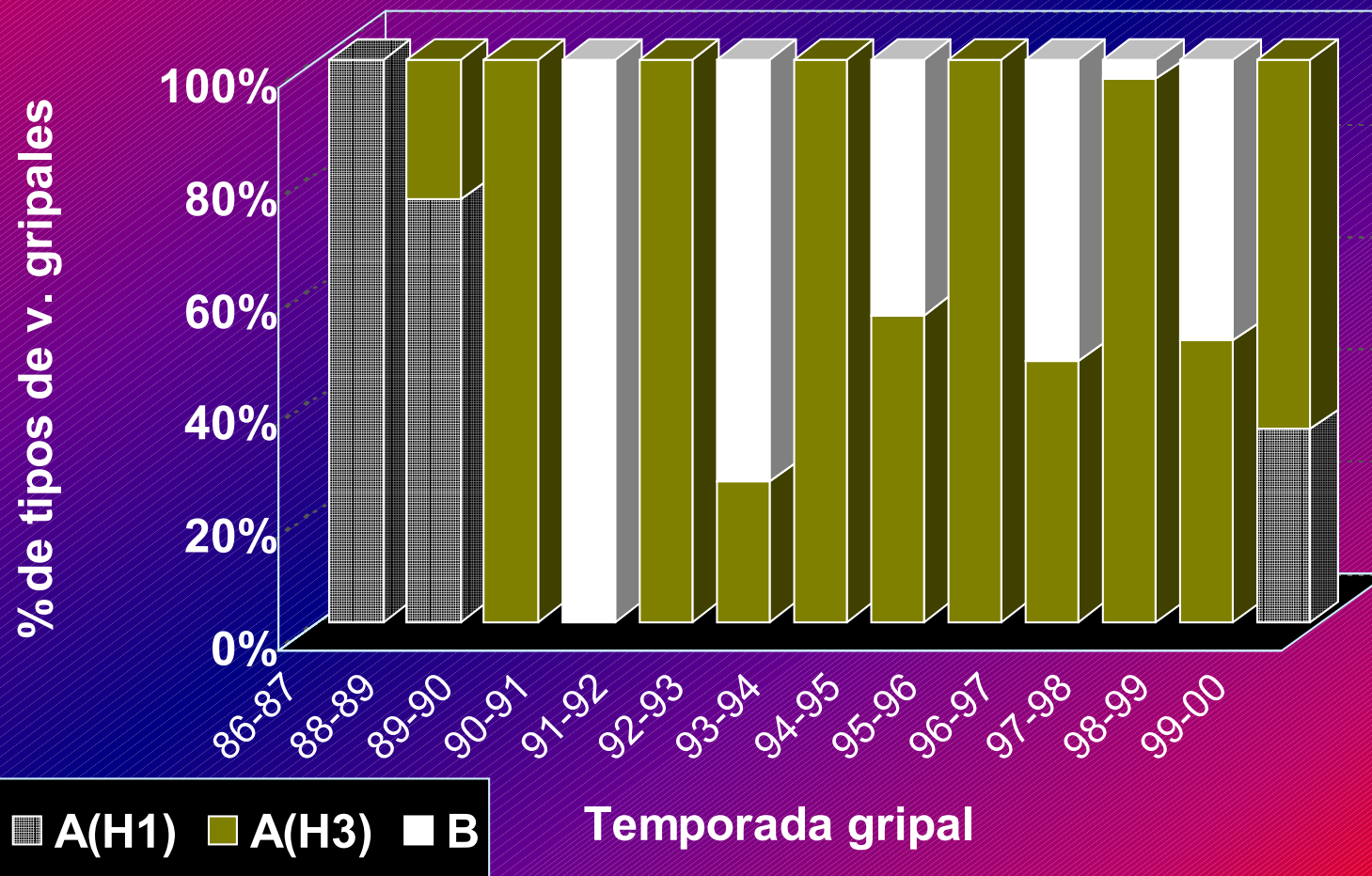


*Fuente: Mov. Nat. Población (INE).*

# Deriva antigénica en los virus gripales

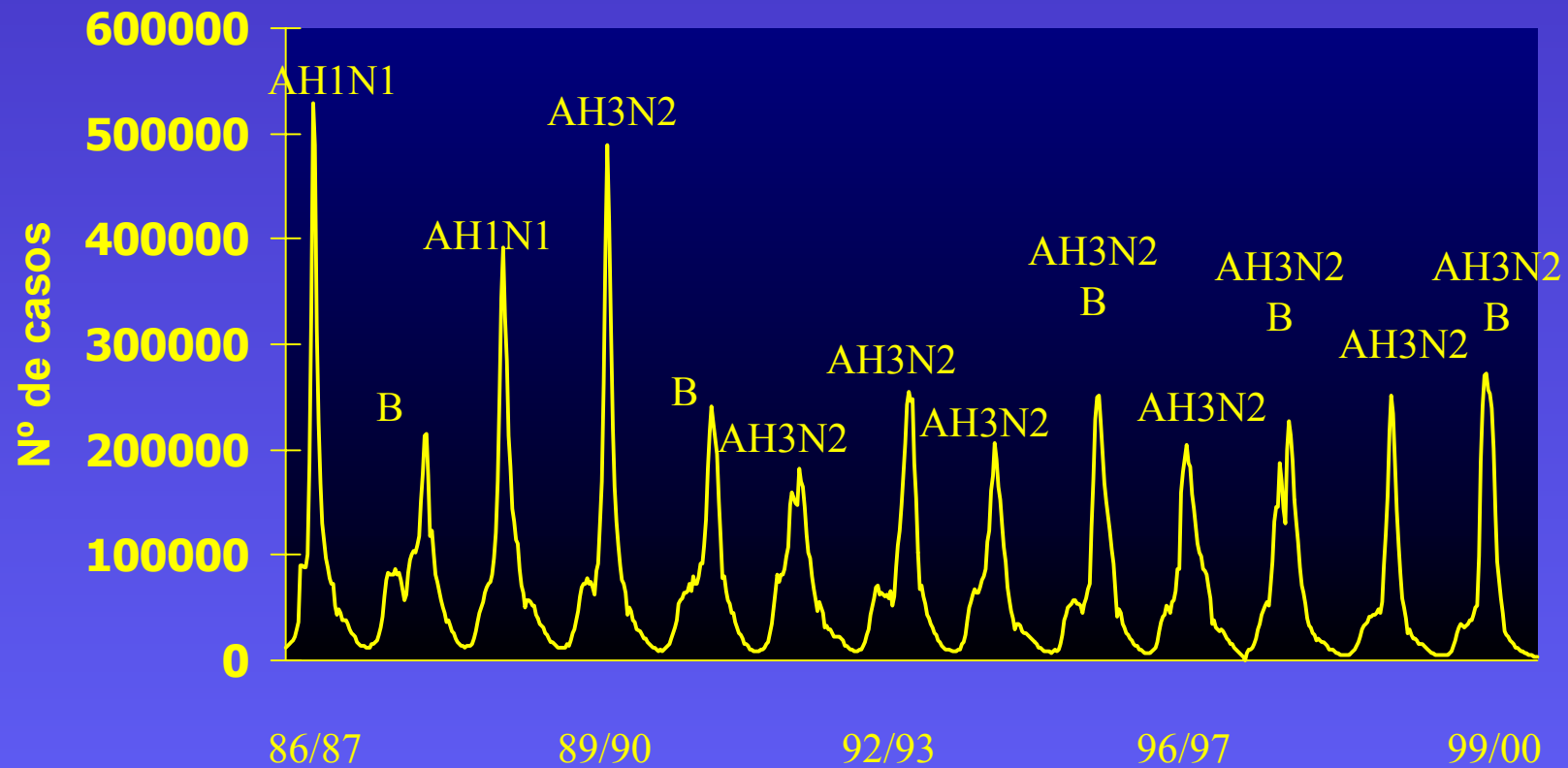
- Las 8 proteínas estructurales evolucionan con velocidad diferente.
- HA y NA son las de cambios más rápidos.
- NA más lenta que HA.
- M2 relativamente estable.

