



Vacuna antigripal ¿Cuánto hemos avanzado en los últimos setenta y cinco años?

José A. Navarro Alonso



Pasado



Historia (1)



Pandemia de 1918 (hasta 1933 se pensó que era *Haemophilus inf.*)

Aislamiento del virus (H1) en 1933 tras propagación en hurones

Vacuna inactivada en EEUU por Thomas Francis utilizando una cepa H1N1 de alta replicación en huevo, A/PR8, aislada en 1934

Vacuna atenuada tras pases seriados en huevo en 1936 en URSS

Hannoun C. *Expert Rev Vaccines* 2013;12:1085-1094



Historia (2)



Aislamiento en 1940 de un virus gripal antigénicamente diferente: B

Inicio de ensayos en humanos en 1942 con vacuna bivalente inactivada (virus enteros) producida en fluido alantóico:

A/PR8 y B/Lee

Temporada 1943/44: primera demostración de efectividad (69%) y de buena tolerancia en militares de E.U.A.

Uso a gran escala en 1944 en tropas americanas en Europa

Extensión a población civil en 1945



Historia (3)

Descubrimiento del primer *drift* antigénico de H1N1 en 1947

Aparición de un nuevo virus en 1958, A/H2N2, (*shift* antigénico)

Vacuna bivalente A/H2N2 y B

Aislamiento de A/H3N2 en 1968 y vacuna bivalente A/H3N2 y B

Hannoun C. *Expert Rev Vaccines* 2013;12:1085-1094



Historia (4)

Tecnología *split* en 1968

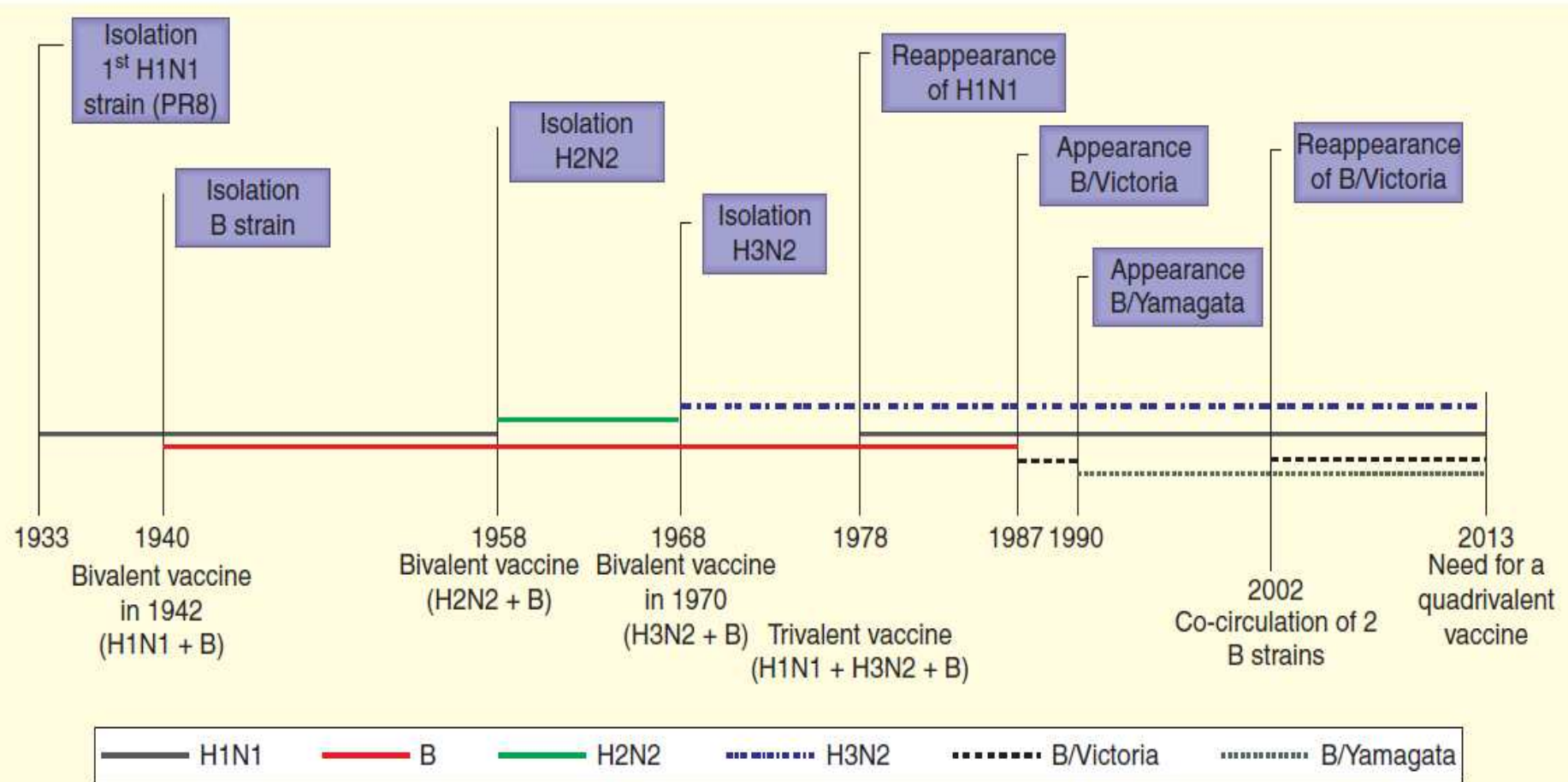
Tecnología "reasortante" entre PR8 ("backbone") y HA/NA del virus salvaje en 1971

