

Virus de la gripe y virus respiratorio sincitial: estrategias de inmunización activa

G. Mato Chaín^a, A. Mariano Lázaro^a, G. Rodríguez Caravaca^b y J. Fereres Castiel^a

Magnitud y trascendencia de la gripe

La gripe es un problema de salud pública por la morbi-mortalidad y los costes económicos y sociales que comporta. Se presenta en brotes epidémicos cada 2-3 años, durante los meses fríos, y en forma de pandemias cada 10-20 años¹. Afecta anualmente al 10-20% de los adultos^{2,3}, al 40% de los preescolares y al 30% de los escolares^{2,4}. En España se alcanzan tasas de 300-500 casos/100.000 habitantes (2.000.000-3.000.000 de casos notificados por año)⁵. La mortalidad en mayores de 65 años oscila entre 30-150 muertes/100.000 individuos⁶. A la mortalidad directamente causada por la gripe se suma la sobremortalidad debida a patologías exacerbadas por la enfermedad, con una relación de 10 muertes asociadas a la gripe por cada caso certificado como tal⁷. En España, más del 95% de los fallecimientos por gripe ocurre en mayores de 60 años⁸. Los lactantes son el grupo con mayor mortalidad relacionada con la gripe en los niños (56% de las muertes en menores de 15 años previamente sanos)⁹.

En EE.UU. la gripe produce un exceso de 114.000 hospitalizaciones/año⁶. La tasa de hospitalización en menores de 5 años es de 100-500/100.000 niños⁶, constituyendo el segundo grupo de riesgo de complicaciones tras los mayores de 65 años⁹. Este exceso de hospitalizaciones es similar en los lactantes y los adultos cuyos factores de riesgo indican la inmunización (30-45/100.000/año)⁹. La gripe causa un exceso de visitas médicas del 35% en menores de 3 años, y del 10-30% en el uso de antibióticos en menores de 15⁹. La media estimada de días de trabajo perdidos es de 3-4 días².

La vacunación como estrategia de prevención

Entre las limitaciones para la prevención de la gripe destacan la ausencia de un tratamiento que acorte el período de

Puntos clave

- Como estrategia para incrementar la cobertura vacunal frente a la gripe, se recomienda potenciar la identificación de los individuos de riesgo en cualquier contacto de éstos con el medio sanitario o con instituciones que dirijan sus servicios a este colectivo.
- La vacunación antigripal sistemática de la población infantil puede constituir, en un futuro próximo, una estrategia relevante para el control de la gripe en la población general.
- Los nuevos preparados vacunales frente al virus de la gripe, más eficaces, seguros y de administración más sencilla, podrían facilitar el aumento de la cobertura vacunal.
- Se están estudiando en humanos nuevas vacunas frente a la infección por el virus respiratorio sincitial, lo que puede suponer un cambio en la estrategia de control de esta enfermedad.

transmisibilidad y la escasa factibilidad del aislamiento³. Las estrategias de prevención se dirigen hacia los individuos susceptibles (inmunoprofilaxis con vacuna y administración de quimioprofilaxis a grupos específicos)⁶. La vacunación se relaciona con reducciones del 56% de la infección respiratoria, de un 53% de la neumonía, del 50% en la hospitalización y del 68% en la mortalidad¹⁰, así como del 34-44% de las visitas médicas, del 32-45% en los días de trabajo perdidos y del 25% del consumo de antibióticos⁶.

Cuando la composición antigénica de las cepas vacunales y las circulantes es similar, la eficacia vacunal en menores de 65 años es del 70-90%¹. En ancianos e individuos con enfermedades crónicas el nivel de anticuerpos es menor, pero la vacunación puede reducir las complicaciones, hospitalización y muerte⁶. También se han descrito niveles de protección inferiores en los niños, especialmente de 3 a 5 años, en los que la eficacia oscilaría sólo entre el 0 y el 27%¹.

^aServicio de Medicina Preventiva. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. España.

^bUnidad de Medicina Preventiva. Fundación Hospital Alcorcón. Madrid. España.