# TIPOS DE VIRUS GRIPALES AISLADOS EN LAS EPIDEMIAS DE CASTILLA Y LEON

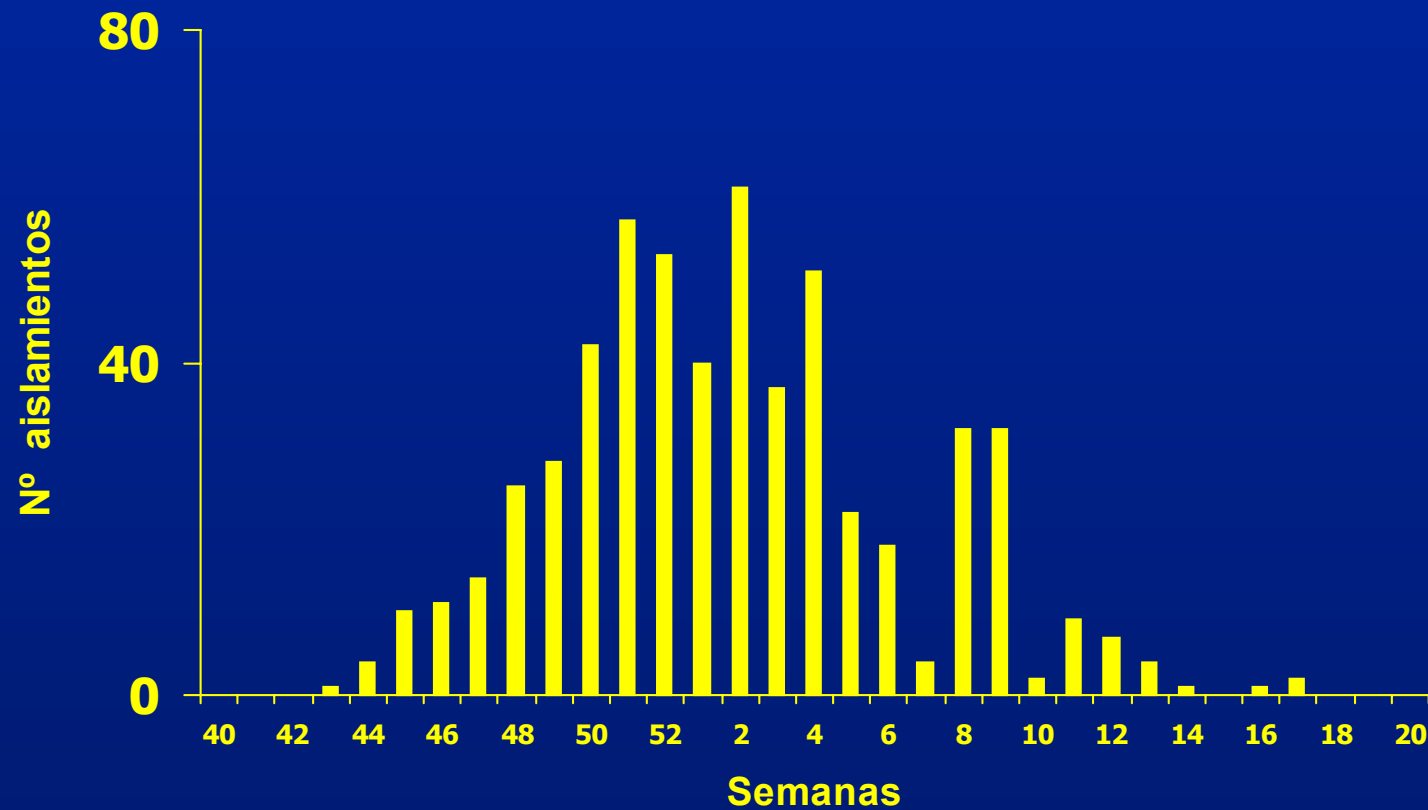




# Declaración semanal de Gripe en España y virus predominantes



## VRS. Número de aislamientos notificados. Sistemas Centinela\*. España



\* Laboratorios de Andalucía, Aragón, Baleares y Castilla-León.

Temporada 2000/2001

# COMPOSICION DE LA VACUNA GRIPAL

TEMPORADA 2002-2003

- Una cepa A/Moscow/10/99 (H3N2)
- Una cepa A/New Caledonia/20/99 (H1N1)
- Una cepa B/Hong Kong/330/2001

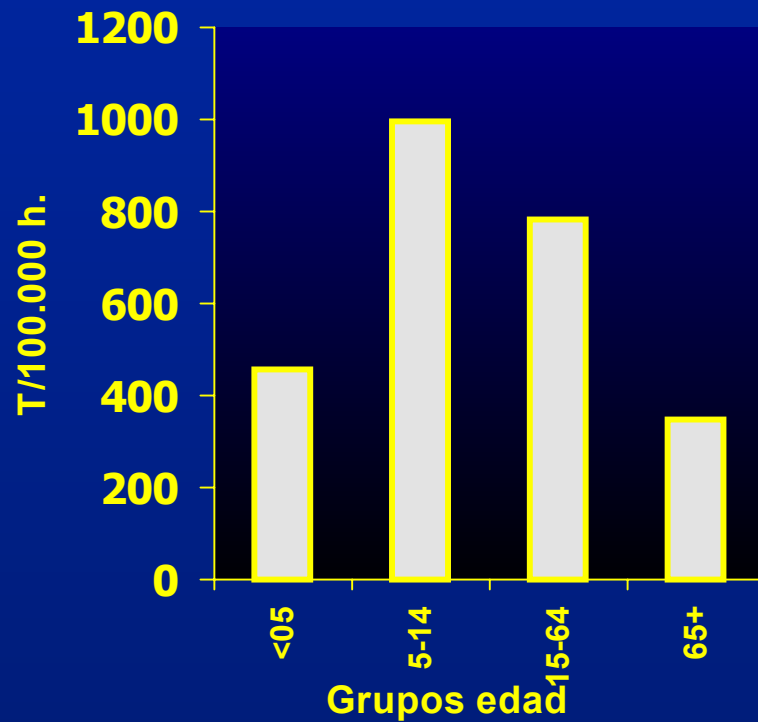
Recomendaciones OMS, WER 77:57-68 Febrero 2002