Recomendaciones anuales de composición por OMS desde 1971

Aislamiento de un nuevo virus en 1978 (A/H1N1) sin desaparición de los virus previos: primera vacuna trivalente (H3, H1 y B)

Virus B Victoria dominante (1987) hasta aparición de Yamagata (1990)

Co-circulación de ambos B desde 2002

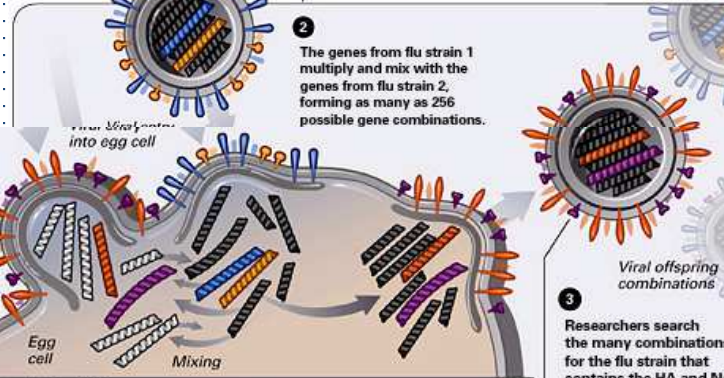
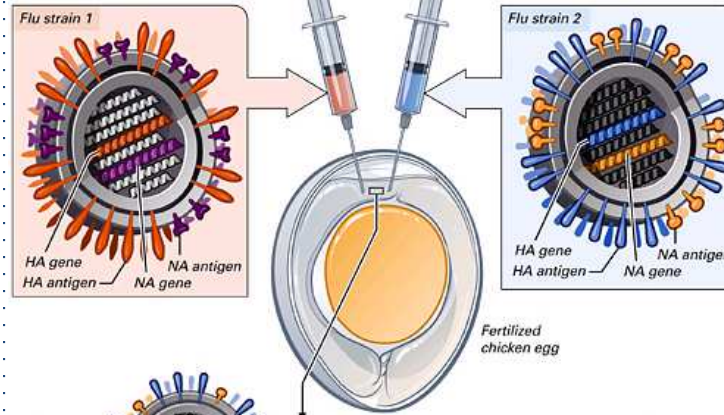




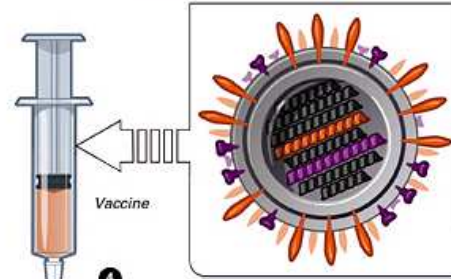
Vacuna antigripal convencional

A flu virus contains eight gene segments. The goal is to combine the desired HA and NA genes from flu strain 1 with genes from flu strain 2, which grows well in eggs and is harmless in humans.

1 Flu strains 1 and 2 are injected into a fertilized chicken egg.



Link Studio for NIAID



4 This new reassortant flu strain and two other flu strains will make up next year's vaccine.

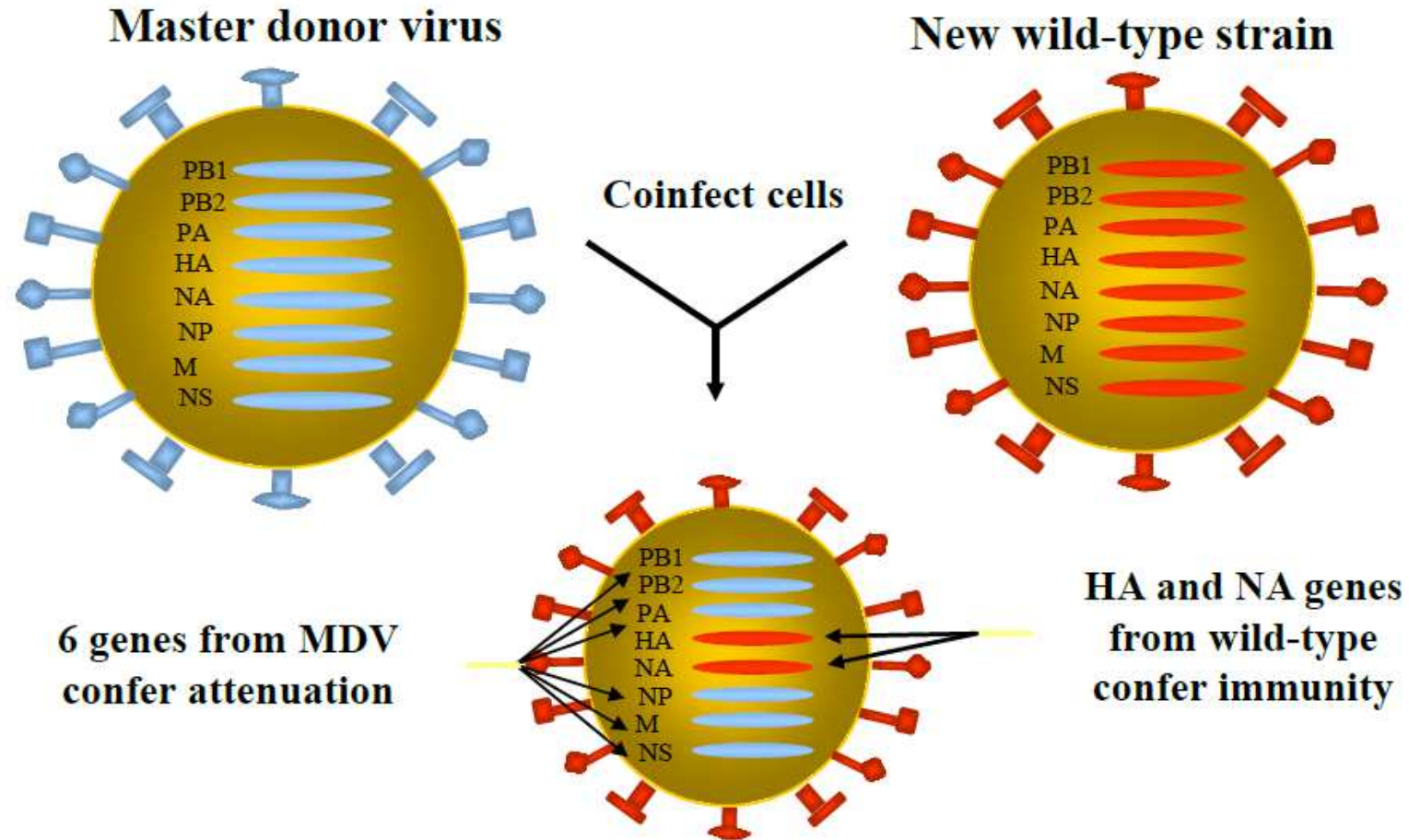
3 Researchers search the many combinations for the flu strain that contains the HA and NA genes from flu strain 1 and genes from flu strain 2 that ensure that it is able to grow efficiently in eggs.

