

Vacuna de la gripe

ENRIQUE BERNAOLA

Unidad de Enfermedades Infecciosas y Neumología. Servicio de Pediatría. Hospital Virgen del Camino. Pamplona. Navarra. España.
bernaola@teletel.es

La gripe es una enfermedad infecciosa (viral) muy contagiosa, de presentación invernala, gravedad variable y curso epidémico. Su importancia viene dada por la gran incidencia que tiene cada año, ya que el virus que la causa tiene frecuentes mutaciones, por lo que el pasar la enfermedad no confiere inmunidad frente a futuros contactos con el microorganismo. Dada su gran incidencia mundial, con una afectación anual del 15-20% de la población, constituye un problema de salud pública de considerables dimensiones, que necesita para su control importantes inversiones sanitarias todos los años. Para su prevención y tratamiento existen vacunas y medicamentos antivirales.

Epidemiología

La enfermedad en el hemisferio norte se produce en los meses fríos, de noviembre a marzo, y en especial de diciembre a febrero. El pico máximo de la enfermedad se produce a lo largo de un mes y puede variar en las diversas temporadas, el 90% de los casos suceden a lo largo de 60 días. Las cifras medias de incidencia se sitúan en el pico de la epidemia anual entre 300 y 600 casos por 100.000 habitantes y esta incidencia (fig. 1) varía según las edades. El número de casos es mucho mayor en los niños y adolescentes de 0 a 14

años. La incidencia declina en las edades posteriores y la más baja se da en mayores de 65 años. Las características de la gripe en la edad pediátrica son muy relevantes para entender la importancia que los niños tienen en la diseminación, características y gravedad de las epidemias de la enfermedad.

La enfermedad se disemina entre los niños pequeños de forma rápida dada la aglomeración de niños en guarderías y colegios; la tasa de ataque en preescolares es del 35% y en los escolares un poco inferior (30%). Es especialmente relevante la elevada tasa de ataque en guarderías, que llega hasta el 50%^{1,2}. Los niños son los más importantes diseminadores de la enfermedad, contagiando a los adultos en contacto. Excretan virus entre 7 días antes del inicio de los síntomas clínicos y 7 días después de que comiencen, mientras que el adulto lo hace no más allá de 2 días antes y 5 días una vez iniciada la enfermedad, y la carga viral de virus excretados es mucho mayor en el niño que en el adulto. Por estos motivos se considera a los niños los grandes diseminadores de la enfermedad³. La importancia que tienen en la transmisión de la gripe se prueba de una forma rotunda con la experiencia japonesa. En este país se inició una campaña de vacunación escolar en el año 1977 y, sin conseguir una tasa de cobertura vacunal muy elevada, hizo disminuir la incidencia de enfermedad de forma notable en todas las edades y, lo que es aún más relevante, disminuyó la mortalidad global en Japón por cualquier causa. Esta campaña se suspendió al cabo de 10 años y la cifra de mortalidad global relacionada con la gripe aumentó de forma significativa. El cálculo de eficacia de esta campaña se concretó en una muerte evitada por cada 420 niños vacunados⁴ (fig. 2).

Puntos clave

- Las mutaciones constantes del virus de la gripe obligan a elaborar vacunas anualmente.
- Los niños son el grupo de edad que tiene una mayor morbilidad por gripe y los que más diseminan la enfermedad.
- La infección por el virus de la gripe en niños causa gran número de visitas médicas, hospitalizaciones y consumo de antibióticos.
- La vacunación universal de gripe a los niños menores de 3 años puede ser una realidad en Europa próximamente.
- La vacuna de virus atenuados adaptada al frío es la vacunación del futuro, en especial en la edad pediátrica.

