

Horizontes para la vacunación

Eiros Bouza JM

Facultad de Medicina y Hospital Clínico Universitario. Valladolid

La dimensión sanitaria de la gripe estacional no necesita ser enfatizada. Baste señalar que cada temporada su morbilidad se sitúa en torno a los 100 millones de casos anuales en países desarrollados. Los costes sanitarios directos e indirectos que esta enfermedad ocasiona le otorgan un innegable protagonismo, al que el médico de Atención Primaria y general no debe ser ajeno.

De cara a adoptar una sistemática, comentaremos tres aspectos de potencial interés. En primer término aludiremos a conceptos breves, los relativos a la etiología y a su situación epidemiológica actual; en segundo lugar expondremos la necesidad, ampliamente sentida por el médico general y de familia, de homogeneizar los sistemas de valoración clínica de pacientes; en tercera instancia reflexionaremos sobre al ámbito de la vacunación antigripal.

ASPECTOS ETIOLÓGICOS Y EPIDEMIOLÓGICOS

CARACTERÍSTICAS DE LOS VIRUS GRIPALES

En cuanto a su etiología, los virus de la gripe pertenecen a la familia *Orthomyxoviridae*, constituida por un amplio grupo de virus con ARN segmentado de polaridad negativa y simetría helicoidal, cubiertos por una membrana fosfolipídica en la que se disponen proyecciones o espículas de naturaleza glicoproteica. Sus huéspedes son humanos, aves y animales vertebrados; hasta donde conocemos, su tropismo nos iguala en cuanto a que la existencia de receptores celulares para los mismos parece cada vez más extendida entre las diferentes especies¹. La familia

Orthomyxoviridae incluye cinco géneros; de ellos, los géneros *Influenzavirus A* e *Influenzavirus B* son los más importantes en virología humana por sus aspectos epidemiológicos y clínicos. El género *Influenzavirus C* incluye los virus gripales C, con características estructurales y biológicas diferentes y de importancia mucho menor que los anteriores en clínica, si bien su presencia no debe ignorarse².

En el género *Influenzavirus A* se incluyen todos los subtipos humanos y animales de los virus de la gripe A y las múltiples variantes menores derivadas de ellos. En este género existen subtipos antigénicos en razón a las posibles combinaciones de dos de sus antígenos principales: la Hemaglutinina (H) y la Neuraminidasa (N). Sólo tres subtipos han establecido linajes estables en humanos (H3N2, H2N2 y H1N1), de los cuales únicamente circulan actualmente variantes menores de los subtipos H3N2 y H1N1, entre los que cabe destacar por su innegable actualidad la nueva variante H1N1, denominada nv H1N1 swO, para distinguirla de las cepas H1N1 habitualmente circulantes en humanos. Las siglas swO, hacen referencia al origen porcino, en inglés "swine origin", si bien, desde el punto de vista virológico, se trata de un triple resortante, al contener segmentos de ARN de origen humano, aviar y porcino³. La importancia de los virus gripales A reside en los fenómenos pandémicos que han ocasionado, la variación antigénica que experimentan y los recientes episodios de gripe "aviar" (H5N1) y "porcina" en humanos^{3,4}. Los virus de la gripe B son responsables de epidemias estacionales de gripe aproximadamente cada dos años en el último decenio, pero no de pandemias y su deriva antigénica es menor; no existen subtipos ni reservorio animal. Los

virus gripales C no poseen riesgo pandémico ni epidémico estacional, su deriva antigénica es mínima y su importancia clínica notablemente inferior a la de los otros.

CONCEPTOS EN RELACIÓN CON LAS PANDEMIAS DE GRIPE Y LAS EPIDEMIAS DE GRIPE ESTACIONAL O INTERPANDÉMICAS

La Organización Mundial de la Salud estableció hace más de nueve años una serie de fases para la vigilancia de las infecciones por virus gripales, modificadas posteriormente, desde la fase 1, que sugiere la ausencia de virus con potencial pandémico, hasta la fase 6, en la que se declara el estado de pandemia y que está vigente desde el pasado mes de Junio. En cada una de ellas las medidas a adoptar son distintas y persiguen diferentes fines.