2 The genes from flu strain 1 multiply and mix with the genes from flu strain 2, forming as many as 256 possible gene combinations.



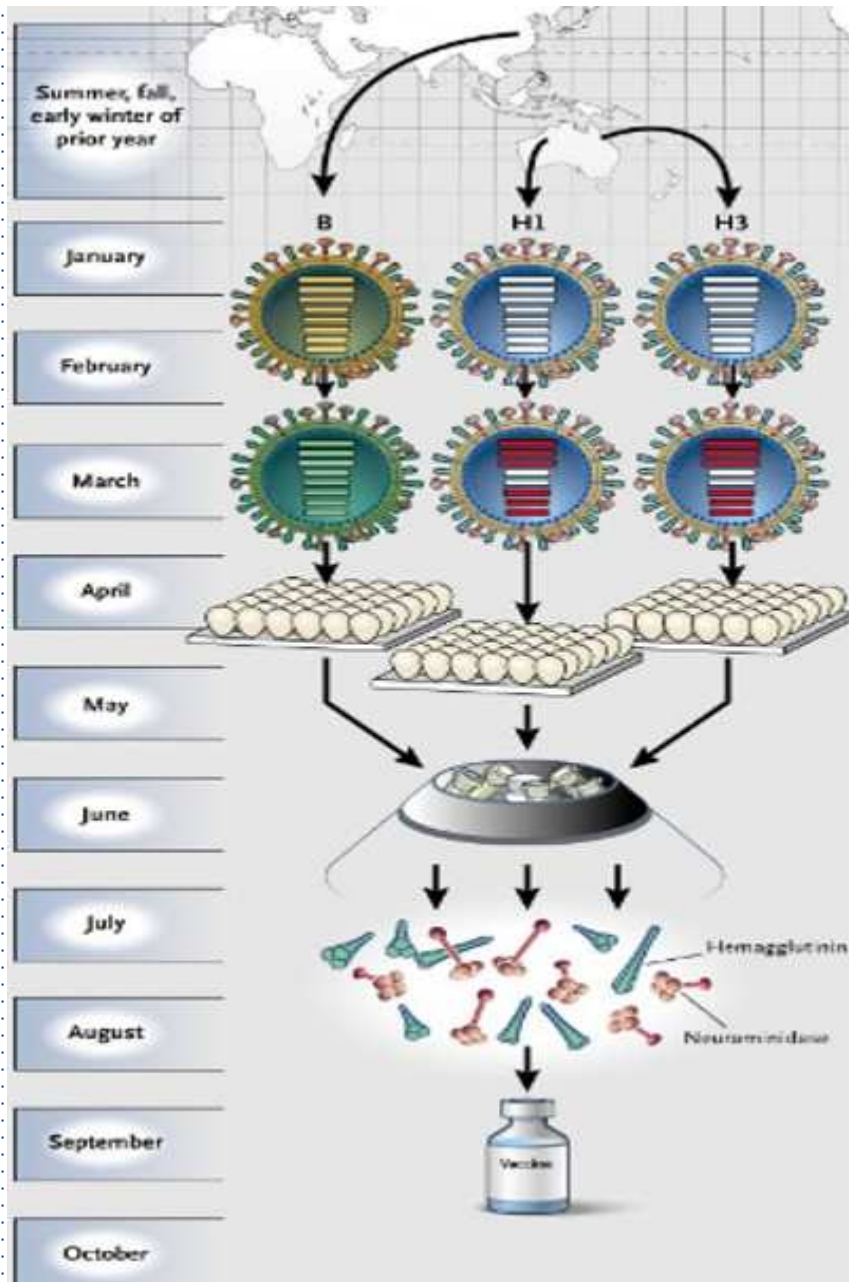
Vacuna antigripal convencional

Reagrupación de genes





Producción de vacuna de gripe (Hemisferio norte)



Vigilancia mundial (O.M.S.)

