

AVANCES EN LA VACUNACIÓN FRENTE A INFLUENZA

Nuevas vacunas frente a gripe

Ignacio Salamanca de la Cueva

Coordinador médico Unidad de Estudios e Investigación. IHP



Nuevas vacunas frente a gripe

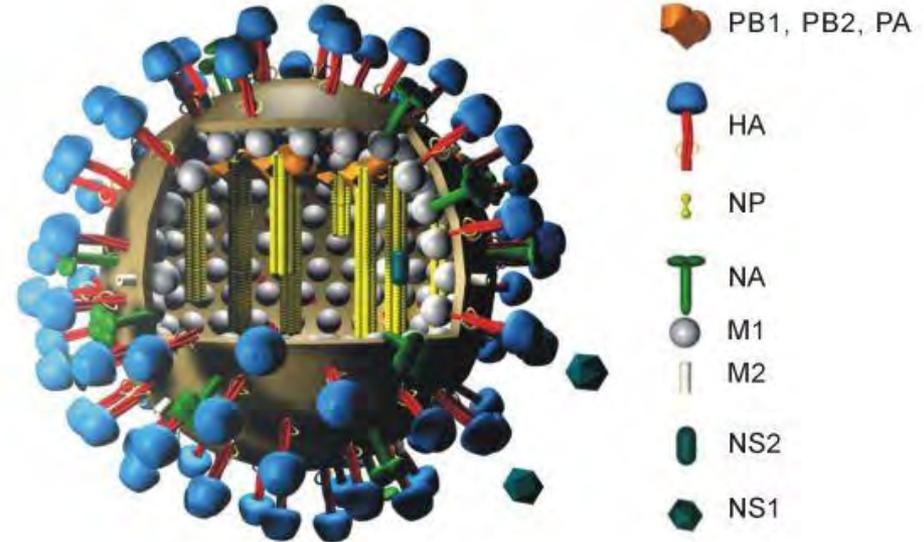
Contenido

- Virus de la gripe
- ¿Cómo se decide una vacuna de la gripe estacional?
- Vacunas antrigripales 2012-2013
- Novedad: Vacuna Intranasal virus Vivos Atenuados
- Vacunas antigripales en investigación
- “Futuro contra la gripe”



¿QUE ES LA GRIPE?

La ***gripe***, ***gripa*** o ***influenza*** es una enfermedad infecciosa de aves y mamíferos causada por un tipo de virus de RNA de la familia de los Orthomyxoviridae



Gripe y *gripa* proceden del vocablo francés *grippe* que, a su vez, procede del suizo-alemán *grüpi* que significa acurrucarse

Influenza procede del italiano

ESTRUCTURA VÍRICA

- ❑ Forma esférica
- ❑ 7-8 fragmentos de ARN
- ❑ Codifican 11 proteínas. Las más importantes, objetivo de los fármacos antivirales:
 - Hemaglutinina (HA):

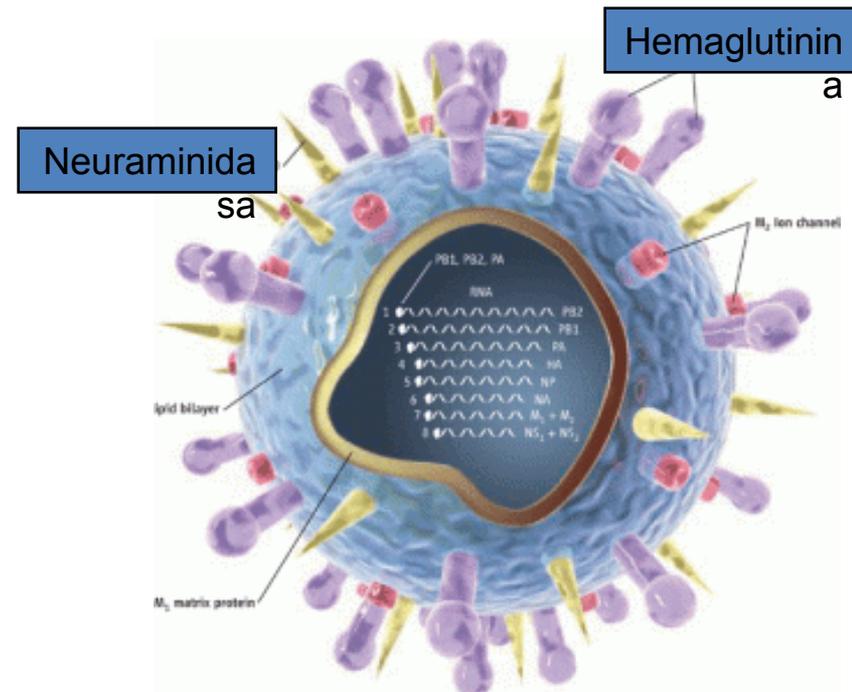
Fijación del virus a la célula diana (célula epitelial de la mucosa respiratoria) y entrada del material genético

Nomenclatura H (9)

- Neuraminidasa (NA):

Liberación de los viriones desde la célula infectada al exterior

Nomenclatura N (16)



TIPOS DE VIRUS DE LA GRIPE

- ❑ El virus de la gripe es un virus RNA de la familia de los Orthomyxoviridae, que comprende cinco géneros:
 - ❑ **Virus Influenza A:**
 - ❑ Huésped: aves acuáticas salvajes
 - ❑ Transmisión a otras aves (epidemias en aves de consumo humano) o al hombre (pandemias).
 - ❑ Género más patógeno
 - ❑ Alto grado de variabilidad antigénica (mutaciones)
 - ❑ **Virus Influenza B:**
 - ❑ Huésped: humanos
 - ❑ Poca variabilidad antigénica
 - ❑ **Virus Influenza C:**
 - ❑ Muy poco frecuente
 - ❑ Cuadros banales en niños
 - ❑ **Isavirus**
 - ❑ **Thogotovirus**