# Composición de las vacunas gripales.1989-2003

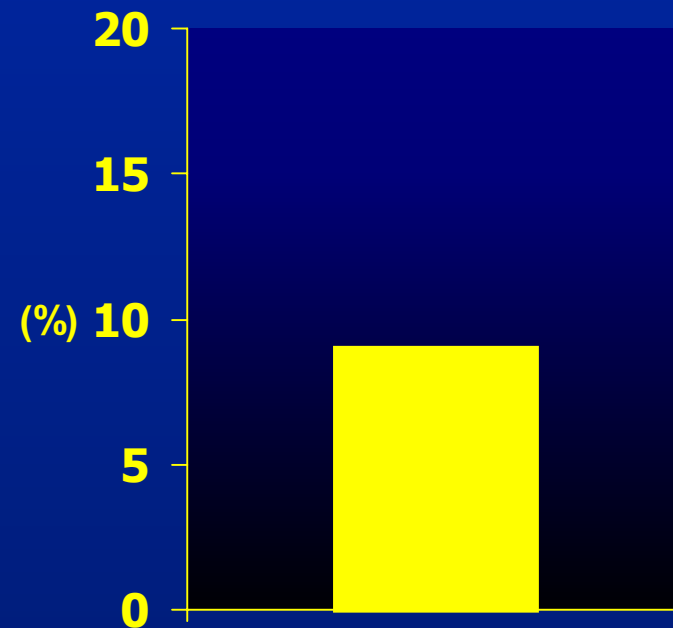
AÑO	Virus A (H3N2)	Virus A (H1N1)	Virus B
89-90	A/Shanghai/11/87	A/Singapoore/6/86	B/Yamagata/16/88
90-91	A/Guizhou/54/89	A/Singapoore/6/86	B/Yamagata/16/88
91-92	A/Beijing/353/89	A/Singapoore/6/86	B/Yamagata/16/88
92-93	A/Beijing/353/89	A/Taiwan/1/86	B/Yamagata/16/88
93-94	A/Beijing/32/92	A/Singapore/6/86	B/Panama/45/90
94-95	A/Shangdong/9/93	A/Singapore/6/86	B/Panama/45/90
95-96	A/Johanesburg/33/94	A/Singapore/6/86	B/Beijing/184/93
96-97	A/Wuhan/395/95	A/Singapore/6/86	B/Beijing/184/93
97-98	A/Wuhan/395/95	A/Bayern/7/95	B/Beijing/184/93
98-99	A/Sidney/5/97	A/Beijing/262/95	B/Beijing/184/93
99-00	A/Sidney/5/97	A/Beijing/262/95	B/Beijing/184/93
00-01	A/Moscow/10/99	A/New Caledonia/20/99	B/Beijing/184/93
01-02	A/Moscow/10/99	A/New Caledonia/20/99	B/Beijing/184/93
02-03	A/Moscow/10/99	A/New Caledonia/20/99	B/Hong Kong/330/01