Selección de virus

Reagrupación génica con virus "madre"
y distribución a industria ("semillas")

Crecimiento en huevo de gallina
fertilizado o en MDCK/Vero

Inactivación del virus

Extracción y purificación
de hemaglutinina

Comercialización



Presente

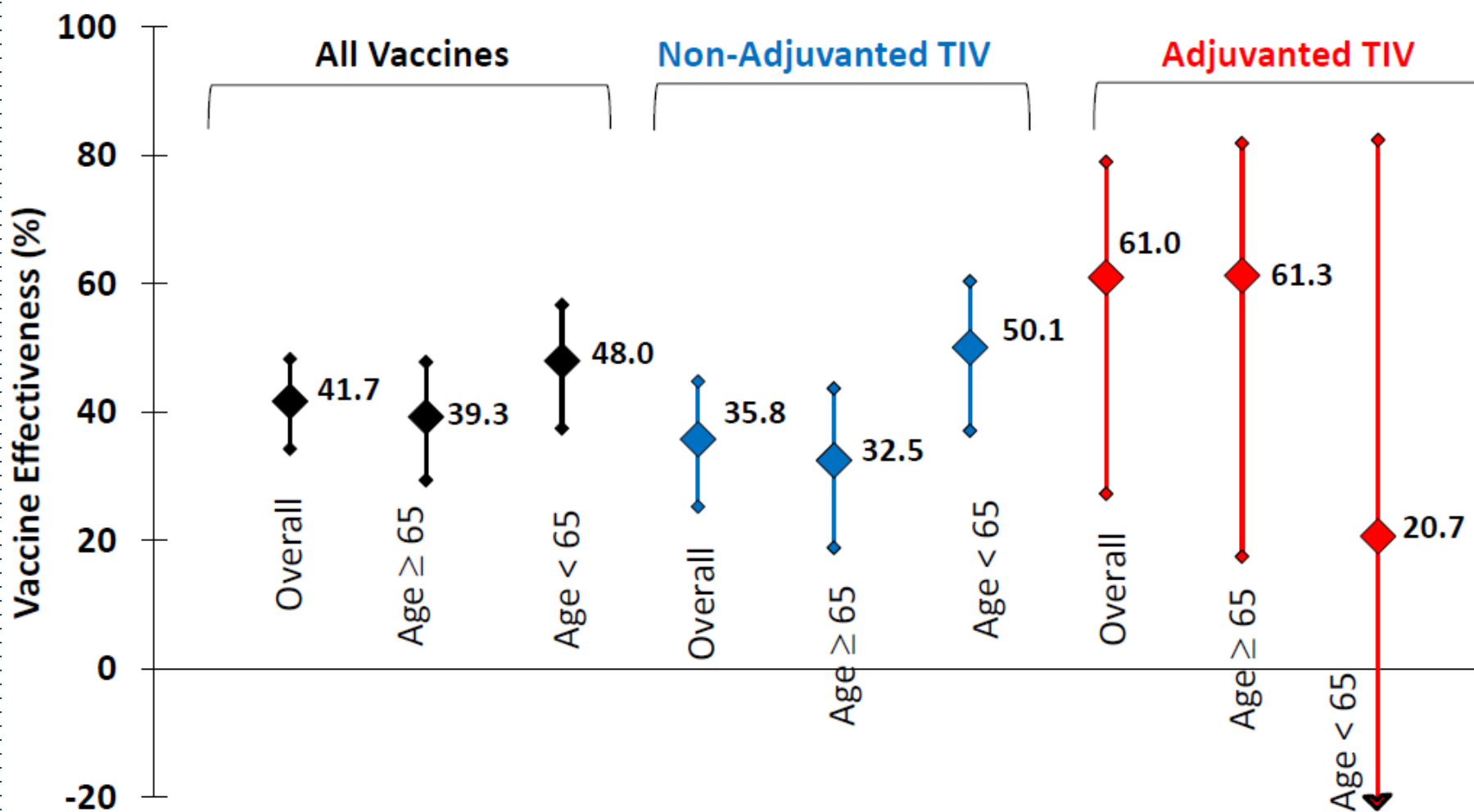


Vacunas adyuvadas



Efectividad comparativa de vacunas convencionales y adyuvadas (MF59)