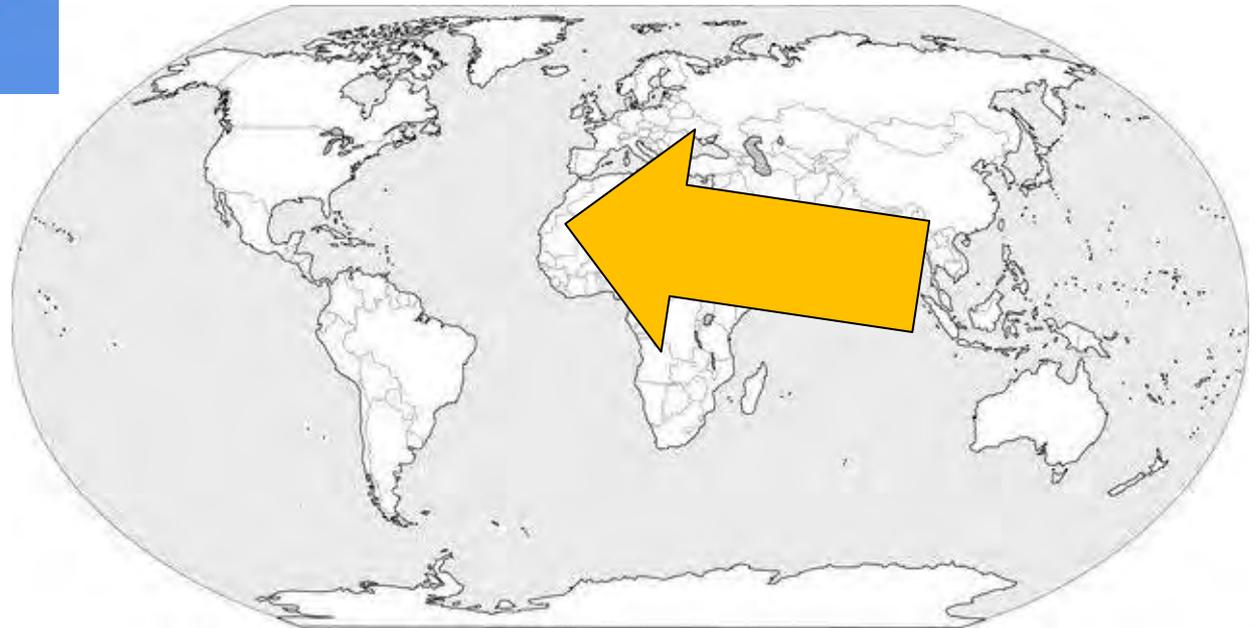
GRIPPE A. Cambios antigénicos

- ❑ Cambios “**menores**” de virus Influenza A y B (raramente el C) → gripe estacional casi todos los años con extensión variable y generalmente menos grave
- ❑ Cambios “**mayores**” de virus Influenza A → Gripe con brotes más graves y extensos → Epidemias globales o pandemias aprox. cada 10-15 años

Nombre de la pandemia	Fecha	Muertes	Subtipo
Gripe rusa	1889-1890	1 millón	H2N2
Gripe española	1918-1920	40-100 millones	H1N1
Gripe asiática	1957-1958	1-1,5 millones	H2N2
Gripe de Hong Kong	1968-1969	0,75-1 millón	H3N2
SARS	2003-2004	774	
Gripe aviar (amenaza)	2003-2009	265	H5N1
Gripe A	2009-2010	18.449	H1N1

¿Cómo se hace una vacuna de gripe?

- Se basa en una predicción



Recomendaciones OMS



World Health
Organization

**Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the
2012-2013 northern hemisphere influenza season**

February 2012

Influenza activity, September 2011 – January 2012

Recomendaciones de la OMS para la composición de la vacuna antigripal en la temporada 2012-2013 en el hemisferio norte.

Vacuna trivalente estacional:

 Cepa análoga a A/California/7/2009 (H1N1)pdm09

 Cepa análoga a A/Victoria/361/2011 (H3N2)

 Cepa análoga a B/Wisconsin/1/2010

Vacuna tetravalente estacional:

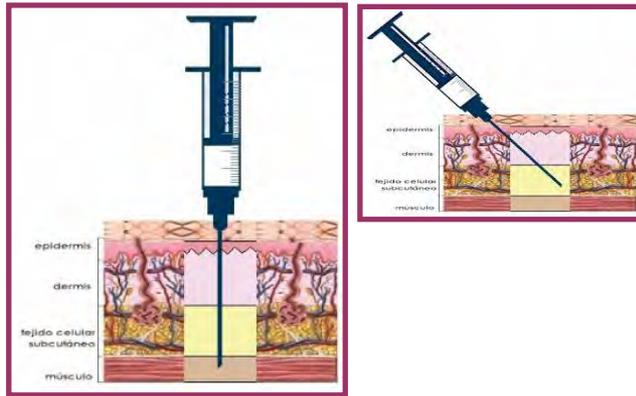
 Cepa análoga B/Brisbane/60/2008

Vacunas antigripales 2012-13

Composición	Medicamento	Laboratorio	Antibiótico	Tiomersal	Adyuvada	Via admt	Edad
Virus Fraccionados e inactivados	Antigripal Pasteur	Sanofi Pasteur MSD	Neomicina	No	No	im	≥6 m
	Fluarix	GSK	Gentamicina	No	No	im	≥6 m
	Gripavac	Sanofi Pasteur MSD	Neomicina	No	No	im	≥6 m
	Mutagrip	Sanofi Pasteur MSD	Neomicina	No	No	im	≥6 m
	Intanza 9 y 15	Sanofi Pasteur MSD	Neomicina	No	No	intradérmica	18-59 a >60 a
Antígenos de superficie	Influvac	Abbott Laboratories	Gentamicina	No	No	im	≥6 m
Antígenos de superficie (subunidades)	Chiroflu	Novartis Vaccines and Diagnostics.sl	Kanamicina Neomicina	No	No	im	≥6 m
Antígenos de superficie (subunidades adyuvadas)	Chiromas	Novartis Vaccines and Diagnostics.sl	Kanamicina Neomicina	No	Sí	im	≥65 a
Virus atenuados	Fluenz	MedImmune inc.	Gentamicina	No	No	Intranasal	24 m -18 a

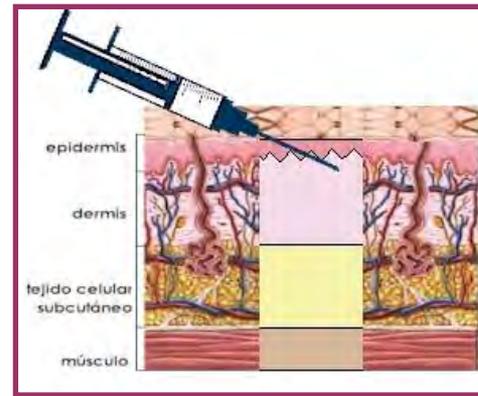
Vacunas antigripales 2012-13

INTRAMUSCULAR/ subcutánea



Mutagrip (SPMSD)
Vacuna antigripal Pasteur
Gripavax (SPMSD)
Fluarix (GSK)
Influvac (Abbott)
Chiroflu (Novartis)
Chiromas (Novartis)

INTRADÉRMICA



Intanza 9 y 15 (SPMSD)

INTRANASAL



Fluenz
(Astra Zeneca)

Clasificación vacunas

☐ Vacunas inactivadas

▪ Vacunas virus fraccionados

Ag superficie, HAG y NA, más prot, lípidos y ARN
Buena tolerabilidad

▪ Vacunas de subunidades

Ag superficie purificados, HAG y NA, exclusivamente
Menor reactogenicidad

▪ Vacunas de subunidades adyuvadas

Adyuvante (MF59)
Potencian inmunogenicidad en personas mayores
Futuro en niños

▪ Vacunas de subunidades virosómicas

Partículas similares a la cápsula viral (virosomas), incluyen HAG y NA,
más adyuvante