La pandemia que precedió a la actual tuvo lugar entre 1967 y 1968 y se debió a un subtipo H3N2. Desde entonces la mayoría de las epidemias invernales de gripe han sido producidas por variantes menores de los virus de la gripe, que se originan como consecuencia de la difusión del virus entre población humana que posee diferentes niveles de respuesta inmune frente al virus. Esa presión selectiva positiva hace que solamente vayan quedando los "mejores", es decir los virus que son capaces de infectar a más personas por falta de una adecuada y específica respuesta inmunitaria frente a dichos virus. Este proceso se conoce con el nombre de "deriva antigénica" y ocurre después de las primeras ondas pandémicas. Hasta ahora conseguía dos efectos: una mayor adaptabilidad del virus a los humanos y que las epidemias ocurriesen de manera regular cada invierno⁵. Por eso en la fase 6 de alerta la presentación ha sido en primavera, igual que ha ocurrido en las anteriores pandemias. Será a partir de la segunda o tercera onda pandémicas cuando el virus se vuelva claramente estacional y origine casos en el otoño/invierno.

En este sentido parece oportuno mantener sistemas de vigilancia epidemiológica. En nuestro país muchas Comunidades Autónomas han impulsado el funcionamiento de redes de médicos centinelas, conectados a los servicios de epidemiología y con el apoyo de centros de diagnóstico virológico al que obedece nuestro perfil⁶.

SISTEMAS DE VALORACIÓN CLÍNICA

Muy unido a lo expuesto en el apartado precedente, cabe apuntar que las redes de médicos centinelas conjugan actividades que integran la valoración clínica con la epidemiológica y etiológica y proporcionan una información accesible en la red que a su vez se incluye en sistemas de notificación supranacionales. Sin embargo, las dos principales fuentes de información (clínica y virológica) que se utilizan en vigilancia presentan diferentes limitaciones para caracterizar y distinguir los casos de gripe de otros procesos respiratorios⁷. La mayor parte de los sistemas de vigilancia se apoyan en una serie de criterios clínicos que definen la gripe, entre los que cabe destacar la fiebre, la aparición súbita, la tos, los síntomas respiratorios, las mialgias, la astenia, la cefalea y los escalofríos; la documentación vírica constituye una herramienta útil para determinar el inicio de las epidemias. Existen diferencias sustanciales entre los sistemas de vigilancia de los distintos países tanto en el procedimiento como en la definición, cuando la hay, para la notificación de casos de gripe⁸. Este hecho limita la comparación de los datos, el intercambio de información, el análisis para la toma de decisiones y el establecimiento de medidas de control.

En este contexto parece justificada la búsqueda de criterios comunes de gripe que sirvan para la vigilancia epidemiológica. Una de las definiciones más extendidas es la de la Clasificación Internacional de Problemas de Salud en Atención Primaria, que es utilizada por los médicos de atención primaria para el diagnóstico y la notificación. No obstante, desde distintos estamentos, como el "European Influenza Surveillance Scheme" o el "European Center for Disease Prevention and

Control", se está persiguiendo en los últimos años una nueva definición que permita mejorar y homogeneizar los sistemas de vigilancia⁹. Los grupos con actividad asistencial han centrado sus aportaciones de modo pionero en identificar además factores predictores de hospitalización. Un reto alcanzable es tratar de adoptar un sistema de valoración sintomatológico y semiológico que minimice la variabilidad en la anamnesis y exploración clínica. Las sociedades científicas que aglutinan profesionales con responsabilidades y competencias en la aproximación a pacientes afectados de gripe pueden desarrollar una inestimable labor.