Recomendadas por la OMS para el Hemisferio Norte

# Gripe. Incidencia por edad y proporción de casos en vacunados.

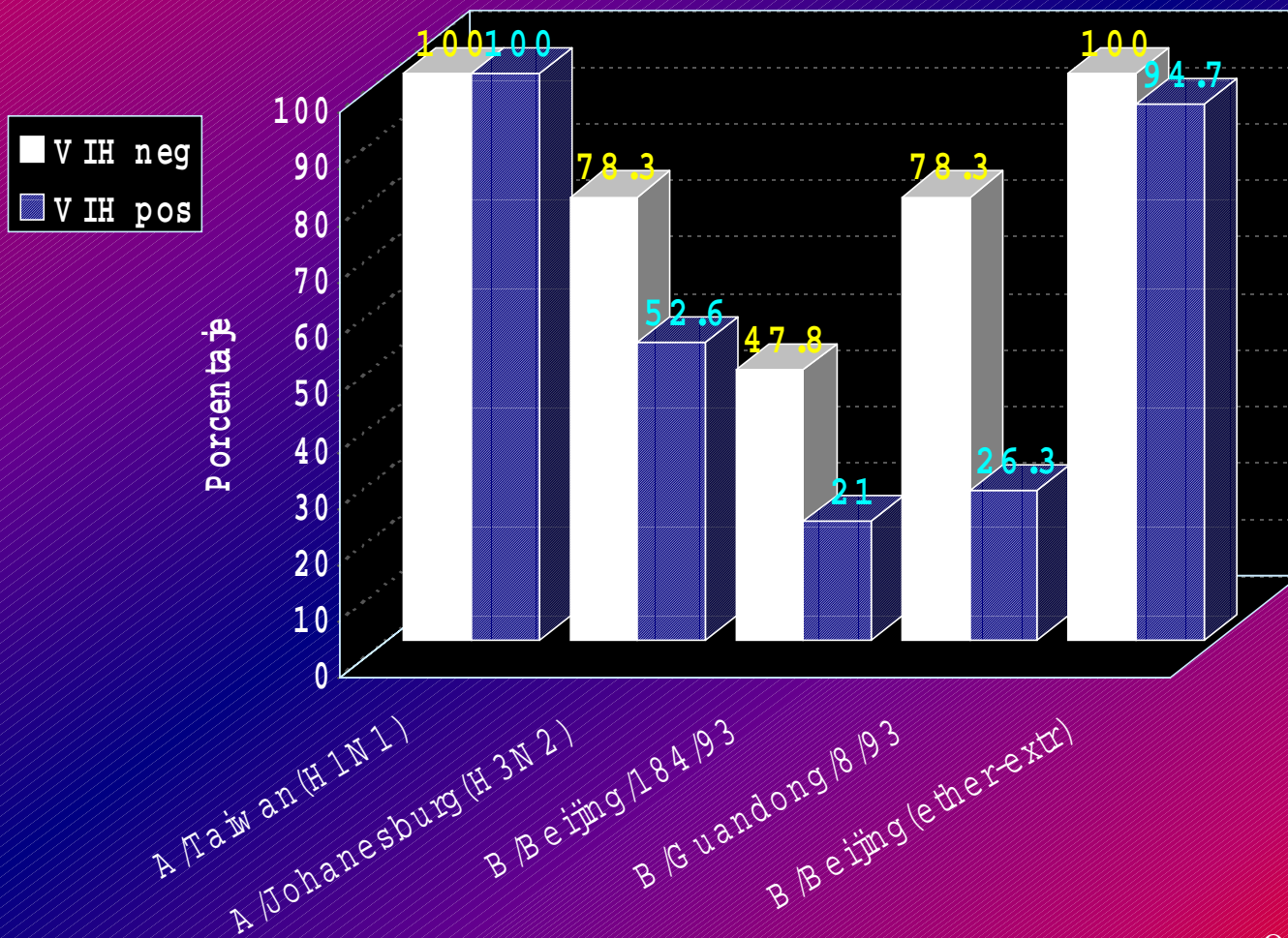


Incidencia

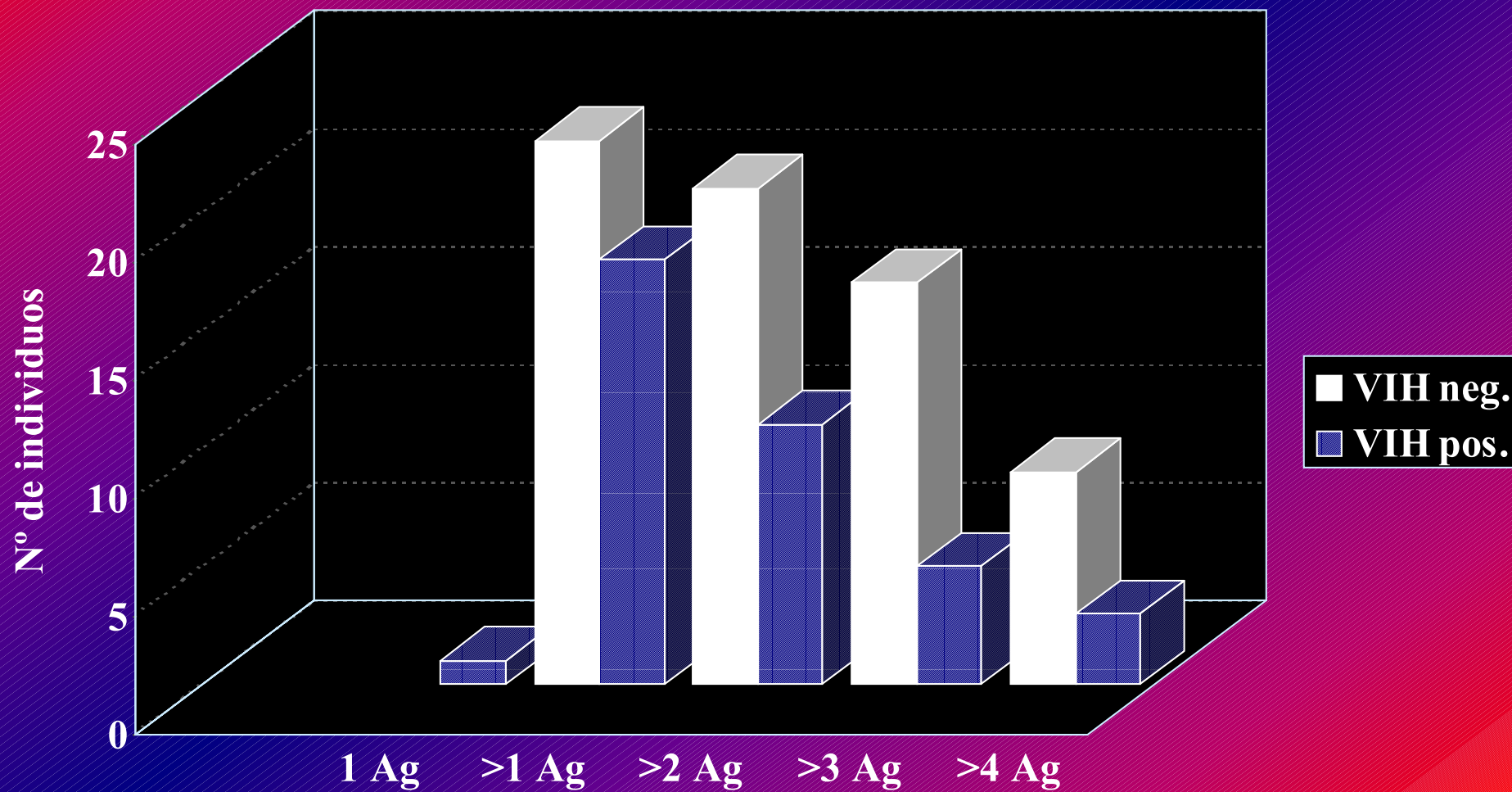


Antecedentes de vacunación

# PROPORCION DE RESPUESTA INDIVIDUALIZADA FRENTE A VACUNACION GRIPAL EN INDIVIDUOS VIH POSITIVOS Y NEGATIVOS



# DISTRIBUCION ACUMULADA DE LA RESPUESTA GLOBAL A LA VACUNACION GRIPAL EN INDIVIDUOS VIH Y NO VIH



# ADMINISTRACION DE LA VACUNA ANTIGRIPAL (I)

Adultos y niños mayores

ADULTOS

Intramuscular o subcutánea profunda/0,5 ml

NIÑOS 9-12 años

Intramuscular/0,5 ml

INMUNOSUPRIMIDOS

3-4 semanas tras finalizar quimioterapia  
Cuando linfos y granulocitos  $>1000 \text{ mm}^3$

*MOMENTO*

*Septiembre-Octubre en el hemisferio Norte*



# ADMINISTRACION DE LA VACUNA ANTIGRIPAL (II)

## Niños pequeños y lactantes

NIÑOS 3-8 años

Intramuscular/0,5ml

Primovacunación dos dosis separadas por >4 semanas

Vacuna con virus fraccionados

NIÑOS 6m <3 años

Intramuscular/0,25 ml

Primovacunación dos dosis separadas por >4 semanas

Vacuna con virus fraccionados

# ESTRATEGIAS GENERALES DE VACUNACION ANTIGRIPAL

- BROTOS ANUALES

- Vacunación anual estacional
  - Grupos diana de población
  - Vacuna trivalente

- PANDEMIA DE GRIPE

- Vacunación especial
  - Amplios grupos de población y prioridades
  - Vacuna monovalente

# INDICACION GENERAL DE LA VACUNACION ANTIGRIPAL

Cualquier persona que por enfermedad subyacente o edad esté sujeta a riesgo aumentado de complicaciones por gripe.

# INDICACIONES DE LA VACUNACION ANTIGRIPAL ACIP\*

- Adultos y niños con enfermedad crónica cardiovascular incluido asma
- Adultos y niños que hayan precisado seguimiento médico u hospitalización en el año precedente por:
  - enfermedades metabólicas crónicas
  - disfunción renal
  - hemoglobinopatías
  - Inmunosupresión
- Residentes en instituciones cerradas con enfermos crónicos
- Niños y jóvenes (<18 a.) con tratamiento prolongado de aspirina (riesgo de S. de Reye)

# INDICACIONES DE LA VACUNACION ANTIGRIPAL ACIP

- Personas mayores de 65 años
- Personas de 50 a 65 años
- Mujeres que vayan a estar en el 2º o 3º trimestre de la gestacion durante la estación gripal.

