SALUD PÚBLICA

Campañas de vacunación gripal

SANDRA TORRADES
Bióloga.

El virus de la gripe tiene una elevada tasa de mutación y consecuentemente una alta variabilidad antigénica; esta es la causa principal por la que la población mundial no tiene inmunidad ante las nuevas cepas del virus que aparecen. La vacunación anual con virus inactivados obtenidos a partir del sistema de vigilancia de la OMS es, en este momento, el sistema más eficaz para la prevención de la gripe.

La gripe es una de las infecciones virales más antiguas y que aún perdura en nuestros tiempos. Hipócrates ya describió la gripe en el siglo V a.C. En el siglo XV los italianos la denominaron influenza puesto que atribuían la epidemia a la influencia de los astros y los planetas. Posteriormente, en el siglo XVII, los franceses prefirieron llamarla gripe por su importante componente catarral.

En Europa existen numerosas descripciones entre los siglos XII y XVIII que permiten suponer que se produjeron alrededor de 38 epidemias importantes, pero no fue hasta el siglo XIX que se obtuvieron datos epidemiológicos fiables. Entre 1918 y 1919 tuvo lugar una pandemia (conjunto de epidemias mundiales) con efectos devastadores: más del 50% de la población mundial enfermó y un 3% murió; se calculan más de 20 millones de defunciones, por lo que fue calificada como una de las últimas pestes de la humanidad.

La trascendencia histórica de esta enfermedad es más que evidente, pero no fue hasta el 1930 que se aisló el virus por primera vez. Desde entonces, existen numerosas líneas de investigación que intentan encontrar un remedio para esta enfermedad o bien intentar paliar sus efectos. La profilaxis es poco efectiva, la vacuna parece ser la mejor solución, aunque los investigadores están esforzándose para encontrar una vacuna más eficaz y de efectos más prolongados.

Las autoridades sanitarias promueven cada año una nueva campaña de vacunación contra la gripe entre los distintos grupos de riesgo, puesto que además del riesgo que supone la enfermedad, también genera elevados costes directos e indirectos a la administración.

Virus versátil

Los virus gripales pertenecen a la familia conocida como Orthomyxovirus. El nombre de myxovirus proviene de su afinidad por la mucina, la mucoproteína presente en el moco de las secreciones, en el suero sanguíneo y en las membranas de los hematíes y algunos tejidos epiteliales.

Actualmente, esta familia incluye tres géneros: los virus gripales A y B (virus Influenza A y B) son los más importantes en cuanto a la patogenia humana, mientras que el género C tiene una importancia patológica poco significativa; tampoco tiene importancia para los humanos el tercer género, conocido como Togoto-like.

> Las variaciones antigénicas del virus de la gripe tipo A y B se deben, principalmente, a las variaciones que afectan a los antígenos de superficie

El virus A de la gripe afecta al hombre y a otros animales, produce epidemias y ocasionalmente pandemias. El principal reservorio animal son las aves, aunque diversos mamíferos como los cerdos, los caballos y algunos mamíferos marinos también pueden verse afectados. El virus B sólo produce epidemias y el reservorio es exclusivamente humano.