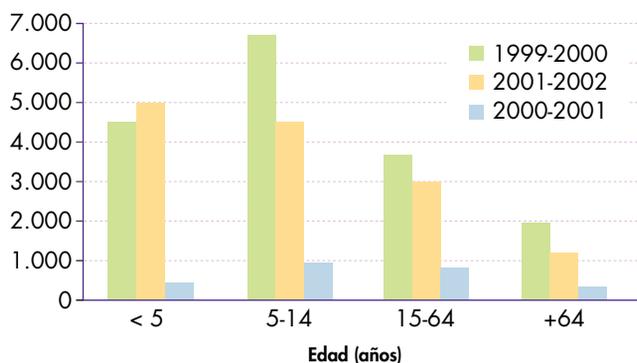
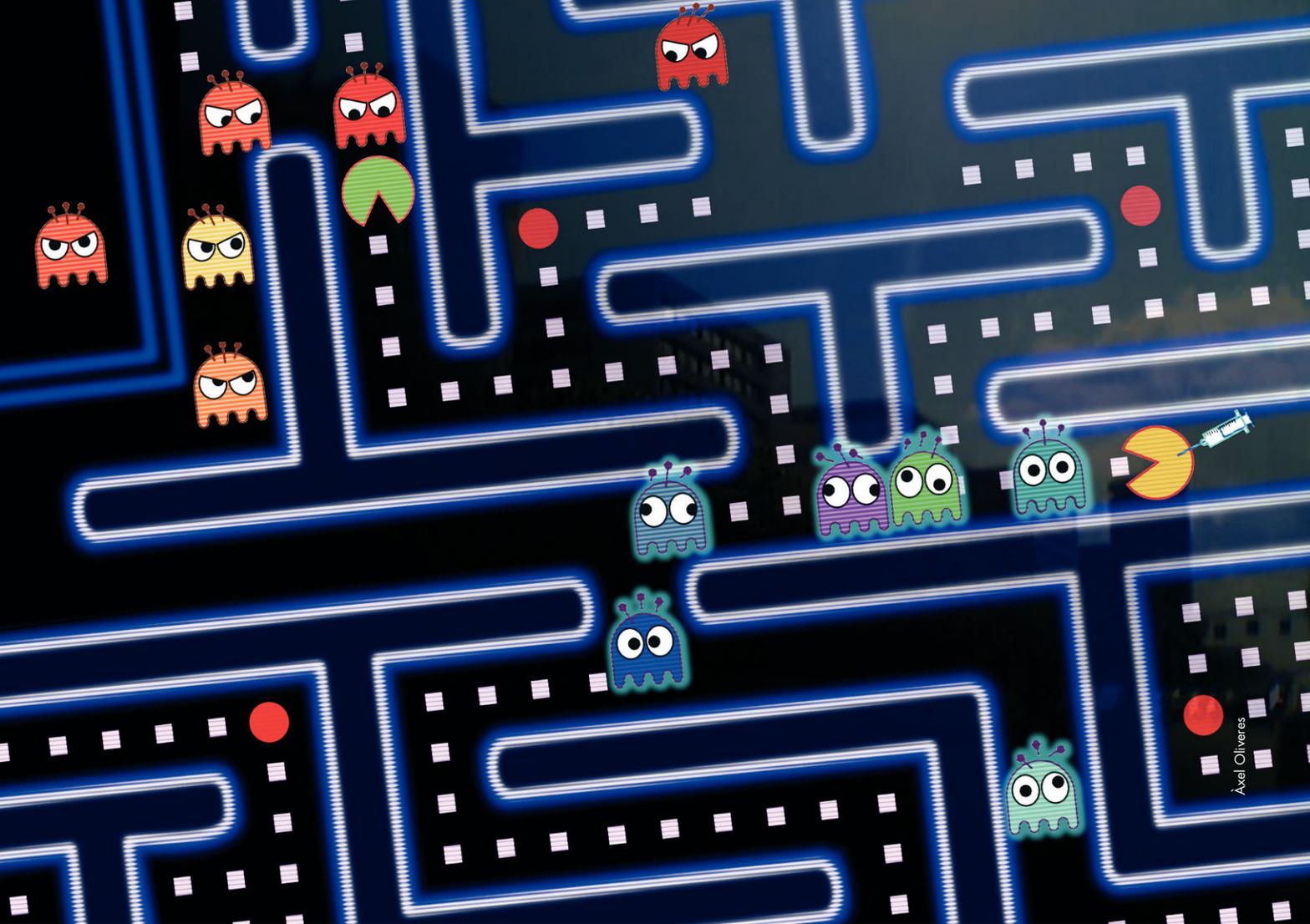


Figura 1. Distribución por grupos de edad de la incidencia de la gripe en España. Fuente: RENAVE (Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica).