# GRIPPE DURANTE EL EMBARAZO

- Evidencia histórica de gravedad (1918-19 y 1957-58)
- En el embarazo se produce:
  - aumento de la frecuencia cardiaca
  - aumento del volumen sistólico
  - aumento del gasto de oxígeno
  - disminución de la capacidad pulmonar
  - cambio en la función inmune
- Incremento de complicaciones
- Riesgo de hospitalización asociado a gripe aumentado durante el 2º y 3º trimestre de gestación,(250 por 100000) comparable al de mujeres con factores de riesgo

# OTRAS INDICACIONES DE LA VACUNACION ANTIGRIPAL

- PERSONAL SANITARIO, UNIDADES CRÍTICAS
- PERSONAS CON INFECCION POR VIH
- CANDIDATOS A TRASPLANTE Y TRASPLANTADOS
- OTROS INMUNOCOMPROMETIDOS
- VIAJEROS FRECUENTES INTERNACIONALES
- DEPORTISTAS, PERSONAL DE INSTITUCIONES DEPORTIVAS

# GRIPE EN NIÑOS

- Morbilidad más elevada (hasta 40% en edad escolar)
- Complicaciones importantes:
  - Exceso de hospitalización asociada a gripe en < 5 años
  - Participación pulmonar en el 10-50%
  - Graves en e. cardiovasculares o fibrosis quística
- Eliminación de virus prolongada (hasta 10 días) con títulos más elevados que en adultos
- La gripe en niños y escolares precede a la gripe comunitaria



# EFICACIA DE LA VACUNACION ANTIGRI PAL

## FACTORES

- EDAD DEL INDIVIDUO (crítica >75años)
- ESTADO DE LA FUNCION INMUNE
- SIMILITUD ENTRE CEPAS VACUNALES Y CIRCULANTES
- Nãive o con infecciones gripales anteriores.
- Tipo y subtipo de v. gripal.
- Vacunaciones Repetidas  
Distancia Antigénica (paradoja de Hoskins 79 y Keitel 97)
- 50%-90% DE EFICACIA.

# DISEÑO ANUAL DE LA VACUNA GRIPAL

- PROGRAMA INTERNACIONAL DE VIGILANCIA DE LA GRIPE (OMS,1954)
- CENTROS DE REFERENCIA INTERNACIONALES Y CENTROS NACIONALES.  
aislamiento y caracterización de v.gripales
- UNIDAD DE ENFERMEDADES VIRICAS de Ginebra (OMS)
- PROPUESTA DE CEPAS VACUNALES (OMS) (Febrero)
- ELABORACION DE RECOMBINANTES PARA PRODUCCION DE VACUNAS

# TIPOS DE VACUNAS ANTIGRIPALES

## COMPOSICIÓN

- VIRUS INACTIVADOS:

1ª generación VIRUS COMPLETOS

2ª generación VIRUS FRACCIONADOS (HA,NA,NP y M)

3ª generación SUBUNIDADES ANTIGENICAS (HA y NA)

4ª generación con ADYUVANTES

5ª generación LIPOSOMALES Y VIROSOMALES

- VIRUS ATENUADOS:

Selección de mutantes termosensibles (Rusia)

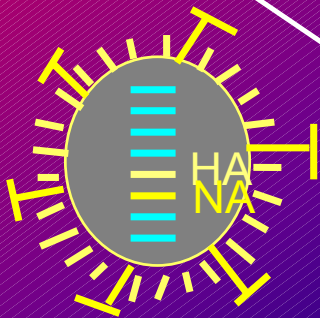
Cepas recombinantes adaptadas al frío (USA)

- MIXTAS

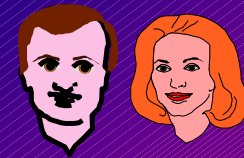
# VACUNAS GRIPALES INACTIVADAS

## Producción de cepas vacunales

Cepa de laboratorio  
de origen aviar



Cepa de gripe  
salvaje



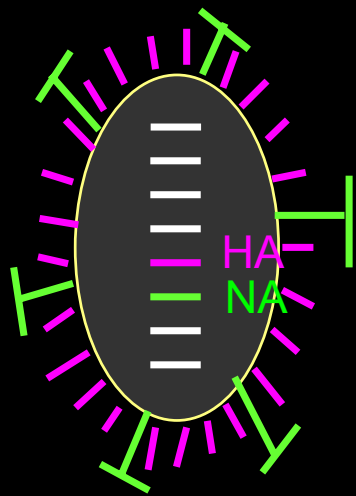
Inoculación en huevos  
embrionados de  
gallina

Selección de  
Virus recombinante  
vacunal

Genes de HA y NA "wild Type"  
Resto de genes de la cepa adaptada  
Eficiente multiplicación en huevos  
Eficiente expresión de antígenos H y N

# VACUNAS GRIPALES ATENUADAS

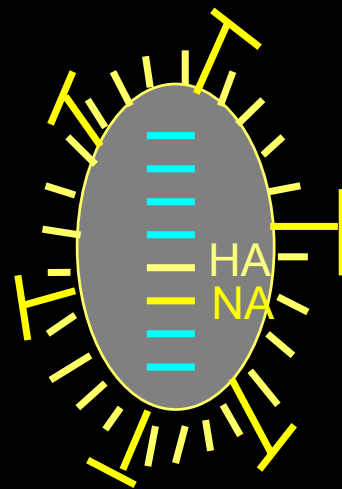
## Producción de cepas vacunales



V. Salvaje

- Ags. candidatos de la nueva vacuna gripal
- Alta virulencia
- Crecimiento a 33-38°C