Correspondencia:
Gloria Mato Chaín.
Servicio de Medicina Preventiva. 4.ª planta, Ala Norte.
Hospital Clínico San Carlos.
C/ Profesor Martín Lagos, s/n.
28040 Madrid. España.
Correo electrónico: uinvest4@hsc.es

Palabras clave: Vacunación. Virus influenza. Virus respiratorio sincitial.

TABLA 1
Indicaciones de la vacunación frente al virus de la gripe

Grupo	Indicación
Personas con riesgo elevado de padecer complicaciones	Mayores de 65 años
	Residentes de centros crónicos o geriátricos
	Adultos y niños con enfermedades crónicas del aparato circulatorio o respiratorio, incluida el asma
	Adultos y niños que en el año precedente han requerido seguimiento médico u hospitalización por causa de enfermedades metabólicas crónicas (incluida la diabetes mellitus), insuficiencia renal, hemoglobinopatías o inmunodepresión (incluida la yatrogénica y la causada por el VIH)
	Niños y jóvenes (entre 6 meses y 18 años) que reciben tratamiento prolongado con ácido acetilsalicílico y que puedan desarrollar un síndrome de Reye tras una gripe
Personas entre 50 y 64 años	Mujeres que se encuentren en el segundo o tercer trimestre del embarazo durante la temporada de gripe
	Esta recomendación se debe a que en este grupo de edad la posibilidad de padecer complicaciones es mayor que en los más jóvenes, debido a la alta prevalencia de factores de riesgo
Personas que puedan transmitirla a individuos de alto riesgo	Personal sanitario destinado a cuidados hospitalarios y ambulatorios, incluido el personal de servicios de emergencia
	Empleados de instituciones donde residan individuos de alto riesgo (residencias geriátricas, de cuidados crónicos, etc.)
	Cualquier persona que preste atención a sujetos de alto riesgo (cuidadores sociales, visitantes, trabajadores voluntarios)
	Contactos domiciliarios (incluidos niños) de individuos de alto riesgo
Otros grupos específicos	Viajeros. En los individuos con alto riesgo de complicaciones que no hayan recibido la vacuna frente a la gripe durante el otoño o invierno anteriores, debería considerarse la vacunación en las siguientes situaciones: 1. Viaje a los trópicos 2. Viajes organizados con grandes grupos turísticos (en cualquier período del año). 3. Viajes al hemisferio sur durante los meses de abril-septiembre
	Los grupos que realizan servicios esenciales para la comunidad (cuerpos de policía, bomberos, Protección Civil, etc.) deben ser vacunados para asegurar la prestación de dichos servicios durante las epidemias de gripe

Las indicaciones de vacunación del Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) se resumen en la tabla 1⁶. Adicionalmente, se debe ofrecer la vacuna a todo individuo mayor de 6 meses que desee reducir el riesgo de gripe. En la tabla 2 se exponen algunos aspectos importantes a considerar por el personal de enfermería, cuya actividad desempeña un papel fundamental en la vacunación.

Limitaciones de la vacunación en la prevención de la gripe

Una importante limitación es la disponibilidad de la vacuna en el período recomendado para su administración (octubre-noviembre en el hemisferio norte). Para paliar esta situación, el ACIP recomienda vacunar inicialmente a los individuos con alto riesgo de complicaciones y al personal sanitario, iniciar la vacunación del colectivo de 50-64 años en diciembre y continuar los esfuerzos por vacunar a los grupos de alto riesgo durante el mes de diciembre y los posteriores⁶.

En España, el número de dosis de vacuna antigripal consumidas se considera alto (180-190/1.000 habitantes)¹¹,

así como la cobertura vacunal en los mayores de 64 años (en torno al 60%)¹². El actual estancamiento del número de dosis de vacuna consumidas en España indica que se requieren nuevos esfuerzos de captación de la población diurna para mejorar la cobertura vacunal (tabla 3)^{6,13-15}.