La gripe en los niños no comporta una mortalidad elevada, pero sí es motivo de un elevado consumo de recursos sanitarios en comparación con los adultos y los ancianos. Las visitas médicas son muy numerosas, de modo que las consultas pediátricas llegan a incrementarse en un 50-100% y, en consecuencia, también el consumo de antibióticos y la hospitalización⁵⁻⁸. Esta situación es especialmente manifiesta en lactantes y niños sanos menores de 24 meses y en los que tienen una enfermedad de base (diabetes, nefropatía-

as, mucoviscidosis, neumatías crónicas, inmunodeprimidos), que llegan a alcanzar, durante la epidemia de gripe, tasas de ingreso hospitalario similares a las de los mayores de 65 años.

La enfermedad en la edad infantil tiene un impacto socioeconómico importante porque comporta, además de lo ya comentado, un importante absentismo escolar y ausencias al trabajo por parte de los padres, que o son contagiados por sus hijos o deben cuidarlos mientras están enfermos⁹.

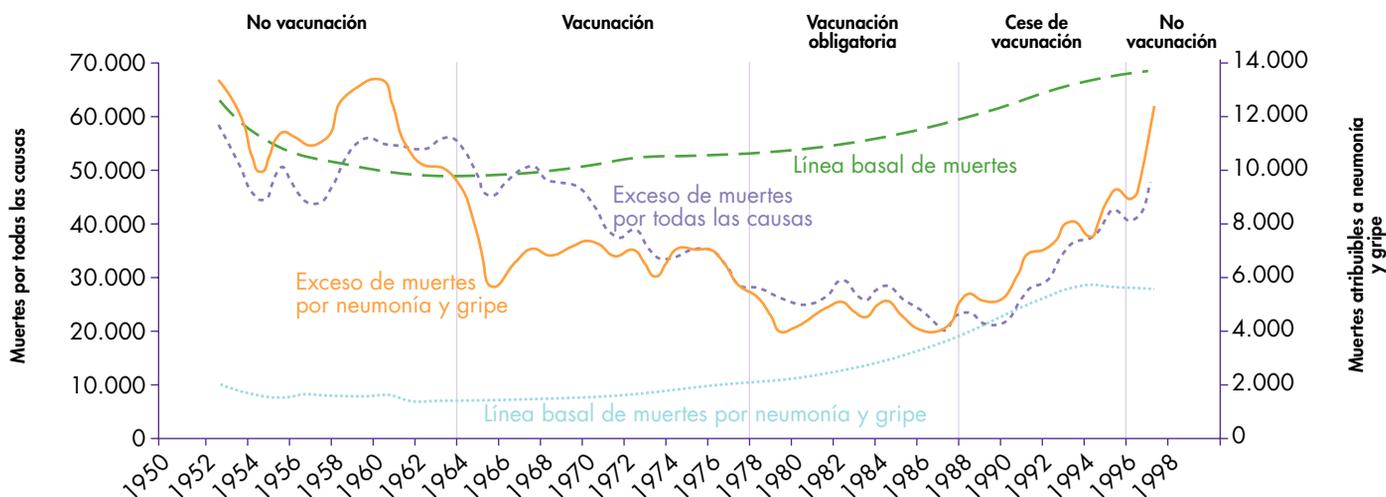


Figura 2. Vacunación de escolares en Japón a partir de 1977: disminución de la mortalidad en todas las edades. (Tomada de Reichert et al⁴.)

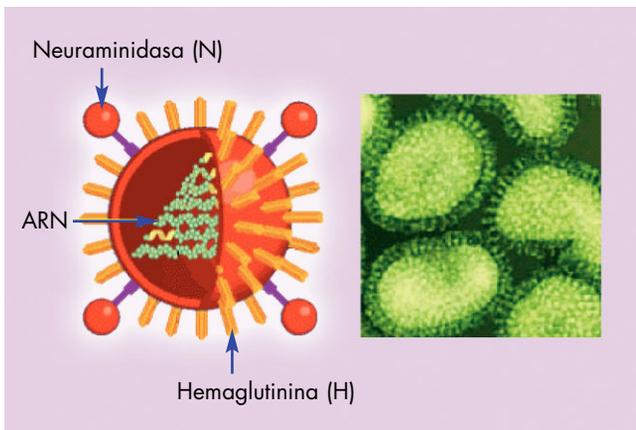


Figura 3. Esquema de las estructuras del virus de la gripe.

