

Hacia un Escenario sin Gripe: Vacuna Universal y Vacunación desde el Embarazo

Towards a Scene without Influenza: Universal Vaccine and Vaccination from Pregnancy

Inés Almendros López y Laura Costales Oyón

Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid

Resumen

La gripe es una enfermedad respiratoria aguda, causada por los virus influenza A y B, caracterizada por su alta contagiosidad y por su aparición en forma de epidemias anuales y pandemias. A pesar de existir tratamiento, la medida más importante para su control es la vacunación, especialmente en grupos considerados de “riesgo”. La gran variabilidad del virus hace que sea complicada la elaboración de vacunas eficaces, siendo una posible solución a este problema la elaboración de la llamada vacuna universal. Además de mejorar la vacuna, la ampliación de su aplicación a embarazadas y a los niños menores de 5 años redundará en una reducción de las infecciones en niños menores de 5 años, cuyo riesgo es similar al del grupo tradicionalmente considerado de riesgo, el de mayores de 65 años.

Abreviaturas: Anticuerpo: Ac; Antígeno: Ag; Hemaglutinina: HA; Neuraminidasa: NA

Palabras clave: gripe, vacuna

Abstract

Influenza is an infectious disease caused by influenza virus A and B, characterized by its high infectivity and because it is responsible of the apparition of influenza annual epidemics and pandemics. There are medical treatments, nevertheless the most important measure taken for the control of the virus is vaccination, especially in groups at-risk. The virus has a great variability which makes the production of the vaccines more difficult; a possible solution might be the production of a universal vaccine. Apart from improving the vaccine, the ampliation of the administration to pregnant women and children under 5 years old, would reduce the infections suffered by children under 5 years old, whose risk is similar to the group traditionally considered as a group at-risk, which is the one formed by elder people over 65 years old.

Keywords: Influenza, vaccine.

Introducción

La gripe cursa con un amplio abanico de presentaciones clínicas, generalmente caracterizadas por la aparición súbita de fiebre alta, dolores musculares, dolor de cabeza y de garganta, tos seca y mucosidad nasal; aunque con frecuencia, los pacientes con gripe tienen síntomas catarrales leves.

El virus de la gripe es el virus *Influenza* de la familia *Orthomyxoviridae*. Los virus de la familia son virus con RNA monocatenario segmentado, de polaridad negativa, con simetría helicoidal y con una membrana de naturaleza fosfolipídica (envoltura) derivada de la célula hospedadora, en la que se anclan espículas glucoproteicas con propiedades hemaglutinantes y actividad enzimática (hemaglutinina o HA, neuraminidasa o NA y proteína M2). Además, poseen una nucleocápside compuesta por el genoma viral, RNA y nucleoproteínas (Ausina Ruiz y Moreno Guillén, 2006).

Variación antigénica

Para evadir la respuesta del hospedador, estos virus muestran dos formas de variación antigénica, las mayores y las menores. Las variaciones menores o deriva antigénica son resultado de mutaciones puntuales que producen cambios en los aminoácidos que codifican los genes de la HA y de la NA. Las mutaciones en HA permiten seleccionar los virus que escapan de la inmunidad de grupo. El cambio gradual de antígenos superficiales hace surgir nuevas variantes. Las variaciones mayores condicionan la aparición de subtipos antigénicos de HA y NA que no han circulado antes entre los seres humanos; y son responsables del potencial pandémico de los virus A. El carácter fragmentado del RNA del virus A permite el intercambio aleatorio de los fragmentos, lo que condiciona una gran variación de subtipos antigénicos.

Los virus *influenza A* pueden presentar el salto antigénico, que ocasiona la aparición de un virus con un subtipo nuevo de HA, acompañado o no de un nuevo subtipo de NA (Ausina Ruiz y Moreno Guillén, 2006).

Epidemiología e historia

Existen dos grandes ecosistemas en la gripe A, uno constituido por los animales (aviar y mamíferos) y otro ecosistema humano.

