

# Gripe y vacunación: dos caras de la misma moneda

*Flu and vaccination: two sides of the same coin*

**Javier de la Fuente Aguado**

*Hospital Povisa. Vigo (Pontevedra)*

La llegada de los meses fríos trae cada año un nuevo brote de gripe, ya sea de carácter estacional o pandémico, como la producida por el virus A (H1N1) en 2009-2010<sup>1</sup>. Las epidemias anuales de gripe conllevan una importante morbilidad y suponen un reto para los sistemas de salud de nuestro país, saturados ya en condiciones de funcionamiento normal, por el elevado consumo de recursos sanitarios que provocan y que se traduce en un considerable aumento en la frecuentación de pacientes atendidos en consultas, servicios de urgencias y hospitalizaciones. Este conocido hecho añadido a que en los dos últimos años en Galicia ha coincidido el pico de actividad gripal alrededor de las fiestas navideñas ha llevado al límite del colapso a algunos hospitales.

La principal medida de control frente a la gripe es la vacunación anual, especialmente aconsejada desde las autoridades sanitarias a los grupos de población considerados de alto riesgo de contraer la infección o de padecer complicaciones graves. Asimismo, se aconseja también vacunar a aquellos colectivos que puedan diseminar la infección, como el personal sanitario o de otras instituciones que proporcionan servicios esenciales a la comunidad. Por tanto, los objetivos principales de la vacunación antigripal son reducir la morbilidad y mortalidad asociada a la gripe y el impacto de la enfermedad en la comunidad<sup>2</sup>.

El primer virus de la gripe humana, conocido como A/W/33, fue aislado en 1933 por Smith, Andrews y Laidlaw. Doce años después, en 1945, se aprobó la primera vacuna antigripal en Estados Unidos de América para uso militar. Esta vacuna estaba compuesta por virus completos inactivados de la gripe A y B, y se ensayó en reclutas del ejército y estudiantes universitarios, siendo el investigador principal Thomas Francis Jr. en estrecha asociación con Jonas Salk, uno de los descubridores de la vacuna de la polio<sup>3</sup>.

Han pasado pues 70 años desde entonces y la vacuna sigue generando aún dudas sobre su verdadera eficacia, puesto que no ofrece protección total durante los brotes anuales, ni por supuesto frente a epidemias venideras.

El objetivo de las actuales estrategias de vacunación, y requisito indispensable para su autorización y posterior comercialización, es inducir la producción de anticuerpos neutralizantes que puedan unirse a la hemaglutinina del virus para interferir con la entrada del virus en la célula huésped. La selección de las cepas que deben ser incluidas en la vacunas se efectúa con meses de antelación a la epidemia, generalmente en febrero. Para ello se tienen en cuenta los datos ofrecidos por los diversos sistemas de vigilancia virológica y epidemiológica de la enfermedad, lo que permite detectar y caracterizar precozmente los virus de la gripe circulantes y evaluar su capacidad de difusión en la población. A nivel mundial el Programa de

Vigilancia de Gripe de la OMS recoge y analiza datos epidemiológicos y virológicos de los distintos países, áreas y territorios del mundo. En Europa, el Centro Europeo para el Control de Enfermedades (ECDC) coordina desde 2008 la Red de Vigilancia Europea de Gripe (European Influenza Surveillance Network [EISN]). La vigilancia de la gripe en España se sirve de la ayuda de diversos sistemas y fuentes de información: sistema centinela de vigilancia de la gripe, vigilancia de casos graves hospitalizados confirmados de gripe, notificación de brotes de gripe, mortalidad relacionada con la gripe, y vigilancia del virus respiratorio sincitial que permiten ofrecer una visión amplia del comportamiento de la enfermedad y de los virus gripales circulantes, tanto en el conjunto del Estado español como en cada Comunidad Autónoma<sup>4</sup>.