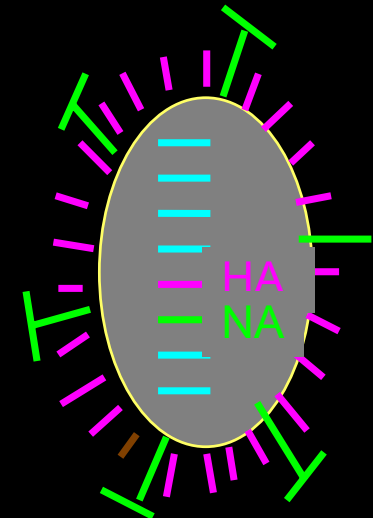
+



V. Adaptado  
al frío

- Crecimiento a 25-28°C
- No patogénica
- Adaptada al cultivo en el laboratorio

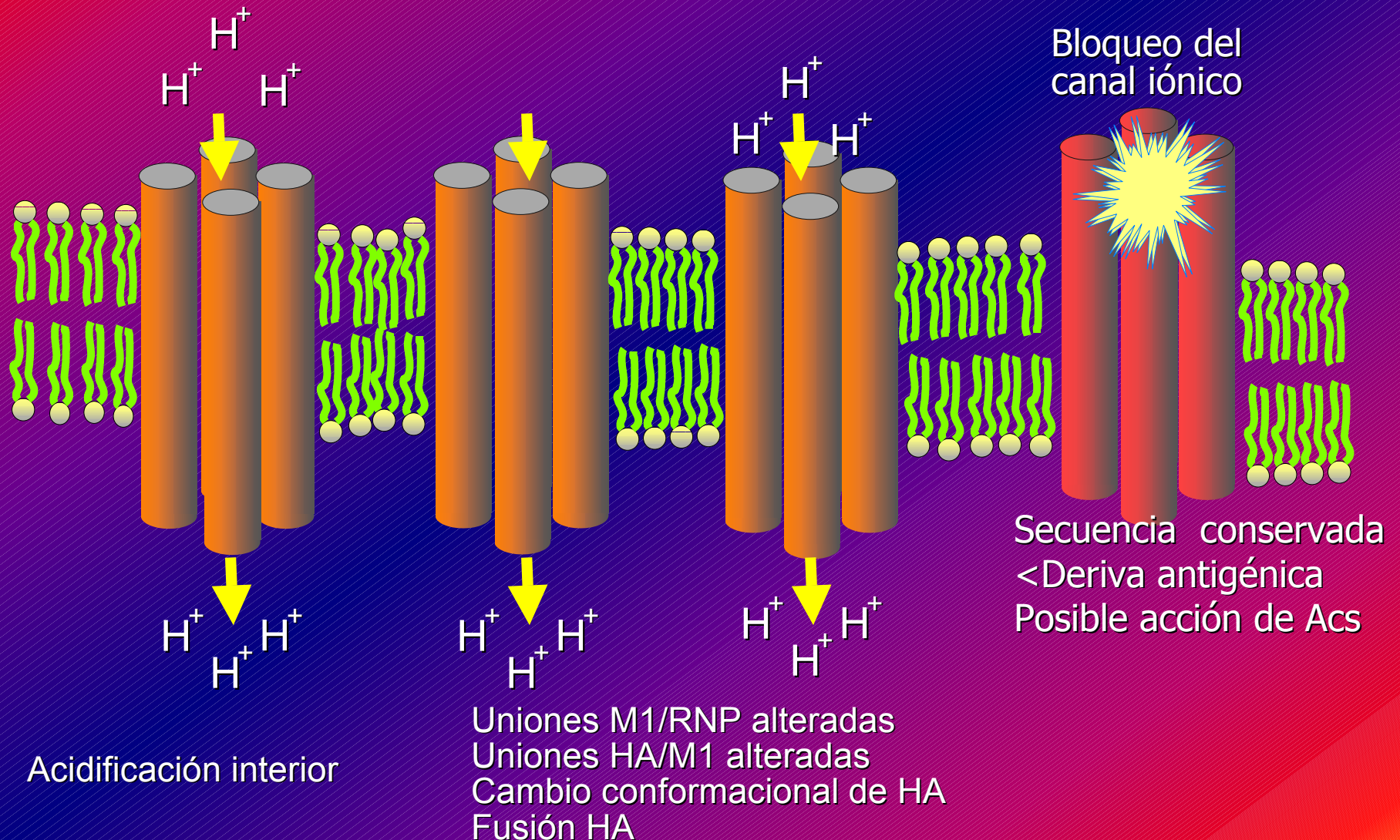
=



V. Recombinante  
atenuado

- Ags. candidatos de la nueva vacuna gripal
- Crecimiento a 25-28°C
- No patogénica

# CANAL IONICO DE LA M2 DEL VIRUS GRIPAL



# Algunas hipótesis sobre las pandemias de Gripe

## Lugar: Asia

- Clima
- Infecciones animales y humanas todo el año.
- Humedales: aves migratorias.
- Explotaciones ganaderas donde conviven cerdos, patos y aves.

# Algunas hipótesis sobre las pandemias de Gripe

## Momento de aparición:

- No necesariamente en invierno

1889 y 1918, en primavera.

1968 y 1977, en verano.

- A veces dos ondas epidémicas, siendo la segunda más grave.



# Algunas hipótesis sobre las pandemias de Gripe

## Subtipos:

- No aislados en humanos: (H4 a H15), H4, H7
- Con transmisión interespecies: H9, H8 y H6
- Con determinantes de virulencia: H5 y H7

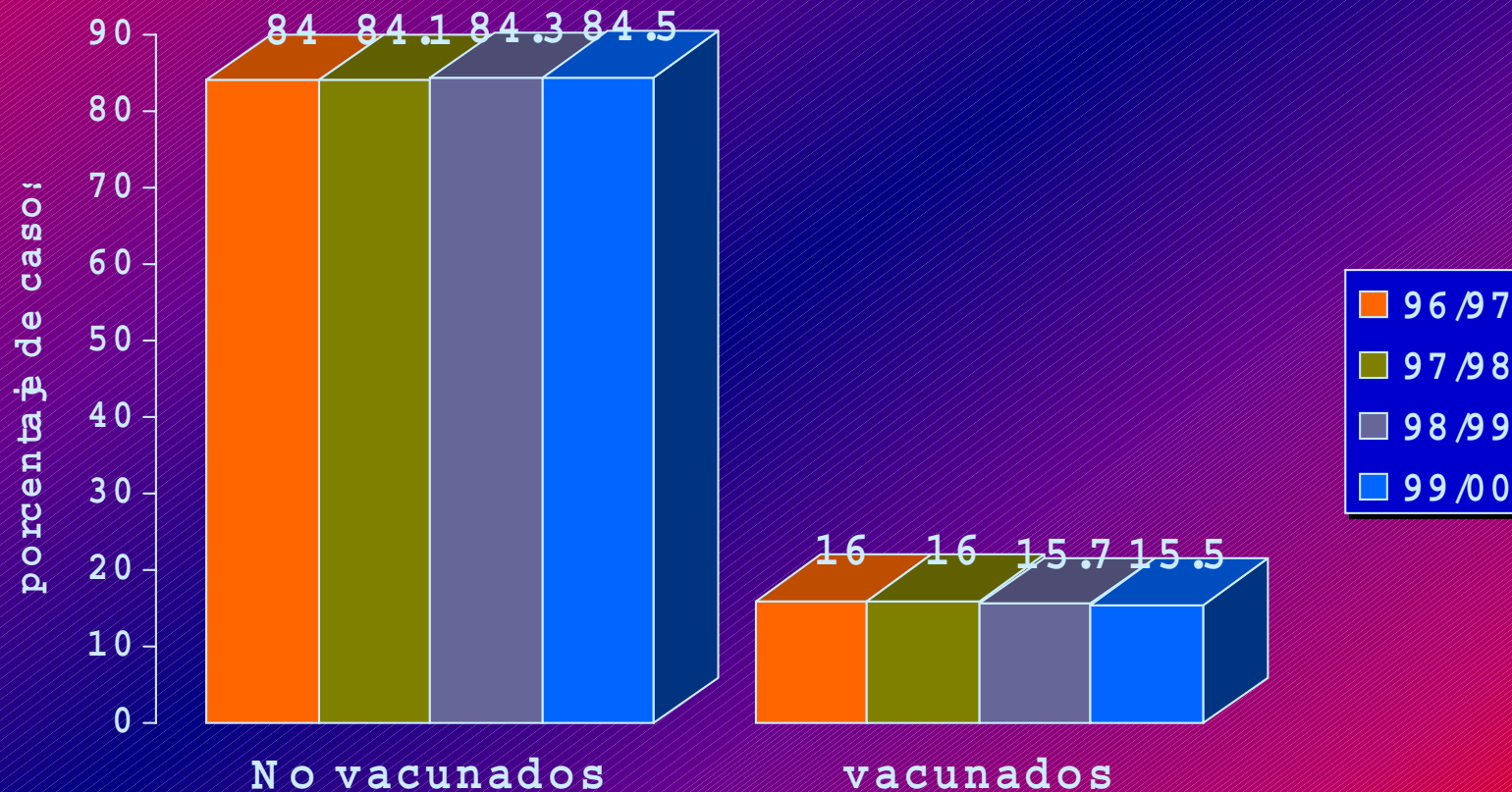
# Objetivos de los nuevos diseños de vacunas gripales