Características del virus de la gripe

Para entender la epidemiología y las medidas de prevención de la gripe es necesario conocer la estructura y características del virus. Se trata de un virus ARN perteneciente a la familia de Orthomyxovirus y tiene 3 tipos (A, B y C) que se diferencian por las características antigénicas de las dos proteínas que contienen en su interior y por su distinta expresividad clínica: el virus A origina epidemias y pandemias, el virus B da origen a casos esporádicos y epidemias más circunscritas, y el virus C carece de importancia epidemiológica y provoca infecciones subclínicas. El virus tiene una estructura redondeada y en su interior contiene la información genética en un ARN fragmentado en 8 partes independientes que codifican diferentes proteínas. Cada uno de estos fragmentos está unido a una proteína N (nucleoproteína). La envoltura contiene 2 proteínas que confieren al virus un aspecto espiculado (fig. 3). Estas proteínas de la cápsula son la neuraminidasa (N) y la hemaglutinina (H), que configuran los subtipos y cepas de los virus A y B. La neuraminidasa permite al virus penetrar y posteriormente liberarse de la célula infectada. La hemaglutinina consigue que el virus quede unido a la célula huésped.

El virus de la gripe tiene constantes mutaciones. En teoría, una misma persona puede enfermarse de gripe en diversas ocasiones, ya que la inmunidad conferida al infectarse un año no proporciona protección para contactos posteriores con el virus mutado. Estos cambios o mutaciones son de 2 tipos: *a)* mutaciones menores (llamadas *drift*), y *b)* mutaciones mayores (llamadas *shift*). Las primeras se producen en los genes de las proteínas H y N, ocurren cada 2-5 años y la cepa resultante causa epidemias de mayor o menor intensidad. Las mutaciones mayores sólo se dan en el virus A y producen subtipos H y N nuevos y diferentes frente a los que la población no tiene ninguna experiencia previa ni siquiera parcial, por lo que la afectación, extensión y gravedad de la infección son mucho mayores dando origen a una pandemia. Para que estos cambios antigénicos mayores se produzcan, es necesario que el virus de la gripe aviar o porcino infecte directamente al ser humano e intercambie material genético con el virus humano, lo que da lugar a un virus con unas características diferentes y para el que los humanos carecemos de experiencias previas, por lo tanto, de anticuerpos. Estas pandemias pueden afectar a millones de personas y son de una extraordinaria gravedad.

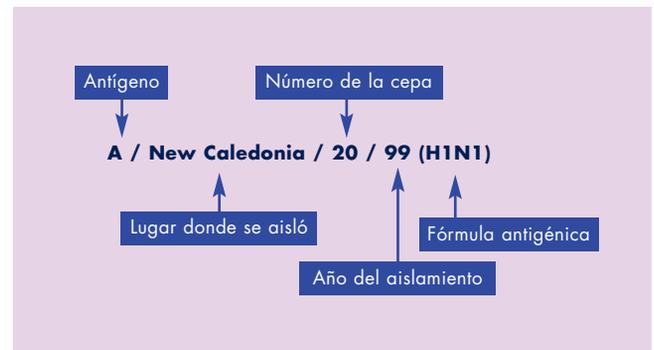


Figura 4. Nomenclatura de las cepas del virus de la gripe.

A / New Caledonia / 20 / 99 (H1N1)
A / California / 7 / 2004 (H3N2)
B / Shanghai / 361 / 2002

Figura 5. Cepas recomendadas para elaborar las vacunas de la temporada 2005-2006.

En febrero de 2005 se comunicó en el sudeste asiático la transmisión de un virus de gripe aviar A (H5N1) de una persona a otra¹⁰. Esta situación insólita es una de las condiciones necesarias para que pueda iniciarse una pandemia.

Los virus de la gripe se denominan según el tipo, el origen geográfico, su año de aislamiento y los subtipos H y N (fig. 4). Debido a las mutaciones menores que se producen cada temporada, una vez al año la Organización Mundial de la Salud hace la recomendación sobre la cepa de virus que previsiblemente circulará la siguiente temporada, para iniciar la fabricación de las vacunas apropiadas para dicha temporada (fig. 5).