☐ Vacunas virus vivos atenuados

Mutagrip (SPMSD)

Antigripal Pasteur
(SPMSD)

Gripavax (SPMSD)

Fluarix (GSK)

Intanza 9 y 15 (SPMSD)

Influvac (Abbott)

Chiroflu (Novartis)

Chiromas (Novartis)

Fluenz

(Astra Zeneca)

Vacunas vivas atenuadas e inactivadas

Vacunas vivas atenuadas

- ❑ Virus de virulencia atenuada
- ❑ Replicación en el huésped
- ❑ Inmunogenicidad sin patogenicidad
- ❑ Ventajas:
 - Inducen respuesta celular y humoral
 - Protección de mayor duración
 - 1 dosis en primovacunación
 - No dosis de recuerdo
- ❑ Inconvenientes:
 - Inestabilidad
 - Mayor reactogenicidad
 - Posibilidad de transmisión de enfermedad desde la persona vacunada
 - Dificultad de fabricación

Vacunas inactivadas

- ❑ Virus sin virulencia
- ❑ No replicación en el huésped
- ❑ Inmunogenicidad sin patogenicidad
- ❑ Ventajas:
 - Menor reactogenicidad
 - No transmisión a otro sujeto no vacunado
 - Fabricación más sencilla
- ❑ Inconvenientes:
 - Escaso estímulo de inmunidad celular
 - Necesidad de varias dosis en primovacunación y de dosis de recuerdo

Vacuna intranasal virus vivos atenuados (LAIV)

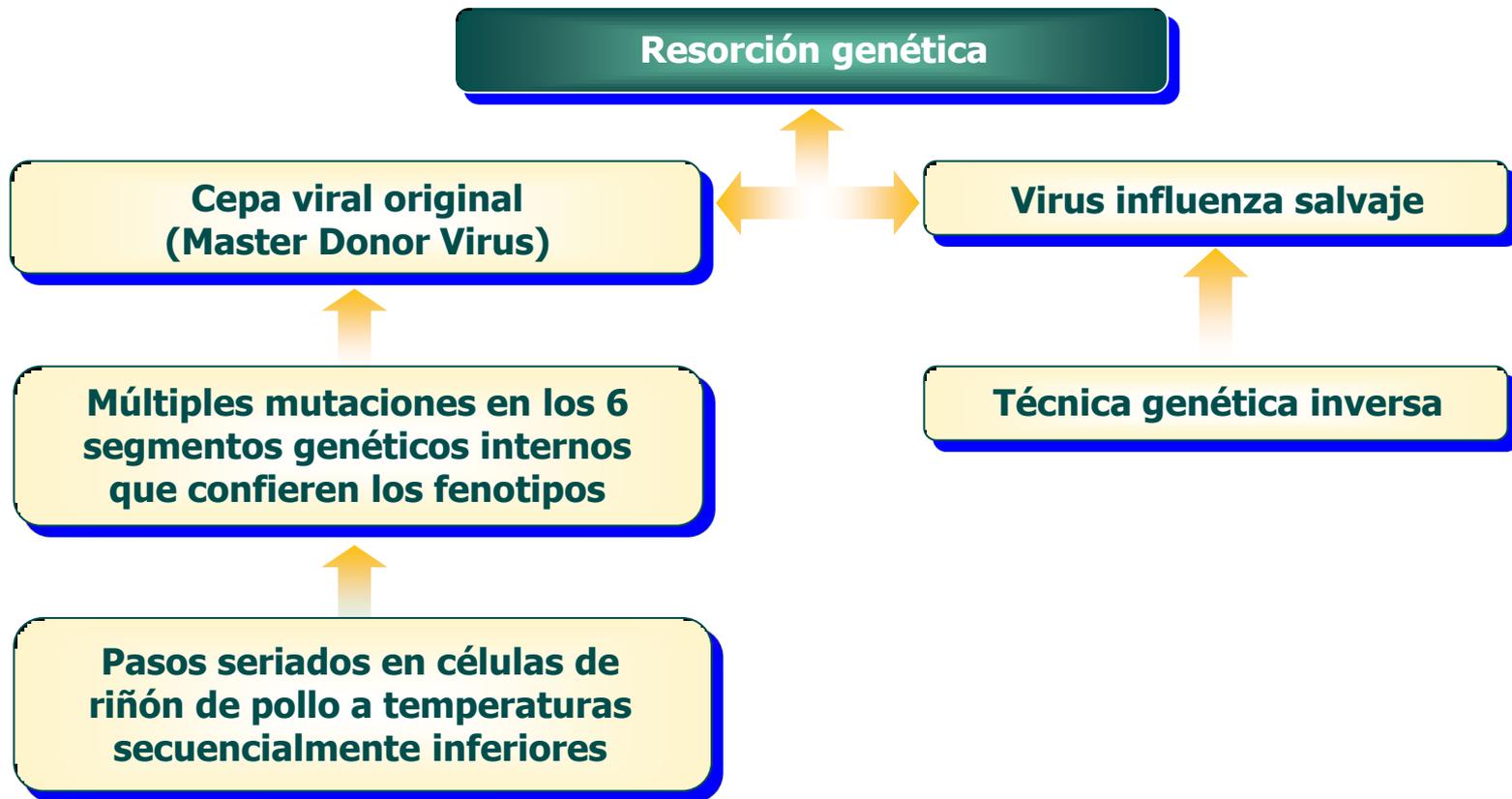


- Aprobación de la FDA. 2003
- Aprobación de la EMA. 17 de marzo de 2011
- Autorización España. 3 de Mayo de 2011
- Indicación:

Profilaxis de la gripe en individuos **mayores de 24 meses y menores de 18 años**

¿Cómo se hace la vacuna intranasal?