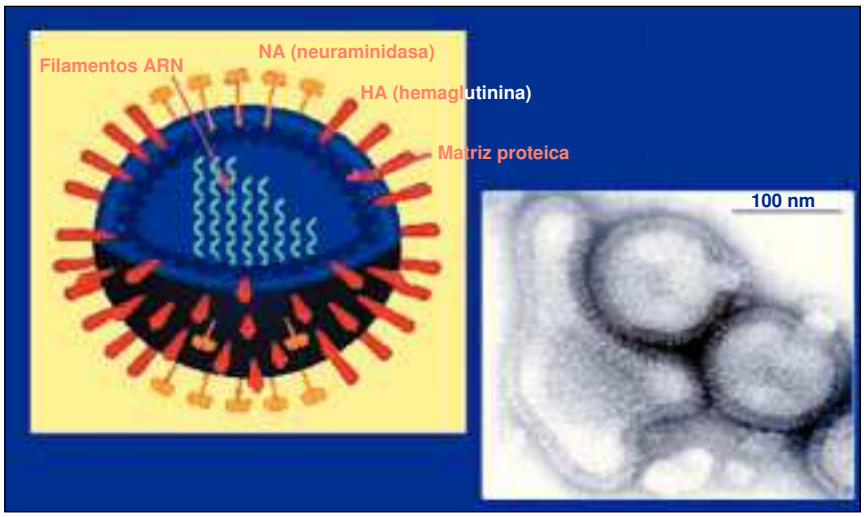

Fig. 1. Estructura del virus de la gripe. Virus ARN, formado por una nucleocápside (filamentos de ARN) y una membrana lipídica de envoltura, donde se encuentran las glicoproteínas que caracterizan los antígenos de superficie de este virus: la neuramidasa (N) y la hemaglutinina (H). Por debajo de esta membrana lipídica se encuentra una matriz proteica que le confiere estabilidad.

El virus C de la gripe no produce epidemias y da origen solamente a cuadros respiratorios de menor importancia.

Los viriones (partículas virales) tipo A y B tienen una forma esférica o filamentosa (fig. 1), en su interior se encuentra la nucleocápside helicoidal constituida por 8 segmentos de ARN (ácido ribonucleico) monocatenario, es decir, de una sola cadena, con una nucleoproteína y el complejo RNA-polimerasa, encargado de la replicación del genoma del virus. Esta estructura helicoidal se encuentra envuelta por una membrana de naturaleza lipídica derivada de la membrana de la célula huésped, y por debajo de la membrana lipídica se encuentra una matriz proteica, constituida por proteínas denominadas M1 y M2, que le confiere estabilidad al virus.

En la membrana lipídica se encuentran unas glicoproteínas de origen vírico que constituyen los antígenos de superficie específicos de cada cepa del virus gripal, conocidos como hemaglutinina (H) y neuraminidasa (N). Estos antígenos presentan distintos subtipos designados con una numeración. En el caso del tipo H se conocen 15 subtipos distintos, mientras que del antígeno tipo N se conocen 9. Por ello, al designar una cepa la nomenclatura incluye el grupo, el lugar y el año de aislamiento, junto con los antígenos característicos de la cepa (p. ej., A/Filipinas/82/H3N2).

La hemaglutinina (H) es el antígeno más importante. Es un trímero constituido por tres subunidades idénticas. Sus funciones biológicas son muy importantes en las etapas iniciales de la infección, puesto que es el responsable de la fijación y adsorción del virus en la célula huésped del epitelio respiratorio.

La neuraminidasa (N) es el otro antígeno característico del virus de la gripe tipo A o B. Está constituido por 4 subunidades idénticas. Se trata de una enzima N-acetilneuraminilhidrolasa, cuyas funciones biológicas aún no están muy claras, aunque parece tener un papel relevante en el ciclo replicativo del virus.

La información genética que contiene el virus gripal se encuentra en el ARN monocatenario segmentado. Cada una de las 8 moléculas codifica por una o varias proteínas estructurales o funcionales del virus.

Las variaciones antigénicas del virus de la gripe tipo A y B se deben, principalmente, a las variaciones que afectan a los antígenos de superficie. Las variaciones menores afectan principalmente al antígeno H (menos al antígeno N)

Tabla 1. Diferencias principales entre una pandemia y una epidemia causadas por el virus de la gripe

Epidemia	Pandemia
Variación menor de los antígenos H y/o N	Variación mayor de los antígenos H y/o N
Mutaciones puntuales: pequeñas variaciones antigénicas	Recombinación génica: cambio antigénico
Causada por virus gripal tipo A y B	Sólo causada por virus gripal tipo A
Duración de 6 a 8 semanas	Duración no previsible
Brotes localizados de octubre a marzo	Distribución mundial
Aparición cada 1-3 años	Aparición imprevisible

y suponen una pequeña variación del antígeno. Ello implica la aparición de una nueva cepa o variante, sobre la cual la población tiene una inmunidad parcial por exposiciones anteriores al virus original.