Canadá, 2011-12 a 2013/14

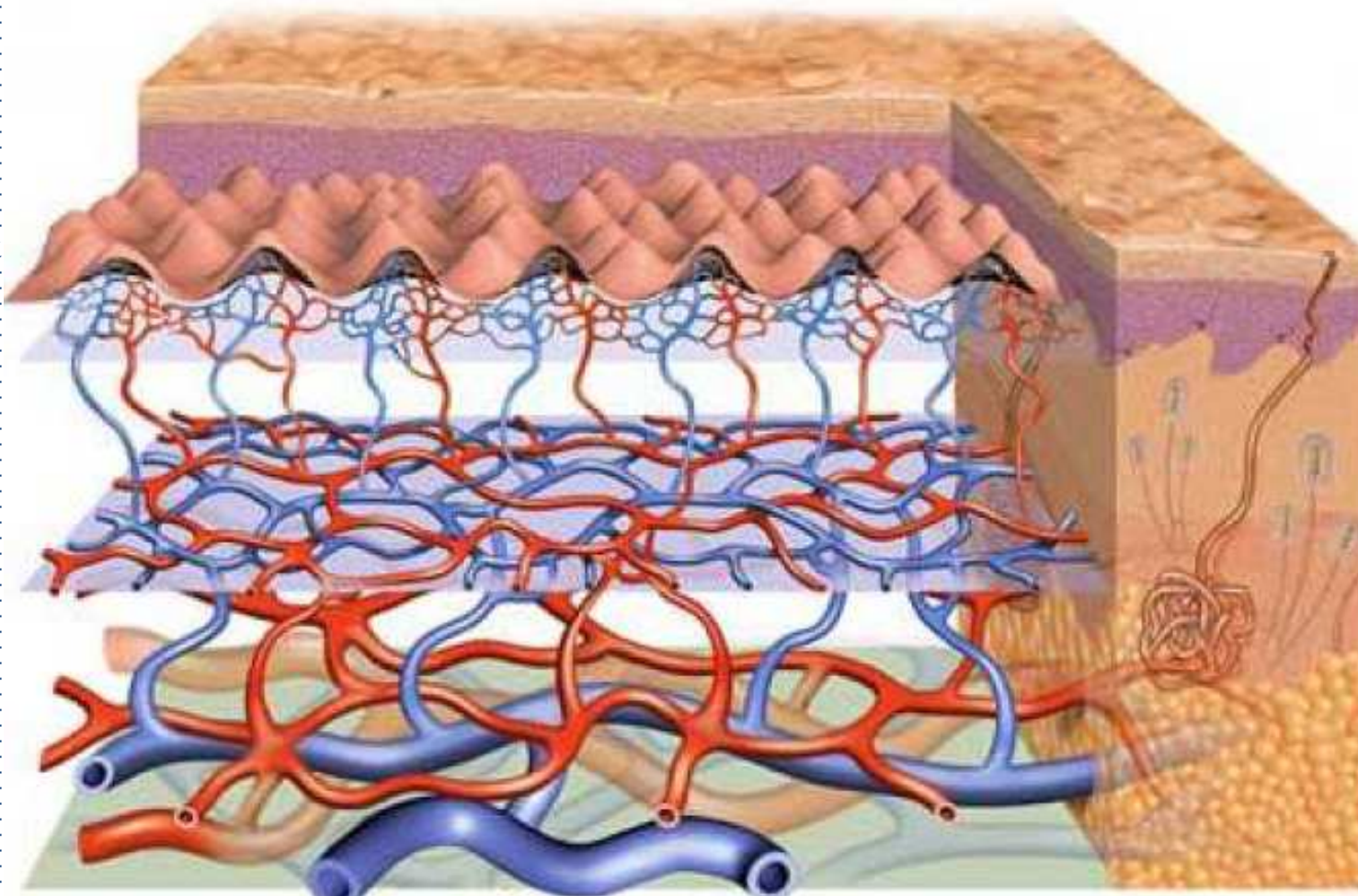




Vacunas intradérmicas



Papel de la piel en la función inmune



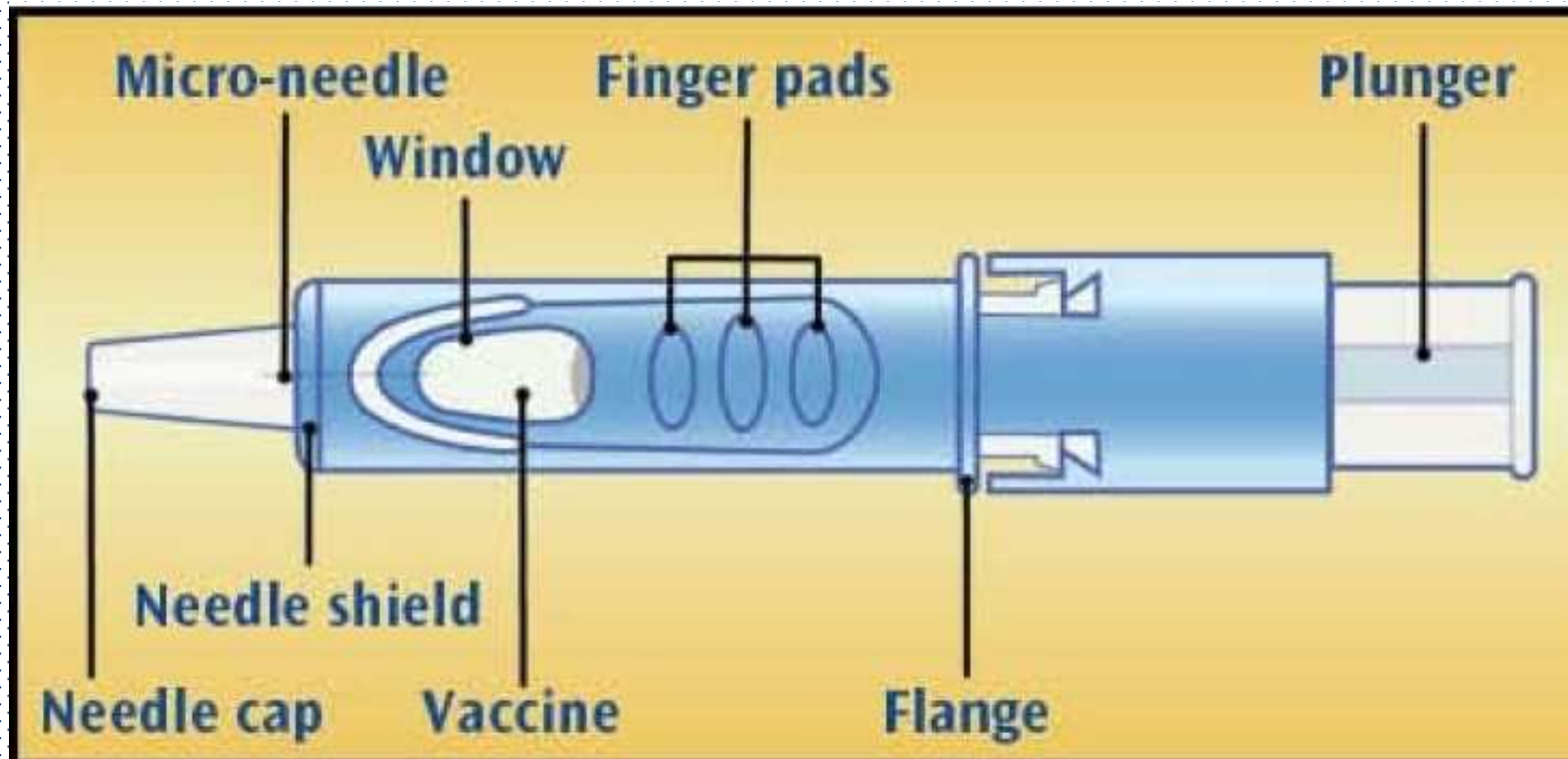
Rica en células inmunes