ÁMBITO DE LA VACUNACIÓN ANTIGRI PAL

Uno de los pilares sobre los que descansa la atención sanitaria en enfermedades infecciosas es la vacunación. La actual configuración de la sociedad posee mayores recursos sanitarios que antaño; por su complejidad es más sensible a las graves epidemias de gripe que pueden paralizar o trastornar de forma importante su funcionamiento. Ante ello puede ser eficiente la vigilancia conjunta de la gripe humana y animal y el desarrollo e implementación de las líneas diseñadas en los planes de actuación frente a una pandemia de gripe¹⁰. Parece oportuno disponer de una información contrastada, fiable, y asequible en tiempo real así como preparar con anticipación los medios adecuados necesarios. Entre ellos se enmarca claramente alcanzar de un horizonte vacunal eficiente y equitativo, motivo por el cual expondremos algunos aspectos de la realidad referida a la gripe.

La vacuna antigripal no forma parte actualmente de las vacunas consideradas sistemáticas dentro de los programas de vacunación. Sin embargo, se observa cada vez con mayor intensidad cómo en los diversos foros científicos se emiten indicaciones y recomendaciones sobre la vacunación antigripal en la dirección de extender su utilización a un mayor colectivo de personas con independencia de su edad y de sus factores de riesgo. Esto hace suponer que en

un futuro, no muy lejano, debido a la trascendencia médica y social de la gripe, la vacuna podrá, si no formar parte de las denominadas sistemáticas, sí ampliar extraordinariamente su espectro de utilización¹¹.

Por ser una vacuna que puede prescribirse a cualquier persona de seis meses de edad o mayor en la que se pretenda reducir, paliar o evitar los efectos y consecuencias del padecimiento del síndrome gripal, la vacunación gripal puede ser objeto de recomendación cuando la medicina demuestre la bondad de su empleo en muchos supuestos clínicos. Numerosos trabajos han constatado el beneficio clínico que produce la vacunación gripal en distintos colectivos. Esto ha hecho que su recomendación se amplíe desde los clásicos grupos etarios (tradicionalmente situados en los mayores de sesenta y cinco años) y los de riesgo (cardiópatas, enfermos crónicos respiratorios, endocrinopatías descompensadas, pacientes neoplásicos...) a otros como las mujeres embarazadas cuyo parto vaya a coincidir con la estación gripal.

Las vacunas actualmente disponibles en España son inyectables, de aplicación anual, y tienen que ser diseñadas cada temporada con ocho o nueve meses de antelación. Al llegar a este punto se debe aludir a que el éxito de dicha vacuna depende de la adecuada predicción de las cepas que van a circular ocho meses después para que contengan los virus más parecidos o iguales a los que originarán la epidemia. Esta peculiaridad ayuda a entender el interés y la importancia concedida a la vigilancia epidemiológica realizada por más de ciento diez laboratorios y centros repartidos por los cinco continentes, cuya misión, entre otras, es trazar con nitidez la circulación y la prevalencia de determinados virus gripales. Por otra parte, una vacuna cuya fabricación es anual precisa que se den las condiciones técnicas de producción y fabricación inherentes a dicha vicisitud¹². Para que se alcance un horizonte de vacunación gripal mucho más amplio, se facilite el establecimiento de nuevas indicaciones vacunales y se amplíe el espectro de utilización, como sucede con las vacunas sistemáticas, deberán producirse

avances tecnológicos en la línea estratégica de mejora de la fabricación y disponibilidad de mayores cantidades de vacuna en menor tiempo para suplir las necesidades de mercado que lógicamente se producirán. Este aspecto quedó ilustrado de forma patente cuando en Estados Unidos, a comienzos de la presente década, el Comité Asesor sobre Vacunaciones ("Advisory Committee on Immunization Practices") decidió incluir entre sus recomendaciones al segmento de población comprendido entre cincuenta a sesenta y cinco años. La medida ajustada al hecho de que las personas de dicha edad a menudo no son conscientes de padecer alguna de las circunstancias clínicas denominadas de riesgo para la gripe, hizo necesario que se implementara un escalonamiento y priorización para evitar desabastecimientos de vacuna en los grupos clásicos al aumentar de forma notable el número de candidatos a vacuna con la adopción de la nueva recomendación.