Entre 1905 y 1914 pudo aparecer el ancestro común de los virus de la “gripe española” (H1N1), mientras que la pandemia ocurrió en 1918. Asimismo, la adquisición del gen de la H3 pudo producirse en 1965 y la pandemia en 1968. El subtipo nuevo tiende a imponerse y sustituir al subtipo precedente, así la aparición de la cepa A (H2N2), responsable de la “gripe asiática”, sustituyó a las variantes menores causantes de la “gripe española” (H1N1), y fueron luego susti-

tuidas por la gripe de Hong Kong (H3N2). La única excepción fue la reaparición en 1977 del subtipo H1N1, similar a los de 1950, y cuyas variantes menores circulan actualmente junto con las variantes menores A (H3N2). Hoy en día las epidemias están ocasionadas por subtipos A (H1N1, H3N2) y virus B (con menor frecuencia), solos o en combinación. Los virus de la influenza B que circulan actualmente pertenecen a una de las dos líneas: B/Yamagata y B/Victoria (Ortiz de Lejarazu y Tamames, 2015).

Vacunación

Si se da una buena coincidencia antigénica entre las cepas de la vacuna y las circulantes, las vacunas inactivadas muestran una eficacia confirmada por laboratorio del 70-90% en aduktos sanos. Entre ancianos que no viven en residencias, la vacunación reduce el porcentaje de hospitalización hasta un 50%, el riesgo de neumonía sobre un 60% y el riesgo de muerte sobre un 68%. (Ortiz de Lejarazu y Tamames, 2015)

Las vacunas para la gripe se clasifican en dos grandes grupos: vacunas de virus inactivados (VVI) y de virus vivos atenuados (VVA).

Las **vacunas adyuvadas** surgen para incrementar la respuesta inmune tras la vacunación de la gripe (respuesta inmune de larga duración de las células de memoria, niveles elevados de anticuerpos (Ac) protectores y un mayor grado de inmunización cruzada). A los antígenos (Ag) gripales de la formulación vacunal se incorpora una sustancia que incrementa la respuesta inmunitaria, siendo el MF59 adyuvante más experimentado y seguro, que induce la secreción de citoquinas, aumentando el reclutamiento de células inmunitarias, y permitiendo una mayor captación del Ag por los monocitos y su diferenciación hacia células dendríticas.

Las **vacunas virosomales** utilizan compuestos fosfolipídicos (fosfatidilcolina y fosfatidiletanolamina) para formar vesículas bilaminares en las que se disponen la HA y la NA del virus vacunal, obteniendo vacunas que imitan la estructura y disposición de los virus sin el componente reactógeno de las proteínas internas del virus, pero simulando viriones que modifican la vía de procesamiento de la Ag, lo que se traduce en una inmunogenicidad reforzada.

La **vacuna intradérmica** es un sistema de microinyección que administra VVI en la dermis mediante una microaguja. Esta vía permite que el Ag del virus entre en contacto directo con las células dendríticas de la piel y las de Langerhans, lo que supone una inmunogenicidad reforzada, ya que son las responsables del procesamiento y presentación del Ag al sistema inmune.

Desde 2004 se hizo evidente la dificultad para predecir la predominancia de linajes del virus B. La diferencia antigénica es tal, que la inmunización frente a uno no produce suficiente respuesta cruzada frente al otro y su deriva anti-

génica es distinta. A veces la cepa estacional B dominante no coincide con la incluida en la vacuna; es la discordancia o mismatch antigénico, principal responsable de la disminución de la eficacia de la vacuna. **La vacuna tetravalente** incluye una cepa de cada linaje del virus B, incrementando la protección y seguridad.