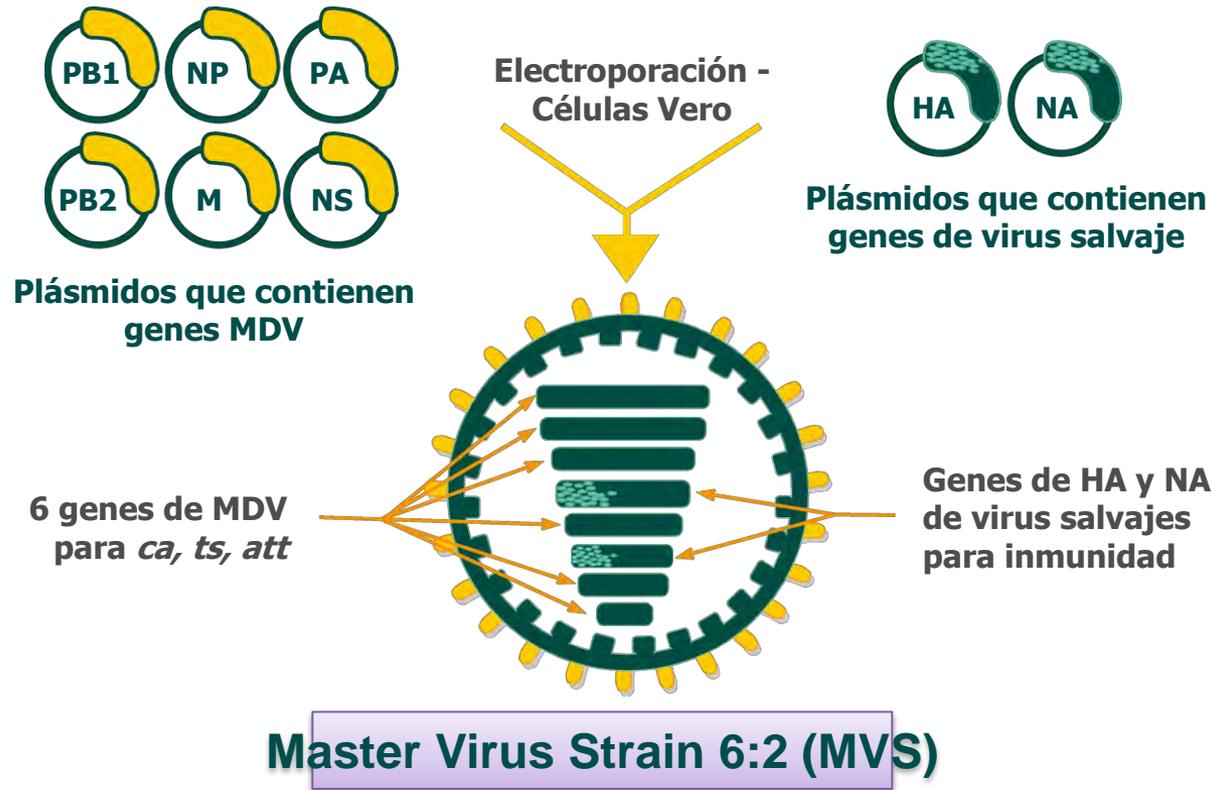
- Formulación trivalente de virus influenza vivos conteniendo proteínas inmunogénicas de la cubierta viral (hemaglutinina y neuraminidasa) de cepas representativas de virus influenza salvaje



Chen Z, et al. Virology 2006;345:416-423. Jin H, et al. Virology 2003;306:18-24. Jin H, et al. J Virol 2004;78:995-998.

Resorción genética

Proceso genético de rescate de plásmidos



Mediante este proceso, las cepas atenuadas de LAIV mantienen las características de replicación y las propiedades fenotípicas de la cepa viral original (MDV), a la vez que expresan los antígenos principales que estimulan la inmunidad

Master Virus Strain (MVS)

Inoculación

Huevos de pollos fértiles libres de patógenos

Incubación

Replicación del virus de la vacuna

Siembra
Estabilización

Líquido alantoideo

Ultracentrifugación

VACUNA

Chen Z, et al. *Virology* 2006;345:416-423. Jin H, et al. *Virology* 2003;306:18-24. Jin H, et al. *J Virol* 2004;78:995-998.

Vacuna intranasal virus vivos atenuados

- **Composición.** Trivalente (H3N2, H1N1, B).
- **Virus vivos atenuados:**
 - Adaptados al frío
 - Sensibles a la temperatura
- **Múltiples antígenos del virus influenza en su conformación natural:**
 - Respuesta inmunológica sistémica y de mucosas
 - Simula la respuesta natural a la infección
- **Administración.** Spray intranasal
- **Almacenamiento.** 2 - 8° C (nevera)
- **Sin conservantes. Sin aditivos**

Adaptada al frío

Se replica en la nasofaringe para comenzar la respuesta inmunológica a través de la IgA de la mucosa, los anticuerpos séricos

IgG y las células T

Sensible a la temperatura

No puede replicarse eficazmente en los pulmones

Atenuada

Virulencia reducida

Chen Z, et al. *Virology* 2006;345:416-423. Jin H, et al. *Virology* 2003;306:18-24. Jin H, et al. *J Virol* 2004;78:995-998. Ficha Técnica Fluenz. Fiore AE, Shay DK, Haber P, et al. *Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2008. MMWR Recomm Rep. 2008;57(RR-7):1-60. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommended Immunization Schedule. 2008.*

Seguridad en niños

>50 millones de dosis de LAIV en Estados Unidos desde 2003¹

Elevada evidencia científica

Con más de:

- 70 estudios clínicos en el mundo
- 141.000 participantes
- 40.000 niños y adolescentes

Buena tolerancia. Perfil de seguridad comparable al de vacuna tradicional inyectada (TIV) y placebo

Resumen de los eventos adversos observados en un periodo de 10 días después de la dosis 1 (niños de 2 a 6 años de edad)¹

	% de eventos adversos			
	FLUENZ (n=876-1759)	Placebo (n=424-1034)	FLUENZ (n=2170)	TIV (n=2165)
Moqueo / congestión nasal (%)	58,1	49,6	68,3	55,1
Tos	29,7	34,1	44,2	44,1
Irritabilidad	20,9	18,5	25,5	22,9
Disminución del apetito	21,5	17,4	29,5	26,8
Antipiréticos	19,2	16,7	20,5	18,5
Fiebre >100°F/37.8°C	16,1	11,2	23,5	21,4
Vómitos	9,2	11,0	11,5	12,0
Letargia / actividad disminuida	14,5	10,5	21,4	19,1
Garganta seca	10,6	8,7	11,3	12,0
Dolor de cabeza	9,3	7,1	14,2	12,8

Belshe R, et al. *Vaccine* 2008; 26S: D10-D16.

IX Jornadas de Actualización en Vacunas. Almería



Improbable transmisión del virus vacunal de vacunados a no vacunados

- ❑ El pico medio de secreciones nasales del virus vacunal está por debajo de los niveles requeridos para causar la infección.
- ❑ Los niños albergan el virus vacunal durante más tiempo y a títulos más altos que otros grupos de edad.¹
- ❑ Los adultos no suelen transmitir a otros adultos y los niños no suelen transmitir a los adultos.^{1,2}