Vacunas de la gripe

La vacunación es la medida preventiva más eficaz para disminuir la incidencia y morbilidad de la gripe. Tiene la peculiaridad de tener que hacerse cada año, pues la composición de la vacuna varía según la cepa de virus gripal prevista para cada invierno. Su inmunogenicidad no dura más allá de los 9 meses, con tasas de protección no muy elevadas, en torno al 70%, incluso algo menores en inmunodeficientes y ancianos. Existen 2 tipos de vacunas: *a)* las vacunas con virus inactivados, y *b)* las vacunas con virus atenuados, que no están comercializadas en Europa.

Vacunas inactivadas

Se obtienen a partir del cultivo de virus en huevos embrionados, inactivándose con formol o betapropiolactona. Son trivalentes, pues contienen 2 cepas del virus A y una del virus B. Existen los siguientes tipos de vacunas inactivadas:

1. Vacunas de virus enteros. Son muy inmunógenas por contener el virus completo, pero producen numerosos y graves efectos adversos y, por lo tanto, no se usan en niños.
2. Vacunas de virus fraccionados, que son mucho menos reactogénicas. En España están comercializadas las siguientes: Vitagripe® (Berna), Vacuna antigripal® (Sanofi Pasteur

MSD), Vacuna antigripal fraccionada® (Leti), Mutagrip® (Aventis Pharma), Gripovac pediátrico®, Gripovac® (Sanofi Pasteur MSD) y Fluorix® (GSK).

3. Vacunas de subunidades. Contienen los antígenos de superficie H y N, y su composición varía cada año según los antígenos prevalentes en la epidemia anual. Son menos inmunógenas. Las comercializadas en España son las siguientes: Chiroflu® (Esteve), Evagrip® y Imovac® (Solvay Pharma).

4. Vacunas de subunidades adyuvadas con el agente MF59, que consiguen una mayor inmunogenicidad. Se recomiendan para personas de edad avanzada con inmunidad deficiente. Están comercializadas: Prodigrip® (Sanofi Pasteur MSD) y Chiromas® (Esteve).

4. Vacunas de subunidades virosómicas. En este tipo de vacunas se introducen las subunidades H y N en virosomas que hacen las veces de la cápsula del virus para remedar lo que sucede cuando se usa la vacuna de virus entero; por lo tanto, se trata de vacunas muy inmunógenas y exentas de reacciones adversas. Está comercializada Inflexal V® (Berna Biotech).

Immunogenicidad y efectividad

La eficacia en la edad pediátrica está en torno al 70-80% y depende de varios factores: las experiencias previas con infección por el virus de la gripe, los distintos preparados vacunales utilizados y las variaciones antigénicas del virus en cada estación. La eficacia va disminuyendo con la edad, de modo que los ancianos responden peor a la vacuna. La efectividad de la vacunación infantil se ha comprobado con la experiencia japonesa⁴.

Dosificación (tabla 1)

La vía de administración es intramuscular. La vacuna debe conservarse a una temperatura de entre 2 y 8 °C.

Indicaciones

La administración de la vacuna inactivada está indicada en niños con riesgo elevado de presentar complicaciones gripales, como los que presentan:

- Enfermedades cardiovasculares o pulmonares crónicas (fibrosis quística, asma grave).
- Enfermedades metabólicas (diabetes, síndrome nefrótico, insuficiencia renal).
- Hemoglobinopatías (anemia de células falciformes).
- Inmunodeficiencias y tratamiento inmunodepresor.
- Tratamiento prolongado con ácido acetilsalicílico (riesgo de síndrome de Reye).

Tabla 1. Dosificación de las vacunas inactivadas

Edad	Dosis	Tipo de vacuna
6-35 meses	Media dosis: 0,25 ml*	Virus fraccionados o subunidades
3-8 años	1 dosis: 0,50 ml*	Virus fraccionados o subunidades
> 9 años	1 dosis: 0,50 ml	Virus fraccionados o subunidades

*Si se trata de la primera vez que se vacunan, administrar 2 dosis separadas por 4 semanas.

Asimismo está indicada en:

- Adultos y niños convivientes con inmunodeprimidos.
- Personal sanitario que atiende a niños de riesgo.
- Profesores y cuidadores de guardería.