La elaboración de las **vacunas atenuadas** tiene en cuenta que los virus sean capaces de multiplicarse a 25°C (temperatura restrictiva para el crecimiento de virus salvajes), que tengan capacidad restringida de crecer a 38-39°C y que tengan la replicación restringida en el tracto respiratorio inferior (atenuación). Los virus así obtenidos, administrados por instilación nasal, se multiplican en el tracto respiratorio superior, induciendo una respuesta inmunitaria secretora que no difunde al resto del organismo. Estas vacunas inducen una respuesta inmunitaria próxima al modelo de infección natural, la administración intranasal no es agresiva y disminuyen la diseminación del virus ya que impiden su multiplicación (Ortiz de Lejarazu y Tamames, 2015).

Nuevas perspectivas: la vacuna universal

Los objetivos de la vacuna universal de la gripe son mejorar la eficacia y la efectividad en todos los grupos poblacionales, potenciando el nivel de Ac IH y la respuesta celular y alargando la protección, impedir la infección por el virus, simplificar su administración, facilitar su producción y aumentar la capacidad de respuesta pandémica.

Las soluciones pueden ser combinaciones de Ag conservados y adyuvantes, Ag conservados y vehiculización, Ag conservados en VPLs + virus completo, Ag en vectores biológicos + vía de administración nasal, intradérmica, parches y virus quimera de la gripe atenuados (modificación de las proteínas internas). (Ortiz de Lejarazu Leonardo, 2005).

Nuevas recomendaciones de vacunación. Vacuna a tus hijos de gripe y todos ganaremos

Según la OMS, el grupo de mayor prioridad son las mujeres embarazadas, el personal sanitario, niños menores de 5 años, mayores de 65 años y personas con otras patologías. España posee una de las coberturas de vacunación más elevada de Europa en personas de más de 65 años, pero no se

cumple el objetivo cobertura de la OMS ($\geq 75\%$). Curiosamente, en España los grupos de riesgo recomendados siguen sin incluir a los niños menores de 5 años, los cuales tienen el mismo riesgo que el grupo de mayores de 65 años (Dirección de Sanidad de Salud Pública de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid, 2016).

Los niños son más susceptibles a la infección gripal y juegan un papel decisivo en su difusión, ya que eliminan más cantidad de virus y durante más tiempo que los adultos. La vacunación gripal de los niños constituye una necesidad médica no cubierta adecuadamente. En las sucesivas epidemias estacionales, la población infantil es la más afectada y su inmunización ha demostrado tener un efecto protector sobre otros grupos más vulnerables (ancianos y crónicos). La vacunación en embarazadas es importante para el deseado efecto protector sobre el recién nacido, lo cual resulta interesante, ya que hasta los 6 meses de edad no se administra ninguna vacuna frente a la gripe (Ortiz de Lejarazu Leonardo y Tamames Gómez, 2014).

Referencias

- Ausina Ruiz, V., & Moreno Guillén, S. (2006). *Tratado SEIMC de enfermedades infecciosas y microbiología clínica* (2ª Ed.) Madrid, España: Editorial Médica Panamericana.
- Dirección de Sanidad de Salud Pública de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid (2016). *Que la gripe no cambie tus planes. Campaña de vacunación frente a la gripe estacional* (BVCM017922). Recuperado de la página web de la Biblioteca Virtual de la Comunidad de Madrid: <http://www.madrid.org/bvirtual/BVCM017922.pdf>
- Ortiz de Lejarazu Leonardo, R., & Tamames Gómez, S. (2014). La gripe y las vacunas frente a la gripe. Presente y futuro. *Pediatría de Atención Primaria*, 16, 253-258. <http://doi.org/10.4321/S1139-76322014000400013>
- Ortiz de Lejarazu Leonardo, R. (Octubre de 2005). Los nuevos escenarios de la gripe. *Conferencia presentada en las VI Jornadas sobre Vacunas en Atención Primaria*. Valencia, España.
- Ortiz de Lejarazu, R., & Tamames, S. (2015). Vacunación antigripal. Efectividad de las vacunas actuales y retos del futuro. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 33(7), 480-490. <http://doi.org/10.1016/j.eimc.2015.06.011>