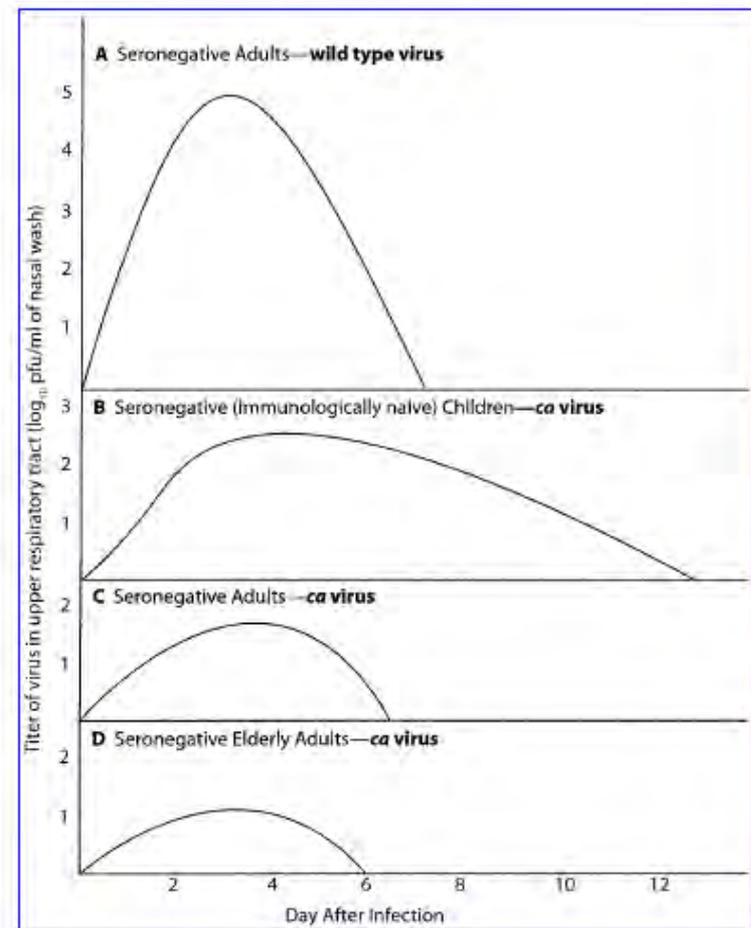


FIG. 4. (A) Level of replication of wild-type influenza A virus in the upper respiratory tract of adults is indicated. The level of replication of the *ca* influenza virus in seronegative infants and children not previously infected with an influenza A virus is indicated (B), that in seronegative but previously infected adults (C), and that in elderly adults (D).

1. Murphy B & Coelingh K. *Viral Immunol* 2002; 15: 295-323.

2. Murphy BR. *Infect Dis Clin Pract* 1993; 2:174-181.

Improbable transmisión del virus vacunal de vacunados a no vacunados

- La probabilidad de transmisión del virus de niños vacunados a no vacunados es muy baja:
 - Un estudio randomizado, doble ciego en 197 niños sanos (de 9 a 36 meses) en contacto cercano, demostró una tasa de transmisión del virus de la gripe del 0,58%¹
 - Sólo un caso reportado¹
 - El virus transmitido no revertió al tipo salvaje¹
 - El niño experimentó tos moderada y moqueo, pero no mostró otros eventos reactogénicos o de seguridad¹

No reversión del virus vacunal al tipo salvaje

- ❑ Para que ocurra la reversión, los 4 segmentos génicos que confieren atenuación necesitarían mutar al tipo salvaje.¹
 - La probabilidad de que esto ocurra es remota.¹
- ❑ En un estudio los 18 virus aislados de las secreciones nasales de 17 participantes después de la vacunación intranasal fueron idénticos al virus vacunal.²
 - En 11.800 nucleótidos, sólo se encontraron 3 cambios.
- ❑ Hasta la fecha, a pesar de un control exhaustivo, la reversión a virus salvaje nunca ha sido demostrada.³

1. Snyder M, et al. *J Virol* 1988; 62: 488–495.

2. Cha T, et al. *J Clin Microbiol* 2000; 32: 839–845.

3. Tosh P, et al. *Mayo Clin Proc* 2008; 83(1): 77-84.

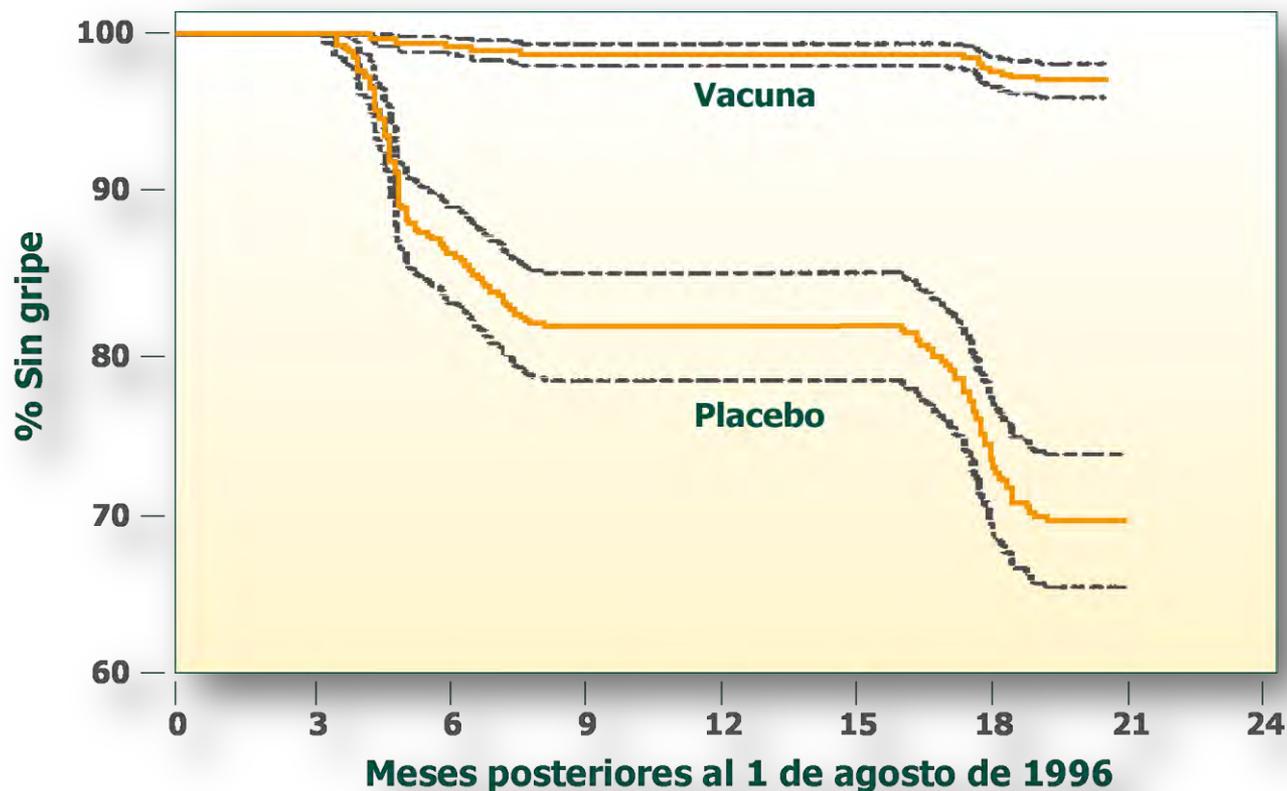
Eficacia pediátrica

Eficacia durante dos años de la vacuna viva atenuada intranasal contra la gripe, expresada según una representación de Kaplan Meier (líneas continuas) de la probabilidad de mantener un cultivo negativo del virus influenza.