Red vascular y linfática extensa con importante tráfico celular: mastocitos, LT, macrófagos y células dendríticas



Microinyección

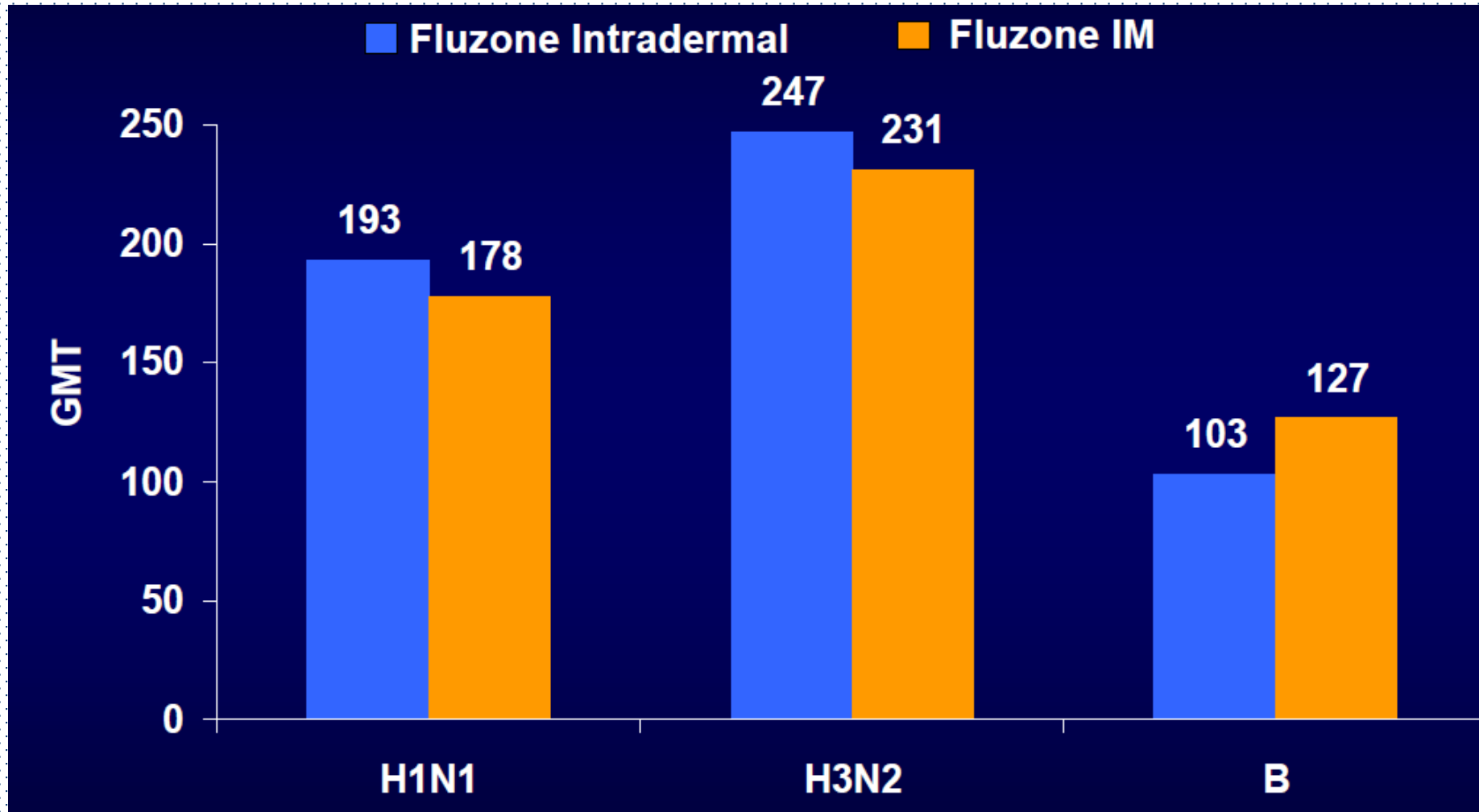
Inserción limitada a 1.5 mm



Reducción de carga antigénica en menores de 60 años (9 mcgs de HA)