Vacunación universal pediátrica

Tanto la Academia Americana de Pediatría como la Sociedad Canadiense de Pediatría¹¹ indican la vacunación universal a niños de entre 6 y 23 meses. El objetivo es disminuir la morbilidad en este grupo de edad y reducir la transmisibilidad a grupos de personas de riesgo elevado como ancianos y enfermos crónicos. Esta estrategia se irá incorporando a los países europeos pese a los problemas de administración que tiene. La comercialización de la vacuna de virus de gripe atenuados supondrá una mayor facilidad y operatividad para llevar a cabo un programa de vacunación con altas coberturas a este grupo de edad.

Reacciones adversas

Por lo general las reacciones adversas son escasas con las vacunas fraccionadas o de subunidades. Aparecen reacciones locales, enrojecimiento, tumefacción y dolor en el punto de la inyección. En pocas ocasiones hay reacciones de tipo general como fiebre, cefalea o malestar. Las reacciones alérgicas son muy poco habituales. Existe un mínimo riesgo de que se produzca un síndrome de Guillain-Barré.

Contraindicaciones

No se debe administrar a menores de 6 meses (no hay estudios que hayan demostrado la eficacia y la seguridad de estas vacunas en los primeros 6 meses de vida), ni a los niños que han tenido reacciones graves (anafilaxia) a vacunaciones de gripe previas o a la ingesta de huevo. No se debe vacunar a niños con antecedentes de síndrome de Guillain-Barré. No se recomienda poner la vacuna de gripe inactivada a embarazadas en el primer trimestre de gestación.

La vacuna de la gripe no produce interacciones con otras vacunas, por lo que se puede administrar en el mismo acto vacunal con jeringa y en un lugar anatómico diferente.

Vacunas de virus vivos atenuados adaptados al frío

En el año 2003 se comercializó en Estados Unidos una vacuna atenuada adaptada al frío, de administración en aerosol por vía intranasal. Esta vacuna trivalente, con 2 cepas de virus A y una cepa de virus B, genera inmunidad en toda la mucosa respiratoria desde las fosas nasales y produce inmunidad tanto local como general. Por el momento sólo está indicada en niños desde los 5 años y adultos hasta los 49 años.

Para su fabricación se aprovecha la característica del virus de la gripe, que tiene su ARN fragmentado en 8 segmentos, 2 de los cuales son los que codifican las características genéticas de la H y la N. Se elaboran con cepas de virus que se atenuan adaptándolas al frío por medio de pases en cultivos de huevo embrionado a temperaturas cada vez más bajas. Por este mecanismo se obtiene la cepa llamada maestra, que se combina con la cepa salvaje y los genes de la H y la N se insertan en la cepa maestra, que aporta los 6 fragmentos adaptados al frío; el resultante es una cepa de virus atenuado adaptada al frío y

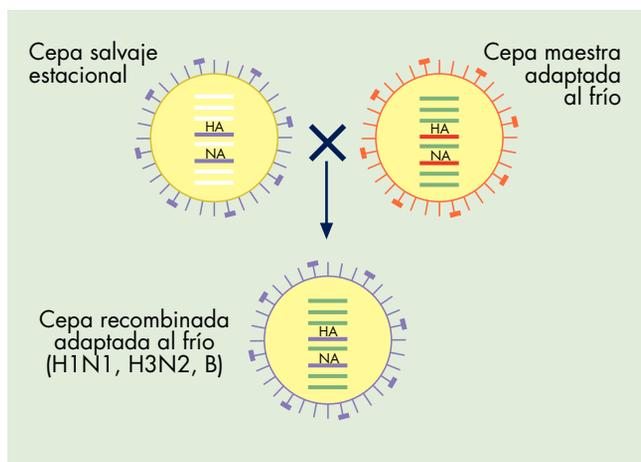


Figura 6. Esquema de preparación de vacuna de virus de gripe atenuada adaptada al frío.

Cepa maestra: cepa de virus que se adapta al frío por pases en cultivos de huevo embrionados a temperaturas progresivamente más bajas. *Cepa salvaje:* cepa salvaje de la epidemia estacional. *Cepa recombinada* de las cepas maestra y salvaje estacional que contiene los 6 fragmentos de ARN adaptados al frío y los 2 fragmentos que codifican la hemaglutinina (H) y la neuraminidasa (N) de la cepa salvaje.

con las características inmunogénicas que le aportan la H y la N, que previsiblemente serán las responsables de la epidemia de la temporada siguiente (fig. 6).