En el año 1 se produjo una epidemia de gripe A (meses 3-4) y de gripe B (meses 4-6).

En el año 2, la mayoría de los casos de gripe estuvieron producidos por el virus influenza A/Sydney (meses 16-18).

(Líneas discontinuas = IC del 95%)



Belshe RB et al. Efficacy of vaccination with live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine against a variant (A/Sydney) not contained in the vaccine. *J Pediatr* 2000;136:168-175.

Eficacia frente a TIV

- La eficacia de LAIV frente a la Vacuna Tradicional Inyectable en niños se demuestra en tres estudios pivotaes (niños de 24 meses a 17 años)¹⁻⁴

Estudio	Rango de edad	Estación
CP111	24-59 meses	2004-2005
P514	24-71 meses	2002-2003
P515	6-17años	2002-2003



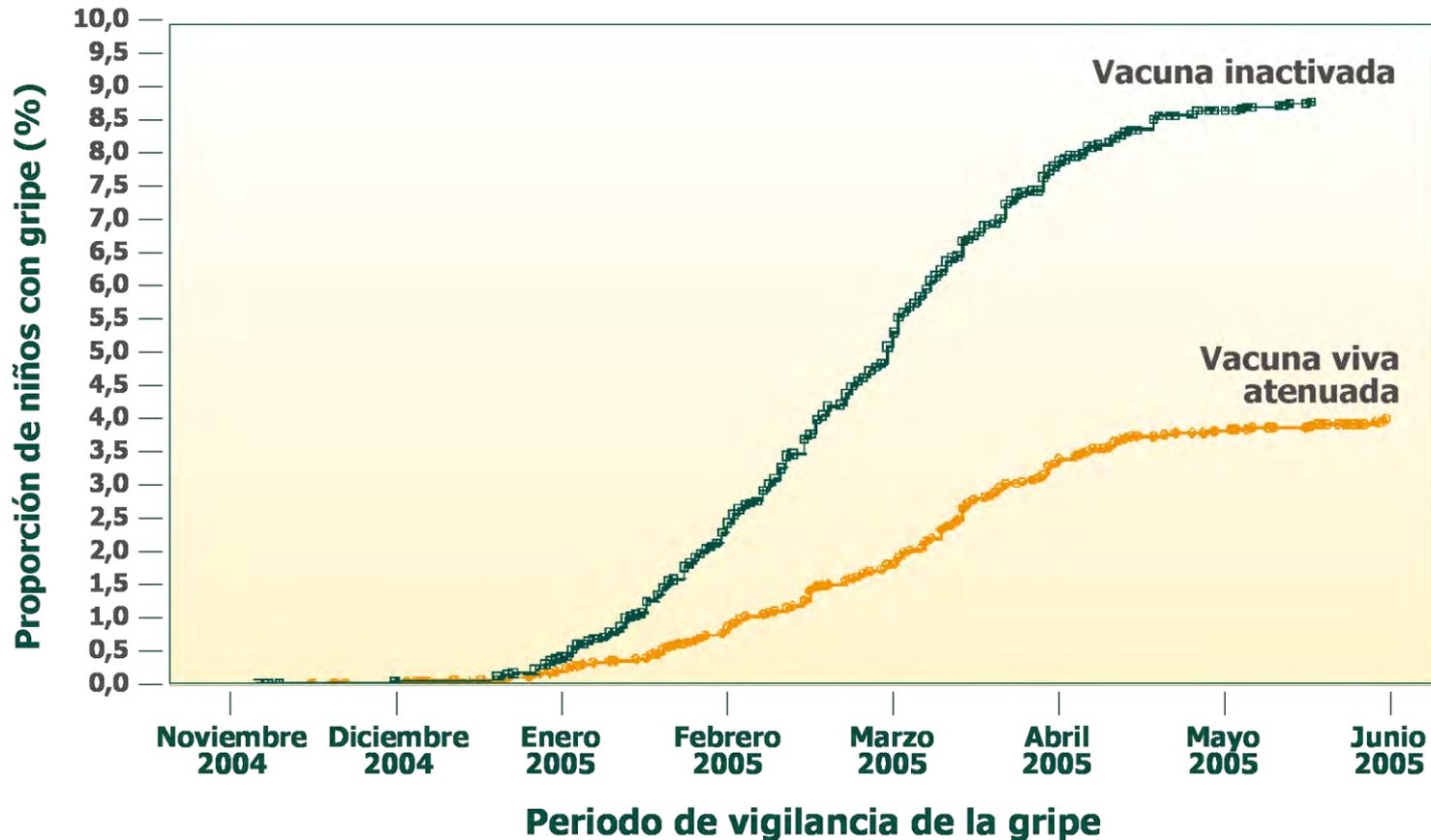
1. Belshe R, et al. *Vaccine*. 2008; 26(suppl 4): D10-D16. 2. Ashkenazi S, et al. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25(10): 870 – 879. 3. Data on File, MedImmune. 4. Fleming D, et al. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 860 – 869.

Mayor eficacia que la TIV

Niños de 24 meses a 17 años de edad

Estudio CP111: Niños (24 a 59 años)

Eficacia Total durante la estación de gripe 2004-2005¹



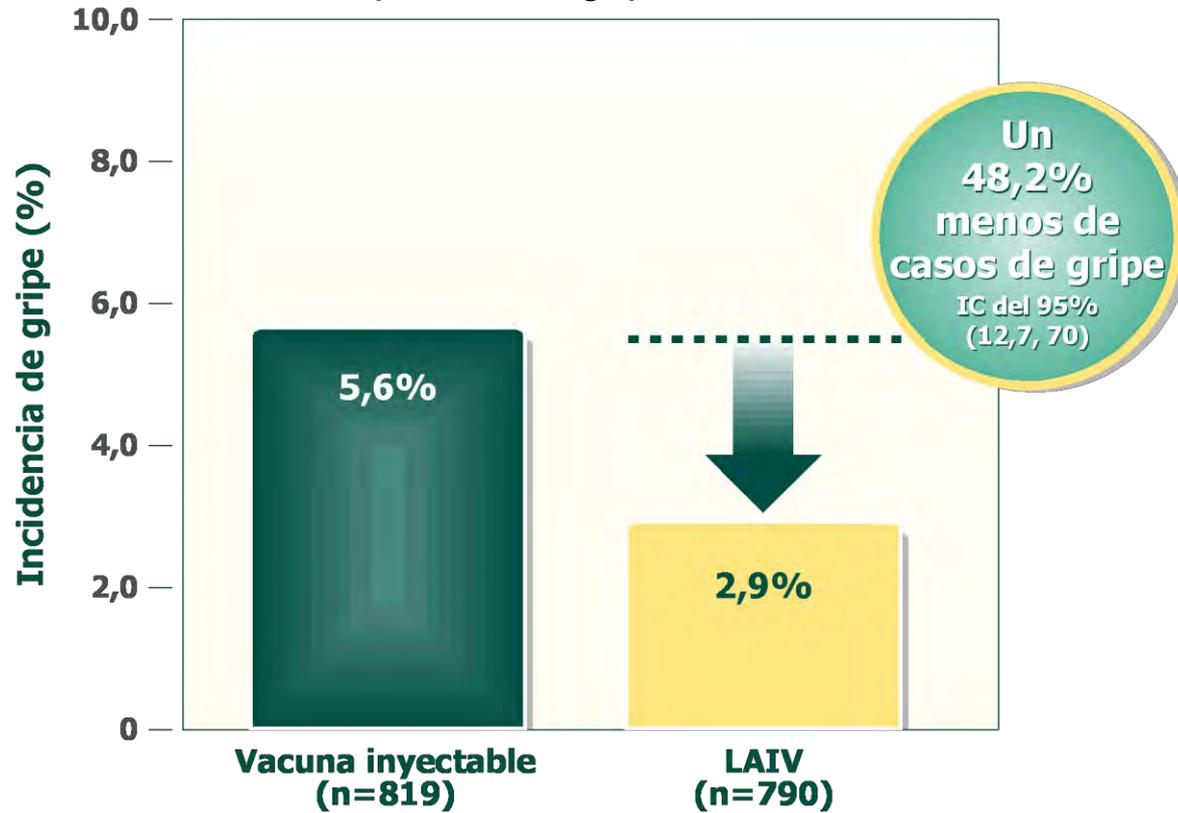
Belshe RB, et al. Live attenuated versus inactivated influenza vaccine in infants and young children. *New Engl J Med.* 2007;356:685-696.