Inmunogenicidad





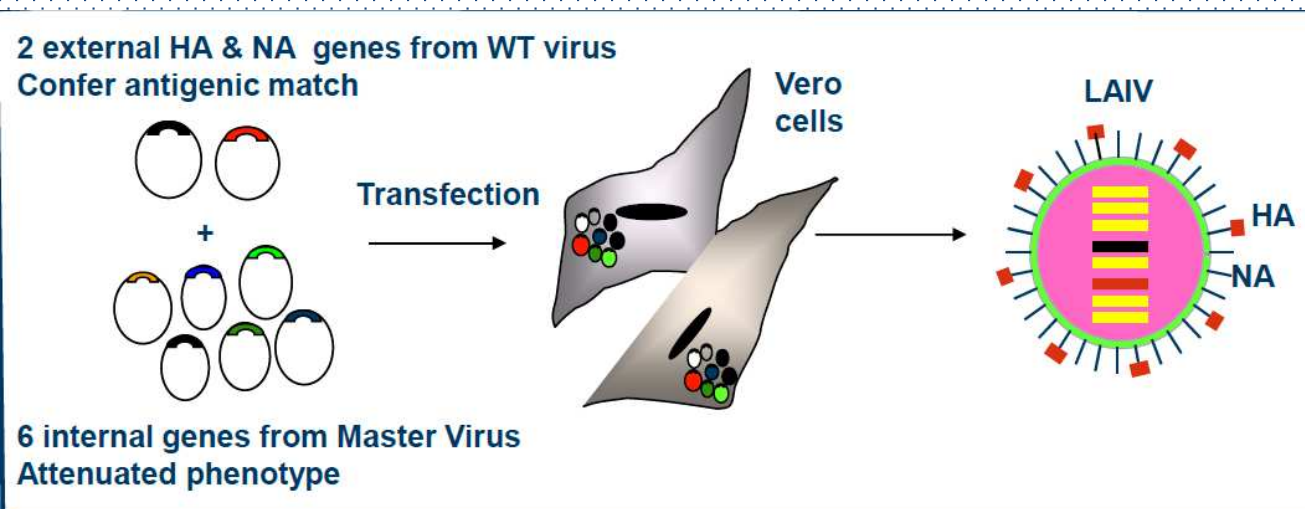
Vacunas atenuadas intranasales



Reagrupación génica para generar cepas vacunales

Genética inversa basada en plásmidos

Cepa "maestra"
adaptada al
frío
y sensible al
calor



A/Ann Arbor 6/60
A/Leningrado/47

Bright E et al. ACIP Meeting Minutes February 2017

Virus vacunal "reasortante" 6:2: tri o tetravalente
Replicación a 25°-38°



Efectividad en los E.U.A. de LAIV e IIV 2 a 5 años en 2004/05



Variable	LAIV		IIV		Reducción en tasa de ataque
	Casos	Tasa ataque	Casos	Tasa ataque	%
A/H1N1	3	0.1	27	0.7	89.2 (67.7-97.4)
A/H3N2	37	0.9	178	4.5	79.2 (70.6-85.7)
B	115	2.9	136	3.5	16.1 (-7.7 a 34.7)

Belshe R et al. *N Eng J Med* 2007;356:685-696



Efectividad en los E.U.A. de LAIV e IIV, 2010/11 a 2013/14. 2 a 17 años



Influenza Type/ Subtype	Influenza Season	Vaccine Type	Total	No. (%) Positive	aOR
A/H1N1pdm09	2010–2011	LAIV	102	7 (9)	5.53
		IIV	420	9 (2)	REF
	2013–2014	LAIV	154	24 (16)	2.65
		IIV	459	27 (6)	REF
	Combined*	LAIV	256	31 (12)	3.08
		IIV	879	36 (4)	REF
A/H3N2	2010–2011	LAIV	103	8 (8)	1.89
		IIV	431	20 (5)	REF
	2011–2012	LAIV	150	10 (7)	0.73
		IIV	490	42 (9)	REF
	2012–2013	LAIV	171	27 (16)	0.77
		IIV	523	99 (19)	REF
Combined*	LAIV	321	37 (12)	0.69	
	IIV	1013	141 (14)	REF	
B	2010–2011	LAIV	100	5 (5)	0.46
		IIV	448	37 (8)	REF
	2012–2013	LAIV	174	30 (17)	0.93
		IIV	520	96 (18)	REF



Posibles causas que expliquen la baja efectividad de la vacuna A/H1N1pdm09

Menor replicación respiratoria de las cepas California y Bolivia



Bastante probable

Ambrose C et al. *Euro Surveill* 2016;21(38):pii=30394
JCVI. Meeting Minutes. February 2017

Sustitución de A/H1N1 Bolivia por A/H1N1 Slovenia



Producción en huevo fertilizado

Ventajas

Existe la infraestructura: 1.500 millones de dosis/año

Una de las vacunas, protectoras, más baratas

Desventajas

Disponibilidad de huevo

El virus reagrupado debe adaptarse para crecer en huevo

Difícil multiplicación en huevo (A/H3N2)

La adaptación puede conllevar mutaciones



Alternativas al crecimiento en huevos fertilizados



Vacunas de cultivo celular



Ventajas del cultivo celular

Disponibilidad y flexibilidad respecto al huevo

Evita contaminación del huevo

Algunos virus son de bajo crecimiento o letales para el huevo (H5)

Menor tiempo para preparar la vacuna (acorta 10 semanas)

No pérdida de epítopes al pasar por el huevo (¿protección frente a heterovariantes?)

Buen crecimiento de A/H3N2 con menores derivas antigénicas

Ausencia de antibióticos

Apto para alérgicos al huevo



Desventajas del cultivo celular

Ausencia actual de infraestructuras para satisfacer demanda mundial

Mutaciones virus gripales en células MDCKC (¿efectividad?)