## Inmunitarios:

- Potenciar la intensidad de la respuesta inmunitaria.
- Ampliar el tipo de RI (celular+humoral)
- Prolongar la duración y efectividad de la vacuna.

Reducir la frecuencia de vacunación.

# Antecedentes de vacunación en casos declarados de gripe.



## Cobertura de vacuna antigripal. Comparación entre países.



**1997** Fuente: *Pharmacoconomics*, 1999 Sup 1, 47-54.

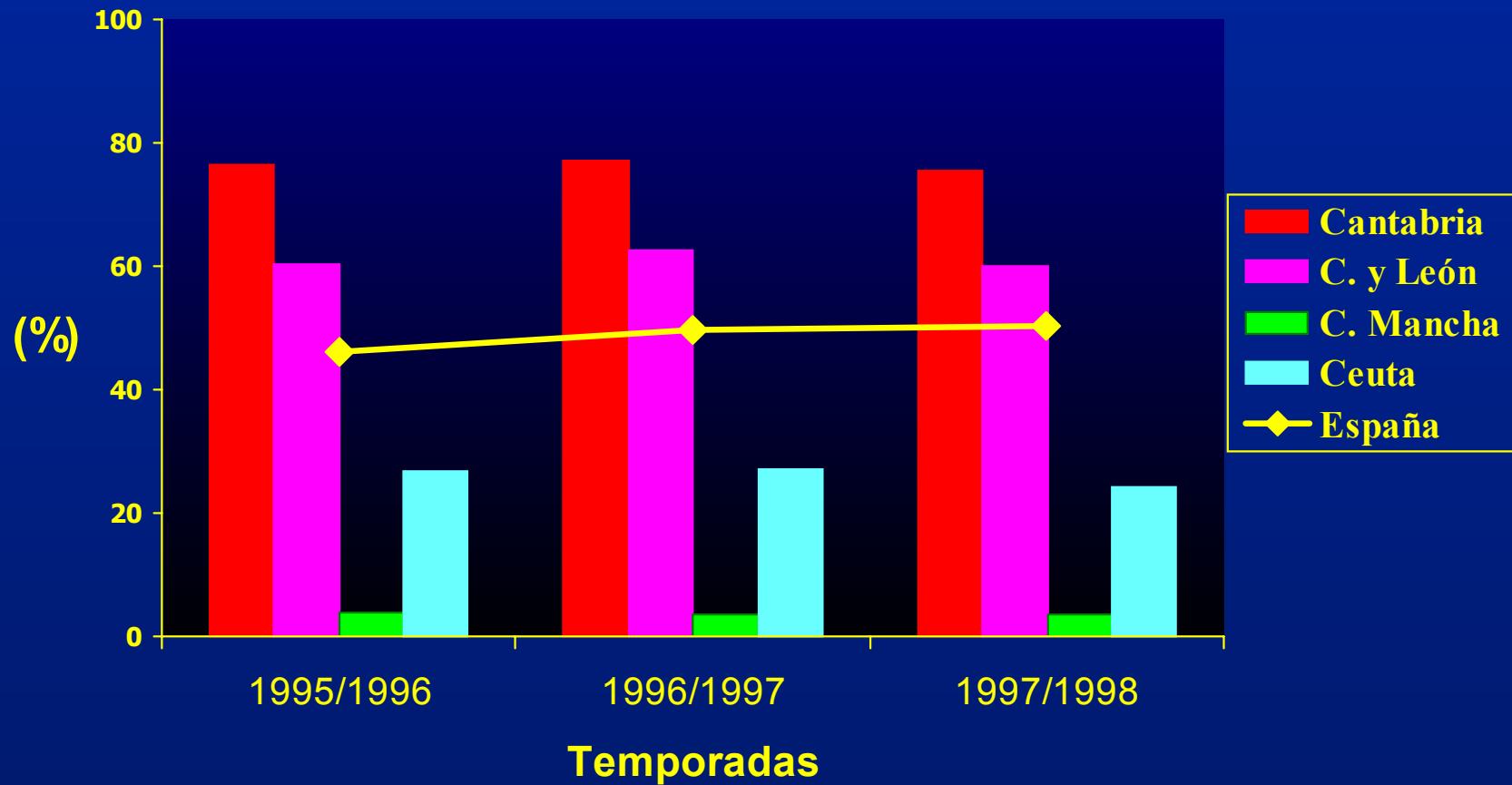
# Objetivos de los nuevos diseños de vacunas gripales

“Técnicos”  
(estratégicos):

- Simplificar su administración.
- Mejorar los métodos de producción.
- Acortar el plazo de disponibilidad.

Mayor capacidad de respuesta ante una pandemia

# Porcentajes de Cobertura de vacunación gripal en mayores de 65 años. España y algunas CC AA



# Aproximaciones en los nuevos diseños de vacunas Gripales

- ✓ Presentación de los ags gripales.
- ✓ Uso de inmunomoduladores.
- ✓ Formulación y Composición de las vacunas.

# Nuevos diseños de vacunas Gripales

## Aspectos inmunogénicos

- Presentación liposómica de ags gripales.
- Nuevos inmunomoduladores
- Combinaciones de ambos.
  - MF59
  - Quil A (*Quillaja Saponaria Molina*)
  - ISCOMs
  - Virosomas



# Nuevos diseños de vacunas Gripales "ISCOMS"

- Complejos inmunoestimulantes
  - colesterol, fosfolípidos y Quil A
  - facilitan el procesamiento citoplásmico del ag gripal.
  - Alta respuesta humoral y CTL
  - Hay un registro veterinario (Iscovac Flu vet<sup>®</sup>)

# Nuevos diseños de vacunas Gripales

## Adyuvante MF59

- Partículas de 150 nm
- Emulsión acuosa de aceite con esqualeno, polysorbato80 y trioleato de sorbitol.
- Mayor y prolongada respuesta en p. mayores
- >10000 pacientes ancianos en ensayos
- Persistencia de efecto inmunógeno en vacunaciones posteriores
- Flud<sup>®</sup> Chiron Vaccines, Siena, Italia y comercializada por Aventis, Pasteur MSD

# Nuevos diseños de vacunas Gripales

## Virosomas

Membranas lipídicas que incorporan la H y N de los virus gripales.