A pesar de lograr los objetivos de rapidez y disponibilidad apuntados en el párrafo anterior, se deberá conseguir además un producto que incremente y mejore la respuesta serológica, evitar en lo posible fracasos en la respuesta vacunal en sectores críticos de población (ancianos, niños, inmunodeprimidos...) y tratar así de obtener una respuesta más amplia y sostenida en el tiempo. Las nuevas formulaciones y presentaciones de vacunas (adyuvadas con MF59, liposómica, virosómicas y de administración intradérmica) constituyen una aproximación valiosa al respecto.

No debe obviarse el protagonismo que mantienen las vacunas fraccionadas, por integrar en su composición antígenos tanto de la nucleocápside como de la membrana de envoltura vírica, lo que les confiere una extraordinaria similitud con las cepas circulantes.

Un paso decisivo hacia una vacunación mucho más amplia que la actual precisará también de una forma cómoda y aceptable de aplicación, a través de nuevas vías de administración y dispositivos fáciles de utilizar, tales como la vacuna de administración intradérmica o la vacuna administrada por vía intranasal, que está

siendo utilizada para inmunizar a niños con cepas atenuadas en Estados Unidos¹³. En este sentido, aunque un país como éste, pionero de los análisis de coste-beneficio, haya recomendado e incluido en sus programas de vacunación infantil la vacunación gripal, aun con ciertas restricciones, es impensable que esta medida pueda aplicarse de forma similar en otros con muy distintos sistemas sanitarios. Sin embargo, cuando la población infantil y adolescente sea objeto de indicación vacunal, estaremos muy próximos a una vacunación sistemática de la gripe. Aunque así fuera, la batalla contra la gripe no habría concluido, puesto que muchas personas, sobre todo las residentes en el Mundo Subdesarrollado, no tendrían probablemente acceso a ella, lo que repercutiría en el control de una enfermedad tan dinámica como la gripe. Por otra parte, es difícil que la vacunación sistemática de una infección vírica, cuyo principal reservorio es al tiempo humano y animal, pueda evitar la emergencia de un nuevo virus gripal desde su amplio reservorio animal. Todo ello debe hacernos pensar que la gripe es una enfermedad probablemente imposible de erradicar, aunque dispusiéramos de una vacuna cómoda de elaborar, sencilla de aplicar, barata y con una amplia y segura respuesta, que son elementos clave para posibilitar una vacunación sistemática de la gripe.

La comunidad científica debe aceptar la necesidad de mantener e implementar programas de vacunación más amplios que los actuales y mejorar los sistemas de vigilancia y alerta epidemiológica tanto en su vertiente humana como animal¹⁴. Los esfuerzos para ampliar la cobertura de vacunación antigripal estacional en España sin duda supondrán un considerable ahorro sanitario tanto en costes directos como indirectos y mejorarán la calidad de vida de la población.

REFLEXIONES ACERCA DE LA PANDEMIA ACTUAL

Una pandemia de gripe no significa que el virus sea más patógeno o virulento; básicamente supone

que habrá más personas infectadas y con ello más enfermos, algunos graves, y entre éstos se producirán los fallecimientos. Por eso es importante que al lado de las medidas profilácticas y terapéuticas específicas la sociedad se prepare y confíe en el sistema sanitario, que deberá adaptarse para atender mayor número de urgencias y de ingresos, sin descuidar la asistencia a pacientes con otras enfermedades y con particular atención a las edades extremas de la vida¹⁵. El interés que suscita el desarrollo y la disponibilidad de una vacuna contra la cepa pandémica de virus de la gripe A nv H1N1 swO ha sido apuntado de manera reiterada en los últimos meses. Cabe señalar al respecto dos aspectos que el médico general y de familia debe conocer y que se refieren a la capacidad de producción