La respuesta inmunitaria provocada por la vacuna es específica frente a los antígenos presentes en ella. Sin embargo, el virus de la gripe es un virus RNA con una maquinaria de replicación "imperfecta" predispuesta a cometer, y no corregir, errores. Estos errores pueden acumularse y perpetuarse generando una gran variabilidad genética entre las cepas virales circulantes. Esta variabilidad genética es responsable de la aparición de mutaciones en la expresión de las 2 principales glicoproteínas de la superficie viral: la hemaglutinina (HA) y la neuraminidasa (NA). De esta manera, los virus de la gripe portadores de estas variantes antigénicas pueden escapar al reconocimiento por los anticuerpos neutralizantes elicitados de forma específica por los componentes de la vacuna y, por tanto, tienen un impacto negativo sobre la eficacia de la vacuna (EV)<sup>5</sup>. Esto se puso de manifiesto en la epidemia de gripe A de 2014-2015 en los Estados Unidos. La secuenciación de la NA en diferentes regiones geográficas demostró una disparidad entre la cepa de la gripe A (H3N2) incluida en la vacuna, (A/Texas/50/2012), y la cepa circulante (A/Switzerland/9715293/2013-like), con el 81% de las muestras virales aisladas mostrando un grupo genético diferente del componente H3 de la vacuna, de tal manera que la eficacia de la vacuna pasaba del 44% para el grupo genético coincidente (3C.3b) al 1% para otras variantes (3C.2a)<sup>6,7</sup>. Otro problema para determinar la verdadera EV está en la metodología empleada para su determinación. El método ideal sería efectuar un ensayo clínico controlado y aleatorizado estableciendo el riesgo relativo de adquirir la enfermedad entre vacunados y no vacunados, determinando de forma unívoca el verdadero valor protector de la vacuna. Sin embargo, estos estudios plantean varios problemas que los hacen impracticables en la vida real: son muy costosos, deberían realizarse anualmente y chocan con cuestiones éticas en los pacientes que tienen más riesgo de infectarse o desarrollar complicaciones si eventualmente fueran incluidos en el grupo placebo. Por ello

*“La principal medida de control frente a la gripe es la vacunación anual, especialmente aconsejada desde las autoridades sanitarias a los grupos de población considerados de alto riesgo”*

se ha adoptado como método alternativo, y más factible, los estudios observacionales anuales de casos y controles utilizando el diseño denominado “test negativo”. En dichos estudios, se reclutan personas que se presentan en un institución sanitaria con un síndrome de interés y un test diagnóstico (en este caso enfermedad respiratoria aguda compatible con gripe y realización del test pertinente para diagnosticarla). Con el fin de calcular la eficacia de la vacuna (EV), las tasas de vacunación contra la gripe entre individuos con test de la gripe positivo (casos) se comparan con las tasas de vacunación entre individuos con test de la gripe negativo (controles). La efectividad se calcula como:  $100 \times (1 - \text{odds ratio})$ . Las principales limitaciones están en que su universo queda limitado a los pacientes que requieren atención médica u hospitalización y la sensibilidad y especificidad del test de la gripe utilizado. Con la intención de monitorizar la EV estos estudios se realizan de forma anual en Europa, Estados Unidos y Canadá. Si el tamaño de la población evaluada es lo suficientemente grande se puede calcular la EV ajustada por grupos de edad, tipo de vacuna y tipo de virus<sup>8</sup>.

En el mejor de los casos se acepta que la eficacia y efectividad de la vacuna antigripal es moderada y que el principal determinante de la eficacia es la concordancia entre las cepas incluidas en la vacuna y las cepas circulantes. No queda claro aún que haya diferencia en la eficacia entre vacunas con virus inactivados o con virus vivos atenuados. Otros factores que pueden influir en la respuesta son la edad, la exposición previa, y la estabilidad de la vacuna durante el proceso de elaboración, manufacturación, conservación y distribución<sup>9,10</sup>. Recientes meta-análisis han intentado cuantificar el número necesario de pacientes a vacunar (NNV) para prevenir la gripe: mientras en ancianos el NNV es de 30 para prevenir la gripe y de 42 para prevenir infección respiratoria similar a gripe, en adultos sanos son de 71 y de 29, respectivamente. Los mejores resultados de EV se obtienen en niños de 3 a 16 años donde estas cifras disminuyen considerablemente, siendo el NNV para la gripe de 7 y de 20 para infección similar a la gripe<sup>11-13</sup>.