Estas variaciones menores, que afectan principalmente a los tipos del virus A y B, dan origen a las cepas causantes de los típicos resfriados de estaciones frías o primaverales, que pueden originar una epidemia pero rara vez una pandemia. Aunque estas mutaciones son espontáneas, el paso de estas cepas por distintos huéspedes con anticuerpos debido a una infección previa, favorece la aparición y propagación de estas nuevas cepas, puesto que la cepa inicial podrá ser atacada por el sistema inmunitario del huésped, favoreciendo el crecimiento de la nueva cepa a la que no tiene inmunidad.

Por otro lado, las variaciones mayores o sustituciones antigénicas que se pueden producir principalmente en el virus de la gripe tipo A implican el cambio total del antígeno H o del antígeno N o de los dos. Por ello pueden ser causantes de una pandemia, puesto que la población no tiene inmunidad ante la nueva cepa. Estos virus proceden de la recombinación génica de dos virus gripales distintos que se encuentran en una misma célula huésped (tabla 1).

Transmisión de la gripe

La enfermedad de la gripe tiene incidencia en todas las zonas geográficas del planeta y casi todos los individuos pueden verse afectados. En España, según datos de la OMS, afecta a 3-3,5 millones de individuos cada año. Exceptuando la zona de los trópicos, se trata de una enfermedad estacional, restringiéndose principalmente en las estaciones más frías del año. Ello es debido a que durante esta época la gente suele estar en espacios cerrados y el contacto físico es más directo, aspecto muy importante puesto que la enfermedad se transmite por inhalación. También puede influir una menor resistencia del huésped, debido a un estado más débil por una dieta inadecuada, menor actividad mucociliar, etc.

El período de incubación es de 1 a 3 días. Los síntomas iniciales como la fiebre (38-40 ºC), escalofríos, malestar general y dolores musculares, se deben a las lesiones producidas por el virus y las respuestas inflamatorios acompañantes.

El virus penetra por las vías respiratorias mediante la inhalación de gotitas, donde puede ser neutralizado por los anticuerpos locales de infecciones anteriores; también contribuyen los inhibidores inespecíficos existentes en el moco y el sistema mucociliar. La infección se inicia cuando el virus se une a los receptores de ácido siálico de las células epiteliales, ocasionando un proceso inflamatorio y necrosis del epitelio ciliado de las vías respiratorias superiores. Al cabo de 1-3 días de la infección, las citocinas liberadas de las células dañadas y de los leucocitos que infiltran las zonas afectadas producen los síntomas típicos de la gripe que ya hemos comentado, además de algunos síntomas respiratorios como la rinorrea y la tos. Normalmente, el virus permanece en las zonas respiratorias y no suele producir viremia, pero el daño vírico directo puede producir complicaciones más graves como la bronquitis y la neumonía intersticial.

Por otro lado, las lesiones en el epitelio respiratorio predisponen a infecciones bacterianas secundarias como los estafilococos, los neumococos y H. influenzae. Estas infecciones secundarias suelen ser más complicadas e incluso mortales en los individuos de más de 60 años y con enfermedades cardiorrespiratorias crónicas o insuficiencia renal. Las mujeres embarazadas son también especialmente vulnerables.

Raramente se producen complicaciones en el sistema nervioso central, desencadenando encefalomielitis y polineuritis, conocido con el nombre de Guillain-Barré.

Vacuna y prevención

La profilaxis de exposición a la gripe requiere un estricto control médico, puesto que puede originar resistencias y efectos secundarios de tipo neurológico; solamente es aconsejable dentro de los grupos de riesgo que no hayan sido vacunados y a aquellos a la que la vacuna está contraindicada.

Los antivirales clásicos son la amantidina y la rimantidina (no autorizados en España), pero solamente actúan frente el virus influenza tipo A, bloqueando la proteína M2 del virus, necesaria para la descapsulación del virus.

Recientemente la FDA de Estados Unidos ha autorizado el uso de dos nuevos fármacos (zanamivir y oseltamivir) para el tratamiento del virus A y B, pero con efectos secundarios leves. Estos fármacos actúan inhibiendo selectivamente la neuraminidasa (N), evitando la propagación del virus. Sin embargo, la mayoría de los médicos aconsejan como mejor método de prevención la vacunación.