La vacunación de los niños es relevante para el desarrollo de estrategias de control, ya que eliminan títulos altos de virus durante períodos de hasta dos semanas⁴ y constituyen la principal fuente de diseminación en los períodos epidémicos. Estrategias basadas en la vacunación de la población escolar han conseguido reducir de tres a 4 puntos el exceso de mortalidad por gripe en la población general¹⁶. Los principales obstáculos para la inmunización sistemática de la población infantil son la necesidad de su administración anual, el probable rechazo de la inclusión de nuevas vacunas inyectables en el calendario, la necesidad de administrar dos dosis en los menores de 9 años vacunados por primera vez, la falta de información sobre la interferencia con otras vacunas y los costes económicos añadidos⁹. En un futuro próximo, los nuevos preparados vacunales más eficaces, seguros y de administración más sencilla podrían facilitar la inmunización sistemática de los niños.

TABLA 2
Consideraciones sobre la vacunación antigripal

El papel del personal de enfermería es clave para aumentar la cobertura, efectividad y eficiencia de los programas de vacunación mediante la realización de actividades de identificación y captación de la población diana, logística de la cadena de frío, valoración de la historia clínica, anamnesis prevacunacional, preparación y administración de la vacuna, educación sanitaria, vigilancia y atención posvacunal, registro, evaluación de estructura, proceso y resultado

Los pacientes deben ser advertidos de que la vacunación antigripal no previene otras enfermedades del tracto respiratorio ni la gripe producida por serotipos diferentes de los contenidos en la vacuna

La vacunación debe ser anual mientras persistan los motivos que la indiquen. La vacunación anual repetida no disminuye la protección conferida por la misma

Una infección simple de las vías respiratorias superiores sin fiebre o con fiebre moderada no es contraindicación para la vacunación

Los agentes antivirales no deben reemplazar a la vacunación como medida de prevención primaria

Las vacunas no deben llegar congeladas al punto de recepción. Se mantendrán refrigeradas entre 2 y 8 °C

La vía de administración es intramuscular profunda. La vacuna debe aplicarse a temperatura ambiente

Nuevas vacunas frente a la gripe

Vacunas de virus inactivados

- La utilización de nuevos medios de cultivo del virus (células de mamíferos) para incrementar la inmunogenicidad y facilitar la producción de la vacuna¹.
- El uso de ADN recombinante para producir subunidades purificadas que permitan la administración de mayor cantidad de antígeno sin aumentar la reactogenicidad¹.
- La combinación de una emulsión adyuvante de agua en aceite (MF59) con subunidades antigénicas del virus. Puede inducir una mayor respuesta en ancianos que las vacunas tradicionales con unas reacciones adversas similares, excepto en el caso de las reacciones locales, que parecen ser más frecuentes en los receptores de la nueva vacuna¹⁷.

Vacunas de virus atenuados

- Vacunas atenuadas de administración intranasal. Esta nueva vacuna podría ser la idónea para la inmunización sistemática de la población infantil⁹. Induce respuesta inmunitaria sistémica y local (IgA secretora en mucosa nasal), y su vía de administración es mejor aceptada que la parenteral⁶. Se elaboran con unas cepas maestras atenuadas y adaptadas al frío. Después se generan virus gripales resistentes empleando estas cepas maestras y las cepas que corresponden a la estación gripal, con el resultado final de una nueva cepa viral que contiene los 6 genes internos de la cepa maestra (que le confieren adaptación al frío) y los dos genes que codifican la hemaglutinina y neuraminidasa de la cepa circulante⁴. Las cepas resultantes sólo son capaces de replicarse a temperaturas inferiores a 32-33 °C; dentro del tracto respiratorio, estas temperaturas sólo se dan en la nasofaringe⁹. La eficacia frente a la gripe demostrada por cultivo en población infantil (15 a 71 meses de edad) alcanza el 94% tras la administración de dos dosis de vacuna¹. Además, induce inmunidad heterotípica, demostrando una eficacia superior al 85% frente a cepas no contenidas en la vacuna. Los efectos secundarios más frecuentes son rinorrea y congestión nasal, que aparecen en la mitad de los niños vacuna-

dos, y la fiebre, casi siempre leve o moderada, que se presenta en un 15% de los casos⁴.