de vacunas y a los escenarios surgidos de su disponibilidad. Hasta donde conocemos, el número de países europeos que albergan empresas productoras de vacunas es limitado. Resulta relevante describir que el acuerdo de suministro en la producción, salvo posterior modificación en el seno de los órganos políticos, que se reunirán en el próximo otoño, establece un límite en el número de dosis de vacuna disponibles frente a la pandemia. Esta situación hace necesario que las pautas de actuación y las recomendaciones se optimicen en todo momento a partir de criterios científicos actualizados, con el fin, por un lado, de reducir en la mayor medida posible el número de casos, y, por otro lado, de minimizar las consecuencias en los grupos de mayor riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Eiros JM, Hernández B, Ortiz de Lejarazu R, Rodríguez Torres A. Aspectos etiológicos, epidemiológicos y terapéuticos de la gripe. *American Family Physician* 2001;8:46-55.
- 2.- Tenorio A, Eiros JM, Bermejo J, Ortiz de Lejarazu R. Infección simultánea por virus gripales B y C en el contexto de la vigilancia virológica de la gripe. *Med Clin (Barc)* 2009;132:237.
- 3.- Dawood FS, Jain S, Finelli L, Shaw MW, Lindstrom S, Garten RJ, et al. Emergente of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009; 360:2605-15.
- 4.- Eiros Bouza JM. Síndrome agudo respiratorio grave y gripe aviar. *An R Acad Nac Med (Madr)* 2004; 121:263-88.
- 5.-Eiros Bouza JM, Ortiz de Lejarazu R. Los virus gripales y su situación actual. *Revista Médica* 2005;59:88-91.
- 6.-Ortiz de Lejarazu R, Eiros JM, Reguera JI, Rodríguez Torres A. Aislamiento de virus gripal en el programa de vigilancia de la gripe del Centro de Castilla y León. En: *Estudios de Pediatría. Homenaje al Prof Sánchez Villares*. Secretariado de Publicaciones e Intercambio Científico de la Universidad de Valladolid. ISBN 84-7762-671-5. Valladolid 1996:351-6.
- 7.-Vogt RL. Laboratory reporting and disease surveillance. *J Public Health Mang Pract* 1996;2:28-30.
- 8.- Aguilera JF, Paget WJ, Mosnier A, Heijnen ML, Uphoff H, van der Velden J, Vega T, Watson JM. Heterogeneous case definitions used for the surveillance of influenza in Europe. *Eur J Epidemiol* 2003;18:751-4.
- 9.- Meijer A, Valette M, Manuguerra JC, Pérez-Breña P, Paget J, Brown C, et al. Implementation of the community network of reference laboratories for human influenza in Europe. *J Clin Virol* 2005;34:87-96.
- 10.- Eiros Bouza JM. Manejo de la gripe epidémica. En: *Gripe realidad actual y amenaza futura*. Grupos de Infecciosas de semFYC. DL-M-32931-2007. Adalaja. Madrid 2007:7-10.
- 11.- Ortiz de Lejarazu R, Eiros Bouza JM. ¿Hacia una vacunación sistemática de la gripe? *Med Clin (Barc)* 2003; 120:340-1.
- 12.- Ortiz de Lejarazu R, Eiros JM, Villanueva MA, Delgado A, Castrodeza J. Investigación en nuevas vacunas antigripales, nuevas vías de administración y nuevas indicaciones. *Vacunas* 2002;3 (Supl 1):64-72.
- 13.- Bracco Neto H, Farhatt CK, Tregnaghi MW, Madhi SA, Razmpour A, Palladito G, et al. Efficacy and safety of 1 and 2 doses of live attenuated influenza vaccine in vaccine-naive children. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:365-71.
- 14.- Eiros Bouza JM, Ortiz de Lejarazu R, Gracia Ahufinger I, Bachiller Luque MR, Vega Alonso T. Diagnóstico y prevención de la gripe en la edad pediátrica. *Ped Rural y Extrahospitalaria* 2005;35:283-4.
- 15.- Eiros JM, Ortiz de Lejarazu R, Hernández B, Rodríguez Torres A. Gripe: de la etiología a la terapia. *Forhos* 2000;3:13-19.