Mayor eficacia que la TIV

Niños con enfermedades del tracto respiratorio

Estudio P514: Niños (24-71 meses) con antecedentes de infecciones recurrentes del tracto respiratorio

Eficacia global durante la temporada de gripe de los años 2002-2003^[Ashkenazi]



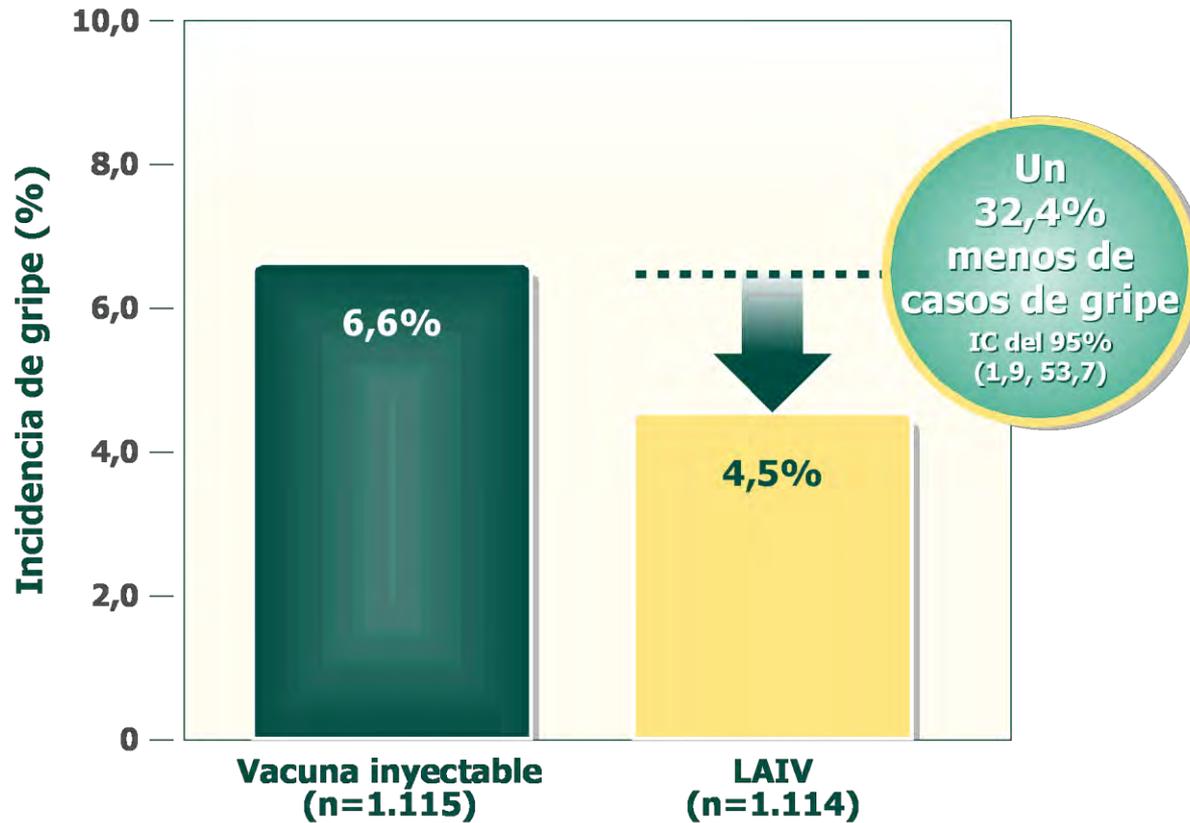
Ashkenazi S et al. Superior relative efficacy of LAIV compared with TIV in young children with recurrent respiratory tract infections. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25(10):870-9.

Mayor eficacia que la TIV

Niños con asma

Estudio P515: Niños (6-17 años) con asma

Eficacia global durante la temporada de gripe de los años 2002-2003^[Fleming]

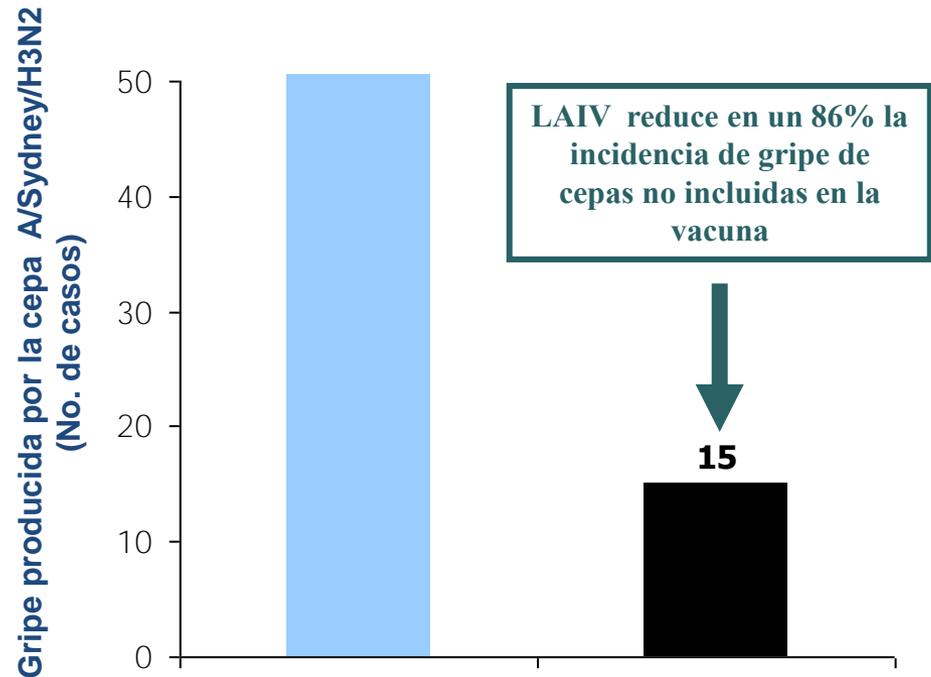


Fleming DM et al. Comparison of the efficacy and safety of live attenuated cold-adapted Influenza vaccine, trivalent, with trivalent inactivated influenza virus vaccine in children and adolescents with asthma. *Pediatr Inf Dis J.* 2006; 25(10):860-9.