La inmunidad adquirida tras la infección gripal es específica de subtipo y de la variante responsable. Depende principalmente de la respuesta humoral frente a los antígenos superficiales del virus, sobre todo frente al antígeno H y, en menor grado, el antígeno N. De momento es poco conocida la

Tabla 2. Personas a las que está especialmente indicada la vacunación contra el virus de la gripe

Personas con riesgo elevado de padecer complicaciones	Personas que pueden transmitir la gripe a individuos de alto riesgo
Mayores de 65 años	Médicos, personal de enfermería y personal sanitario
Residentes de centros geriátricos o otros centros que albergan personas de cualquier edad con enfermedades crónicas	Empleados de instituciones geriátricas o de cuidados crónicos
Adultos y niños con alteraciones crónicas pulmonares o cardiovasculares, incluyendo los niños asmáticos	Personas que proporcionen cuidados a personas de alto riesgo
Adultos y niños que precisan tratamientos de forma regular o se hospitalizaron durante el año precedente por enfermedades metabólicas, disfunción renal, hemoglobinopatías o inmunosupresión Miembros del núcleo familiar que convivan con personas de alto riesgo	Niños y jóvenes (6-18 años) que están recibiendo tratamientos prolongados con ácido acetilsalicílico y que pueden tener riesgo de desarrollar un síndrome de Reyes tras un proceso gripal

función de la inmunidad celular, aunque parece tener un importante papel en la patogenia de la infección y la recuperación de la enfermedad.

Tras la infección, aparecen fundamentalmente anticuerpos específicos contra los antígenos H y N. Los anti-H neutralizan la infectividad del virus, mientras que los anti-N limitan la difusión del virus. La respuesta humoral implica la aparición de inmunoglobulinas IgA, que son la mayor línea de defensa frente las infecciones.

Estos conceptos básicos de inmunidad natural frente a una infección gripal son la base para la construcción de las vacunas.

En el curso del Programa Internacional de Vigilancia de la OMS, las cepas aisladas durante cada temporada gripal son caracterizadas antigénicamente. En el análisis de los antígenos H se basa, fundamentalmente, la decisión sobre qué cepas se han de incluir en la vacuna antigripal de la siguiente temporada. Actualmente también se realiza un estudio de comparación de los fragmentos de los diversos antígenos H para detectar las variaciones ocurridas. También son caracterizados los antígenos N, pero son menos importantes debido a su menor variabilidad.

Las aproximaciones teóricas para la vacuna antigripal son dos: la utilización de virus inactivados y la utilización de virus atenuados. Sólo las vacunas inactivadas se comercializan a nivel mundial, puesto que las vacunas atenuadas están en fase de experimentación clínica.

Actualmente, los brotes epidémicos anuales que se producen son debidos a dos subtipos A (H1N1 y H3N2) y un virus tipo B, por ello la vacuna que se aplica anualmente a las personas con factores de riesgo antes de la temporada gripal es una vacuna trivalente, con dos cepas del tipo A y una B.

La vacuna debe administrarse anualmente, semanas antes de la previsible difusión de los virus gripales en la población

Vacunas disponibles

Las vacunas que se comercializan son vacunas inactivadas que pertenecen a tres categorías distintas:

– Vacunas con virus enteros (VVE). Suspensiones purificadas de viriones completos e inactivados.

– Vacunas con virus fraccionados (VVF). Suspensiones de virus purificados e inactivados que son fraccionados con detergentes y que contienen los antígenos H y N y parte de la nucleoproteína y de la proteína M.

– Vacunas con antígenos de superficie o vacunas de subunidades (VAS). Vacunas fraccionadas que contienen únicamente los antígenos de superficie unidos por sus extremos lipófilos.

Todas ellas tienen una eficacia similar, aunque no existen estudios rigurosos que lo confirmen.

Los programas de vacunación anual señalan dos grandes grupos poblacionales en los que su administración está especialmente indicada (tabla 2): a personas que presentan un riesgo elevado de padecer complicaciones y a las que pueden transmitir la gripe a individuos de alto riesgo.