- Producción de virus recombinantes con ARN obtenido a partir de un plásmido de ADN. Permite la incorporación de antígenos procedentes de diferentes virus de la gripe¹.
- Uso de vacuna de ADN desnudo. Inyección directa de ADN para inducir inmunidad celular y humoral. Este plásmido de ADN contiene la secuencia genética que codifica las proteínas de superficie del virus influenza¹.

Virus respiratorio sincitial (VRS)

El VRS es el principal agente causal de infecciones del tracto respiratorio inferior en menores de 2 años (bronquiolitis y neumonías). En España, se estima que el VRS ocasiona al año 15.000-20.000 consultas de urgencia y 7.000-14.000 hospitalizaciones¹⁸.

En adultos, el VRS se presenta en el 10% de los mayores de 65 años ingresados por infecciones del tracto respiratorio inferior, describiéndose brotes de infección respiratoria por VRS en inmunodeprimidos y en residencias de ancianos. En un estudio realizado en España, se encontró evidencia serológica de infección aguda por VRS en el 6,8% de los casos no inmunodeprimidos con neumonía adquirida en la comunidad^{19,20}.

La inmunidad al VRS no es permanente y las reinfecciones son frecuentes, presentando éstas una incidencia estacional (entre noviembre y marzo). En la actualidad se están estudiando en humanos varios tipos de vacunas:

- Las vacunas de virus vivos se administran por vía intranasal estimulando la inmunidad local secretora y la sistémica. Son genéticamente estables e inmunógenas en niños y adultos. No producen exacerbación de la enfermedad en los niños que se infectan. Sin embargo, la atenuación puede ser insuficiente para los niños que no han tenido enfermedad previa y el VRS puede transmitirse a otras personas.
- Las vacunas de subunidades contienen la glucoproteína F purificada del VRS. Algunas se administran por vía intramuscular y otras por vía intranasal. En el 50-75% de los

TABLA 3
Estrategias de vacunación antigripal

Lugar/grupo	Estrategia
Centros de salud	Vacunación oportunistas: ofrecimiento de la vacuna a la población de riesgo que entre en contacto con atención primaria antes de la temporada gripal
	Informar y sensibilizar a la población diana sobre la necesidad de vacunarse
	Divulgación de la campaña en medios de comunicación locales (radio, periódico), carteles, hojas informativas desde el área de cita previa y consultas
	Educación sanitaria individualizada de la población desde las consultas médicas y de enfermería para vencer las barreras, miedos y falsas concepciones sobre la vacunación
	Realización de recordatorios postales (carta personalizada) o telefónicos a la población de riesgo mediante informatización de los sistemas de información y registro
	Instrucciones previas de vacunación en las consultas de enfermería
	Recaptación de aquellos pacientes que no acuden a las citas de vacunación
	Captación de colectivos marginales (inmigrantes, etc.) mediante los servicios de asistencia social
	Mejorar la accesibilidad a los puntos de vacunación
	Planificar programas de vacunación en lugares no tradicionales
Hospitales	Flexibilidad de horarios y citas, y eliminación de barreras burocráticas
	Vacunación antes del alta hospitalaria de los individuos pertenecientes a grupos de alto riesgo y pacientes que han requerido hospitalización por problemas relacionados con un mayor riesgo de complicaciones al padecer gripe
Atención domiciliaria	Administración de la vacuna en el domicilio de la población de riesgo
	Indicación de vacunación a los cuidadores y convivientes de estos pacientes
Centros proveedores de servicios a población de riesgo	Ofertar la vacunación a los individuos de riesgo desde antes del inicio de la temporada de gripe (colaboración intersectorial con los servicios sanitarios de centros sociales, recreativos, residencias, centros de hemodiálisis, centros para crónicos, etc., ya sean públicos o privados)
Personal sanitario	Ofrecimiento de la vacunación en su puesto de trabajo (búsqueda activa)
	Realización de campañas de educación del personal sanitario acerca de los beneficios de la vacuna sobre su salud y la de los pacientes

vacunados producen un aumento significativo de los anticuerpos neutralizantes. No producen exacerbación de la enfermedad en los niños que se infectan.

Una estrategia de vacunación en investigación es la inmunización durante el último trimestre de embarazo, con el objetivo de reforzar los títulos de anticuerpos maternos transferidos vía transplacentaria¹.