Amplia protección frente a las cepas de la gripe circulantes no incluidas en la vacuna

Eficacia en 1.358 niños de 26 a 85 meses en la estación de gripe 1997/1998 ¹

- Se comunicaron 70 casos de gripe A y 1 caso de gripe B en el estudio.¹
- La cepa A/Sydney/H3N2, no incluida en la vacuna estacional, causó 66 de los 70 casos de gripe A¹
- LAIV redujo el número de casos causados por esta cepa en un 86% comparado con placebo¹



Ofrece protección prolongada

La protección en el año 2 de una cohorte vacunada en el año 1, pero **no revacunada en el año 2**, se ha valorado en 3 estudios.¹⁻⁴

Estudio	Edad de los sujetos	Cepas dominantes	Eficacia (IC del 95%)
D153-P501 ¹	12-36 meses	A/H3N2	56% (IC del 95%: 31, 73)
D153-P504 ²	6-36 meses	A/H1N1	57% (IC del 95%; 6, 82)
AV012 ^{3,4}	1,5-18 años	A/H1N1 ^a , B ^a	62% (IC del 95%: 9, 85) ^b

^aAntigénicamente distinto de la cepa de la vacuna

^bEficacia estimada según los datos de efectividad y los cultivos durante la vigilancia

¹ Tam JS, et al. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26(7):619-628. ² Bracco H, et al. PAS Annual Meeting, May 2-6, 2008, Honolulu, HI.
³ Halloran ME, et al. *Am J Epidemiol.* 2003;158:305-311. ⁴ Gaglani M, et al. *Pediatr Infect Dis J.* 2001;20:1155-1160.

Conclusiones LAIV

❑ Es una vacuna estacional novedosa contra la gripe que se administra mediante spray nasal en cada fosa de la nariz.¹

❑ Ofrece protección en el lugar de entrada de los virus:²

Generando inmunidad de mucosas, proporcionando la primera línea de defensas contra la infección.³

❑ El virus vacunal está adaptado al frío para limitar la replicación viral en el tracto respiratorio superior.



1. FLUENZ Ficha Técnica 2011.
2. Tosh P, et al. *Mayo Clin Proc* 2008; 83(1): 77-84.
3. Cox R, et al. *Scand J Immunol* 2004; 59: 1-15.

Vacunas antigripales en investigación

❖ Vacunas antigripales desarrolladas en cultivos celulares.

- Células VERO, evitando así los inconvenientes de la producción en huevos embrionados

❖ Vacunas antigripales tetravalentes

- Inclusión dos cepas B en la vacuna.
- Adyuvadas y no adyuvadas
- En investigación

Lo realmente novedoso sería...

- Aumentar las coberturas vacunales
- Sobre todo en los profesionales sanitarios

Responsabilidad del profesional sanitario

- Fomentar políticas oficiales de vacunación sistemática siguiendo las recomendaciones de las autoridades sanitarias y de las sociedades científicas relacionadas
- Fomentar la vacunación selectiva de pacientes con mayor riesgo de padecer enfermedades prevenibles

Razones para la vacunación

Evitar la transmisión de virus gripales

- A pacientes y otros sanitarios. “*Primun non nocere*”

Evitar absentismo

- Favoreciendo el mantenimiento de servicio

Evitar el “presentismo”

- 30-50% gripe son asintomáticas, pero contagian

Rol “ejemplar”

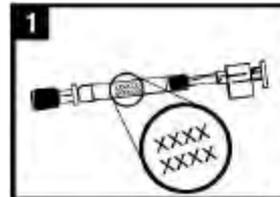
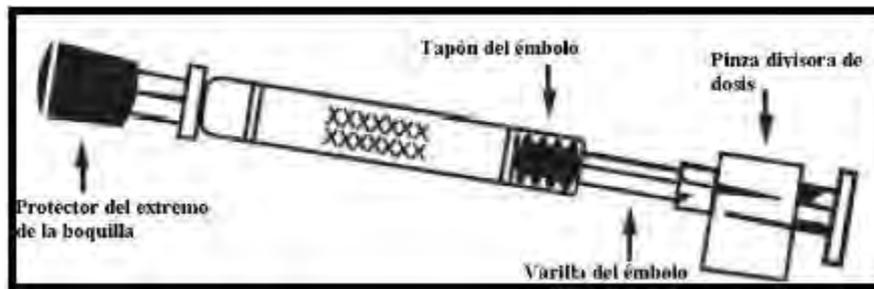
- Recomendar lo que uno practica

Protección personal y familiar.

MUCHAS GRACIAS



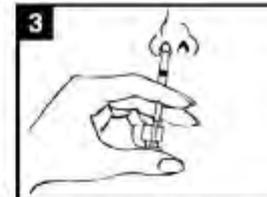
Almería Octubre. 2012



1
Comprobar la fecha de caducidad
 El producto debe utilizarse antes de la fecha indicada en la etiqueta del aplicador.



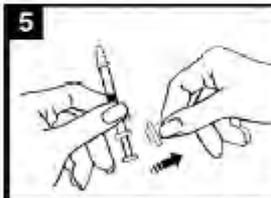
2
Preparar el aplicador
 Retirar la cápsula de goma protectora del extremo. No retirar la pinza divisora de dosis que hay en el otro extremo del aplicador.



3
Colocar el aplicador
 Con el paciente en posición vertical, colocar el extremo dentro de la fosa nasal para garantizar que FLUENZ se administra en la nariz.



4
Presionar el émbolo
 Con un solo movimiento, presionar el émbolo lo más rápidamente posible hasta que la pinza divisora de dosis impida continuar.



5
Retirar la pinza divisora de dosis
 Para administrar en la otra fosa nasal, pinzar y retirar la pinza divisora de dosis del émbolo.



6
Pulverizar en la otra fosa nasal
 Colocar el extremo inmediatamente dentro de la otra fosa nasal y, con un solo movimiento, presionar el émbolo lo más rápidamente posible para administrar el resto de la vacuna.