Las contraindicaciones de la vacuna antigripal son muy escasas. La más notable es la hipersensibilidad a las proteínas del huevo, puesto que los viriones son cultivados en huevos embrionados. Las contraindicaciones restantes son las generales para todas las vacunas.

La vacuna debe administrarse anualmente, semanas antes de la previsible difusión de los virus gripales en la población. En España, según el Centro Nacional de Gripe, con sede en Valladolid, la gripe anual aparece en la segunda quincena de diciembre. Por ello, las autoridades sanitarias aconsejan la vacunación en septiembre-octubre para estar prevenidos durante todo el invierno, puesto que la prevención es eficaz a partir de 7-10 días

de la administración de la vacuna, siendo su duración aproximadamente de 6 meses. Sin embargo, no existe ningún problema en vacunarse durante los meses de noviembre e incluso más tarde, siempre que la Vigilancia Epidemiológica Española no haya detectado la presencia del virus.

La vacuna se administra a los adultos con una sola dosis por vía intramuscular o subcutánea profunda. Se puede administrar en las tres formas explicadas anteriormente: VVE, VVF o VAS. En los niños se utilizan las formas VVF o VAS; de 6 meses a 12 años se administra de forma fraccionada; mientras que a los mayores de 12 años se les puede administrar de forma única.

Los efectos secundarios de la vacunación antigripal son poco importantes; se estima que un 5% tiene molestias locales, como dolor, inflamación o eritema en el lugar de inoculación. Raramente, en los niños y personas mayores vacunadas por primera vez, aparece fiebre o otras reacciones sistémicas.

Cada año se utiliza una forma nueva de la vacuna. También juega un importante papel la experiencia inmunitaria previa, por lo que los resultados de la vacunación gripal son difíciles de cuantificar. Aun así, existen numerosos estudios que demuestran su efectividad, pues se estima que en los individuos sanos es del 70-90%, pero es menor en el caso de los ancianos.

Perspectivas de futuro

Actualmente se están realizando numerosas investigaciones para encontrar vacunas antigripales más eficaces que confieran una protección más prolongada y de fabricación y aplicación más simple. Algunas líneas de investigación intentan conseguir una línea celular de origen humano para sustituir el cultivo de los viriones en huevos embrionados y así evitar el principal problema de hipersensibilidad de la actual vacuna.

Por otro lado, las vacunas con virus atenuados presentan perspectivas muy interesantes. Este tipo de vacunas han demostrado en otras infecciones virales una mayor eficacia, ya que estimulan una inmunidad semejante a la natural; además, si es administrada por vía mucosa, induce una inmunidad local con inmunoglobulinas secretoras, muy importante al tratarse de un virus que afecta a las vías respiratorias. De este modo, la dosis necesaria es menor y su administración más cómoda. En Estados Unidos se están realizando numerosos ensayos clínicos para demostrar la eficacia y seguridad de este tipo de vacuna.

En el ámbito experimental se están buscando otras alternativas como los péptidos sintéticos (de H y/o N) obtenidos por ingeniería genética, o la utilización de adyuvantes para mejorar la inmunogenicidad.

Raramente, en los niños y personas mayores vacunadas por primera vez, aparece fiebre o otras reacciones sistémicas

Otra alternativa innovadora, pero aún en fase experimental, son las vacunas de ADN, es decir, la inoculación directa al paciente de la molécula de ADN que codifica para el antígeno que confiera la inmunidad o protección. Pero aunque se han realizado algunos estudios que demuestran una amplia respuesta ante distintas variantes de un mismo tipo, aún se desconoce casi por completo la seguridad de este tipo de vacunas. □

Bibliografía general

Cox NJ, Subbarao K. Influenza. Lancet 1999; 354 (9): 1277-1282.

Figura: www.infogripe.com.

Mims, Playfair, Roitt et al. Microbiología médica. Madrid: Harcourt, 2000; 208-211.

Salleras Ll. Vacunaciones preventivas: principios y aplicaciones. Barcelona: Masson, 1998; 229-257.

Stanier Y et al. Microbiología. Barcelona: Reverté, 1992.