En un futuro próximo, la disponibilidad de nuevas vacunas frente al VRS y el virus de la gripe puede suponer cambios en la estrategia de prevención de estas enfermedades, sin abandonar los esfuerzos actuales por mejorar la cobertura, efectividad y eficiencia de los programas de vacunación.

Bibliografía

1. Malhotra A, Kirlov LR. Influenza and respiratory syncytial virus. Update on infection, management, and prevention. *Pediatr Clin North Am* 2000;47:353-72.
2. Neuzil KM, Griffin MR, Schaffner W. Influenza vaccine: issues and opportunities. *Infect Dis Clin North Am* 2001;15:123-41.
3. Domínguez A, Vidal J. Nuevas vacunas contra la gripe por vía inhalatoria. *Aten Primaria* 1999;24:313-5.
4. Ruiz J. Vacuna intranasal frente a la gripe. En: Campins M, Moraga FA, editores. 2001 Vacunas. Barcelona: Prous Science, S.A., 2001; p. 173-9.
5. Servicio de Vigilancia Epidemiológica del Centro Nacional de Epidemiología. Vigilancia epidemiológica de la gripe en España. Temporadas 1998-1999 y 1999-2000. *Bol Epidemiol Sem* 2000;8:33-4.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2001; 50(RR-4):1-63.
7. Curwen M, Dunnell K, Ashley J. Hidden influenza deaths. *BMJ* 1990;300:896.
8. Bayas JN, Vileya A, Adell C, Bertan MJ. Gripe: riesgos de la enfermedad frente a riesgos de la vacunación. *Med Clin (Barc)* 1999;113:756-7.
9. Corretjer JM. Gripe en la edad pediátrica: interés de la vacunación. *Vacunas Invest Pract* 2001;2(Supl 2):24-7.
10. Gross PA, Hermógenes AW, Sacks HS, Lau J, Levandowski RA. The efficacy of influenza vaccines in elderly persons. A me-

- ta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1995; 123:518-27.
11. Ambrosch F, Fedson DS. Influenza vaccination in 29 countries: an update to 1997. *Pharmacoeconomics* 1999;16(Suppl 1):47-54.
 12. Dirección General de Salud Pública. Informe sobre vacunación antigripal temporada 1999-2000. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2000.
 13. Puig-Barberá J, Ors ZP, Vilches C, Lloria F, por el Grupo para el Estudio del Impacto de Diversas Actividades en la Cobertura Vacunal (GEDAC). Impacto de distintas estrategias en las tasas de vacunación antigripal en los ancianos. *Aten Primaria* 1999;23:339-45.
 14. Shefer A, Briss P, Rodewald L, Bernier R, Strikas R, Faasuf H, et al. Improving immunization coverage rates: an evidence-based review of the literature. *Epidemiologic Reviews* 1999;21:96-142.
 15. Zimmerman RK, Silverman M, Janosky JE, Mieczkowski TA, Wilson SA, Bardella IJ, et al. A comprehensive investigation of barriers to adult immunization: a methods paper. *J Fam Pract* 2001;50:703-12.
 16. Reichert TA, Sugaya N, Fedson DS, Glesen WP, Simomen L, Tashiro M. The Japanese experience with vaccinating school-children against influenza. *N Engl J Med* 2001;344:889-96.
 17. Prugnola A. The MF59 influenza adjuvanted vaccine. *Vacunas Invest Pract* 2001;2(Suppl 2):33-8.
 18. Carbonell X, Quero J, Comité de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología y Junta Directiva de la Sociedad Española de Neonatología. Recomendaciones para la prevención de la infección por virus respiratorio sincitial. *An Esp Pediatr* 2000;52:372-4.
 19. Falsey AR, Edward EW. Relationship of serum antibody to risk of respiratory syncytial virus and influenza A infections in the hospitalized elderly. *J Infect Dis* 1995;172:389-94.
 20. Lérica A, Marrón A, Casanova A, Rosón B, Carratalá J, Gudiol F. Infección por virus respiratorio sincitial en adultos ingresados por neumonía adquirida en la comunidad. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000;18:177-81.