En el presente número de Galicia Clínica, Martínez et al, describen la epidemia de gripe de la temporada 2015-2016 en un área sanitaria de Vigo<sup>14</sup>. Ofrecen una información minuciosa y pormenorizada de gran valor sobre las características epidemiológicas, clínicas y evolutivas de los pacientes ingresados con gripe. Los datos ofrecidos son esencialmente similares a los publicados en el Informe de Vigilancia de la Gripe en España en la temporada 2015-2016, constatando una primera fase de predominio de gripe A con el virus A(H1N1)pdm09, con posterior aparición y predominio de infecciones causada por el subtipo B<sup>15</sup>. En este estudio, la EV para prevenir el ingreso fue del 34,7% (mayor en hombres), del 44,7% para las complicaciones

graves y del 79,8% para ingresar en UCI. Analizando por subtipos virales la EV frente a gripe B (67%) fue el doble que frente a gripe A (34%)<sup>14</sup>.

Estos resultados confirman la moderada eficacia de la vacuna de la gripe, con el aspecto diferencial de la mayor efectividad en la gripe B ya constatada previamente. Al mismo tiempo enfatizan la disminución en las complicaciones subrayando la necesidad, por un lado, de seguir y fomentar las recomendaciones de las autoridades sanitarias y, por otro no menos importante, de monitorizar el impacto de dichas medidas.

La vacuna de la gripe dista aún del ideal conseguido con otras vacunas frente a otros virus RNA como la polio. Sigue siendo necesario investigar para identificar moléculas virales que sean más estables y que provoquen una protección más eficaz y duradera, así como profundizar en los mecanismos de respuesta inmunológica, no esclarecidos aún, especialmente sobre la implicación que la inmunidad celular pudiera tener en la respuesta y memoria inmunológica de la vacuna.

## Bibliografía

1. Jain R, Goldman RD. Novel influenza A(H1N1): clinical presentation, diagnosis, and management. *Pediatr Emerg Care*. 2009;25:791-6.
2. <https://www.sergas.es/Saude-publica/Vacunación-antigripal?idioma=es>
3. Hannoun C. The evolving history of influenza viruses and influenza vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2013;12:1085-94
4. <http://vgripe.isciii.es/inicio.do>
5. Shim JM, Kim J, Tenson T, Min JY, Kainov DE. Influenza Virus Infection, Interferon Response, Viral Counter-Response, and Apoptosis. *Viruses*. 2017;9(8): pii: E223. doi: 10.3390/v9080223.
6. Zimmerman RK, Nowalk MP, Chung J, et al. 2014-2015 Influenza Vaccine Effectiveness in the United States by Vaccine Type. *Clin Infect Dis*. 2016;63(12):1564-1573.
7. Flannery B, Zimmerman RK, Gubareva LV, et al. Enhanced Genetic Characterization of Influenza A(H3N2) Viruses and Vaccine Effectiveness by Genetic Group, 2014-2015. *J Infect Dis*. 2016;214(7):1010-9.
8. Omer SB, Yildirim I. Influenza Vaccine Effectiveness: A Glass Both Half Full and Half Empty. *Clin Infect Dis* 2016;63(12):1574-6.
9. Penttinen PM, Friede MH. Decreased effectiveness of the influenza A(H1N1) pdm09 strain in live attenuated influenza vaccines: an observational bias or a technical challenge? *EuroSurveill* 2016;21:pii=30350
10. Pavia AT. Influenza vaccine effectiveness: mysteries, enigmas, and a few clues. *J Infect Dis* 2016;213:1521-2.
11. Demicheli V, Jefferson T, Di Pietrantonj C, et al. Vaccines for preventing influenza in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2:CD004876. doi: 10.1002/14651858.CD004876.pub4.
12. Demicheli V, Jefferson T, Ferroni E, Rivetti A, Di Pietrantonj C. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2:CD001269. doi:10.1002/14651858.CD001269.pub6.
13. Jefferson T, Rivetti A, Di Pietrantonj C, Demicheli V. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2:CD004879. doi:10.1002/14651858.CD004879.pub5.
14. Efectividad de la vacuna antigripal en la prevención de gripe grave (hospitalización) en un área sanitaria. Temporada 2015-2016. *Galicia Clin* 2018; 79 (1): 04-11
15. [http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/pdf\\_2016/Informe\\_Vigilancia\\_GRIPE\\_2015-2016\\_v28072016.pdf](http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/pdf_2016/Informe_Vigilancia_GRIPE_2015-2016_v28072016.pdf)