Cuando se combina la cepa maestra adaptada al frío con la cepa del virus que circulará en la temporada y se cultivan juntas, se consiguen cepas que contienen los genes que codifican la adaptación al frío y los que determinan la inmunogenicidad H y N deseada.

La eficacia de esta vacuna es del 90% e incluso es eficaz frente a cepas de virus diferentes de las cepas vacunales. Tiene mayor inmunogenicidad que las vacunas fraccionadas o de subunidades, porque produce inmunidad en la mucosa respiratoria de las vías aéreas superiores^{12,13}.

La reactogenicidad de esta vacuna es baja y puede producir síntomas locales (rinorrea, congestión nasal) y generales (hipertermia).

Dosificación

–En niños de 5 a 8 años no vacunados previamente, 2 dosis separadas 6-10 semanas. En los vacunados previamente con cualquier vacuna de gripe, una sola dosis.

–Desde los 9 a los 49 años, una dosis.

Contraindicaciones

–Menores de 5 años y mayores de 50 años.

–Asma (en los asmáticos puede producir hiperactividad bronquial), neumopatía, cardiopatía, enfermedades metabólicas y renales, diabetes, hemoglobinopatías, inmunodeficiencias, embarazadas y niños o adultos en tratamiento inmunodepresor o con ácido acetilsalicílico.

Esta vacuna es especialmente interesante en la edad infantil debido a su administración por vía intranasal, lo que supone una importante comodidad y no sobrecargar con más pinchazos el calendario infantil.

Bibliografía



- Importante ●● Muy importante
- Epidemiología
- Ensayo clínico controlado

1. ● Monto AS, Sullivan KM. Acute respiratory illness in the community. Frequency of illness and the agents involved. *Epidemiol Infect.* 1993;110:145-60.
2. ● Heikkinen T, Ziegler T, Peltola V, Lehtinen P, Toikka P, Lintu M, et al. Incidence of influenza in Finnish children. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22:S204-S6.
3. Hayden FG, Treanor JJ, Fritz RS, Lobo M, Betts RF, Miller M, et al. Use of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in experimental human influenza: randomized-controlled trials for prevention and treatment. *JAMA.* 1999;282:1240-6.
4. ●● Reichert TA, Sugaya N, Fedson DS, Glezen P, Simonsen L, Tashiro M. The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza. *N Engl J Med.* 2001;344:889-96.
5. Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF, Mitchel EF, Griffin MR. The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visit, and courses of antibiotics in children. *N Engl J Med.* 2000;342:225-31.
6. Glezen WP, Decker M, Joseph SW, Mercree RG Jr. Acute respiratory disease associated with influenza epidemics in Houston, 1981-1983. *J Infect Dis.* 1987;155:1119-26.
7. ● Izurieta HS, Thompson WW, Kramarz P, Shay DK, Davis RL, DeStefano F, et al. Influenza and the rate of hospitalization for respiratory disease among infants and young children. *N Engl J Med.* 2000;342:232-9.
8. ● Peltola V, Ziegler T, Ruuskanen O. Influenzae A and B virus infections in children. *Clin Infect Dis.* 2003;36:299-305.
9. ● Principi N, Esposito S, Marchisio P, Gasparini R, Crovari P. Socioeconomic impact of influenza in healthy children and their families. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;2:5207-10.
10. Ungchusak K, Auewarakul P, Dowell SF, Kitphati R, Auwanit W, Puthavathana P, et al. Probable person-to-person transmission of avian influenza A (H5N1). *N Engl J Med.* 2005;352:333-40.
11. ●● American Academy of Pediatrics Committee on infectious diseases. Recommendations for influenza immunization of children. *Pediatrics.* 2004;113:1441-7.
12. ● Belshe RB, Mendelman PM, Treanor J, Gruber WC, Piedra P, Bernstein DI, et al. The efficacy of live attenuated, cold adapted trivalent intranasal influenza virus vaccine in children. *N Engl J Med.* 1998;338:1405-12.
13. ●● Belshe RB, Gruber WC, Mendelman PM, Cho I, Reisinger K, Block SL, 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;136:168-75.