- Vesículas de 150 nm
- Bicapa de fosfatidil-colina y Fosfatidil-etanolamina
- Más inmunógenas, % de >1/40 acs IH
- Buena tolerancia
- Inflexal<sup>®</sup> Berna, Swiss Serum and Vaccine Institute
- Nasalflu<sup>®</sup> aplicación nasal, Suiza.

# Nuevos diseños de vacunas Gripales

## Aspectos virológicos

- Vacunas DNA.
- Trasfección de ribonucleoproteína.
- Vacunas con el gen PB2.
- Expresión de proteínas víricas.

Hemagglutinina  
Proteína M2

**Intento de vacunar sin cultivar virus gripales**

# Nuevas aproximaciones en la elaboración de vacunas Gripales

- Producción de vacuna en cultivo celular
  - MDCK y MDCK-SF1(sin suero)
  - Menor variabilidad
  - Mejor disponibilidad y Flexibilidad de producción
- Modificación genética de los virus
  - Tecnología genética reversa
  - Clonación de cDNA
  - Uso del complejo polimerasa PB1,PB2,PA y NP

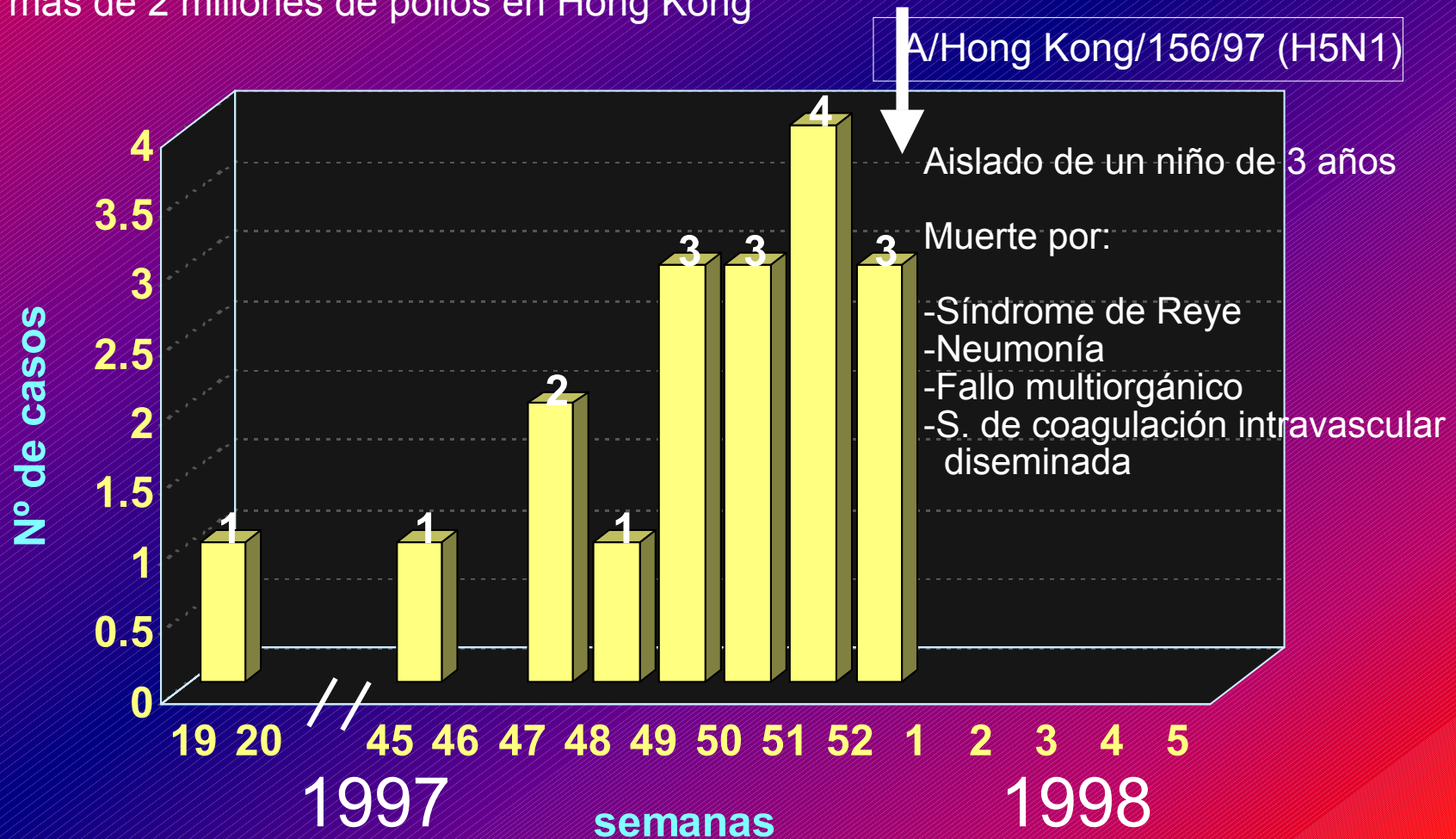
“Huyamos de los huevos lo antes posible”

# Gripe animal no pandémica en Humanos

Año	Origen del Virus Gripal	Lugar	Casos
1976	A/swine (H1N1)	New Jersey	1 caso mortal
1986	A/swine (H2N1) aviar	Holanda	1 neumonía grave
1988	A/swine (H1N1)	Wisconsin	1 caso mortal
1993	A/swine (H3N2) pájaros	Holanda	2 niños (casos leves)
1995	A/duck (H7N7)	Gran Bretaña	1 adulto conjuntivitis
1997	A/chicken (H5N1)	Hong Kong	18 casos, 6 mortales
1999	A/quail (H9N2)	Hong Kong	2 casos leves

# Brote de Gripe de origen aviar en Hong Kong

Entre el 29 y 30 de Diciembre de 1997 se sacrificaron más de 2 millones de pollos en Hong Kong



# Transmisión del virus gripal y vacunas atenuadas intranasales

?

- Posible transmisión
- Reversión de la virulencia
- Recombinación con cepas salvajes
- Susceptibilidad individual a la infección variable



Gripe:

- Nucleos goticulares
- Contacto próximo
- Alta infectiosidad
- 1-2 días antes y 5-7 días tras los síntomas



# Conclusiones:

- Se ha ampliado los grupos a vacunar de gripe.
- Las vacunas clásicas inactivadas pueden mejorar su eficacia con los adyuvantes y nuevas formas de presentación antigénica.
- Las vacunas atenuadas representan una alternativa real que puede modificar los programas de vacunación antigripal.
- Se precisa mejorar los sistemas de elaboración de vacuna ante una pandemia.
- Es necesario establecer cauces para asegurar la provisión y distribución de vacuna en dicho supuesto