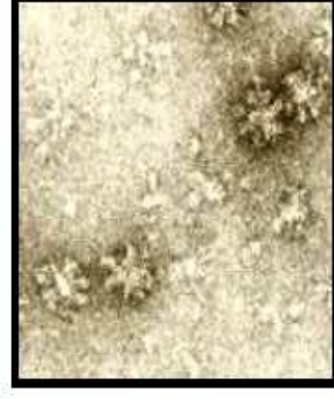
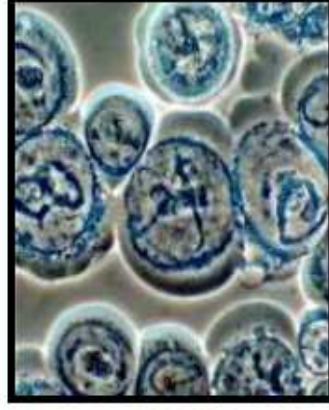
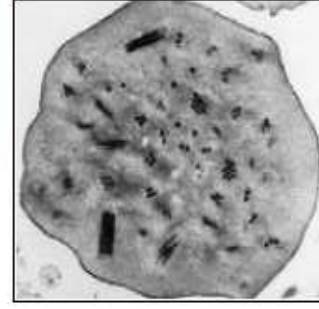
Mayor coste (>100%)

Harding A et al. Vaccines 2018;6:19



Vacunas recombinantes

Baculovirus Expression Vector System (BEVS)



- Engineer baculovirus with the gene of interest (e.g. Hemagglutinin)
- Baculovirus highly specific to insect cells
- Powerful promoter generates high yield of protein of interest
- Culture expression of insect cells in a fermenter
- Infect cells with engineered virus
- Incubate infection for ~48 - 72 hours
- Protein forms rosettes
- Purify protein to > 90% into final product
- Formulate with PBS into vaccine



Vacunas de alta carga antigénica



Efectividad comparativa alta carga vs convencional en >65 años

Alta carga vs carga convencional	
<i>Outcomes</i>	Efectividad relativa IC 95%
Gripe confirmada	30% (8-47)
Hospitalización por gripe o neumonía	25% (2-43)
Visitas a AP por gripe o neumonía	14% (-8 a 32)
Hospitalización por cualquier causa	7% (-2 a 14)



Vacunas tetravalentes



Fundamentos

Co-circulación habitual entre ambos linajes

¿Baja o nula protección cruzada? entre Victoria y Yamagata, especialmente en la infancia

Infecciones por virus B más graves en niños y adolescentes

Imposibilidad de predecir el linaje circulante en una temporada dada

Ambrose Ch et al. *Hum Vacc Immunother* 2012;8:1-8



Fundamentos

En EEUU en seis temporadas existió *mismatch* entre linajes

Season	% B	% Yamagata	% Victoria	Vaccine
2000–2001	46	100	0	Yamagata
2001–2002	13	23	77	Yamagata
2002–2003	43	0.4	99.6	Victoria
2003–2004	1	93	7	Victoria
2004–2005	25	74	26	Yamagata
2005–2006	19	22	78	Yamagata
2006–2007	21	24	77	Victoria
2007–2008	29	98	2	Victoria
2008–2009	33	17	83	Yamagata
2009–2010	0.2	12	88	Victoria
2010–2011	30	6	94	Victoria
2011–2012	14	51	49	Victoria

Red indicates B-lineage mismatch between vaccine strain and predominant circulating strain

Greenberg D. ACIP Minutes October 2012



Efectividad vacunal, 2017/18, España

Población	B	
	EV	IC 95%
Todas edades	52	27-68
0-14 años	83	54-94
15-64	51	13-72
+65 años	15	-114 a 66

94% de virus B circulantes: Yamagata
Virus B en vacuna: Victoria

Centro Nacional de Epidemiología



Efectividad vacunal, 2017/18, Navarra

Subtipo	Efectividad	
	EV	IC 95%
B	41	20-56
H3N2	29	-15 a 57
H1N1	59	-6 a 84
>65 años Todos los subtipos	30	2-50

Castilla J et al. *Euro Surveill.* 2018;23(7):pii=18.00057

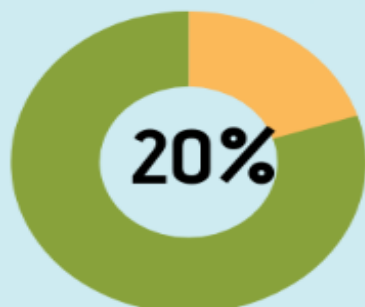
94% de virus B circulantes: Yamagata
Virus B en vacuna: Victoria



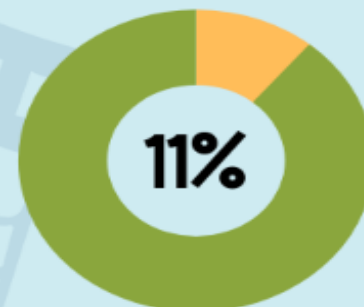
Impacto de la vacuna



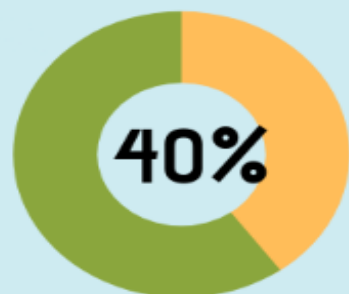
La vacuna antigripal en mayores de 64 años se estima que previno:



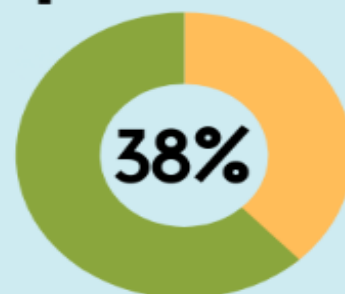
casos leves



hospitalizaciones



admisiones en UCI



defunciones atribuibles a gripe

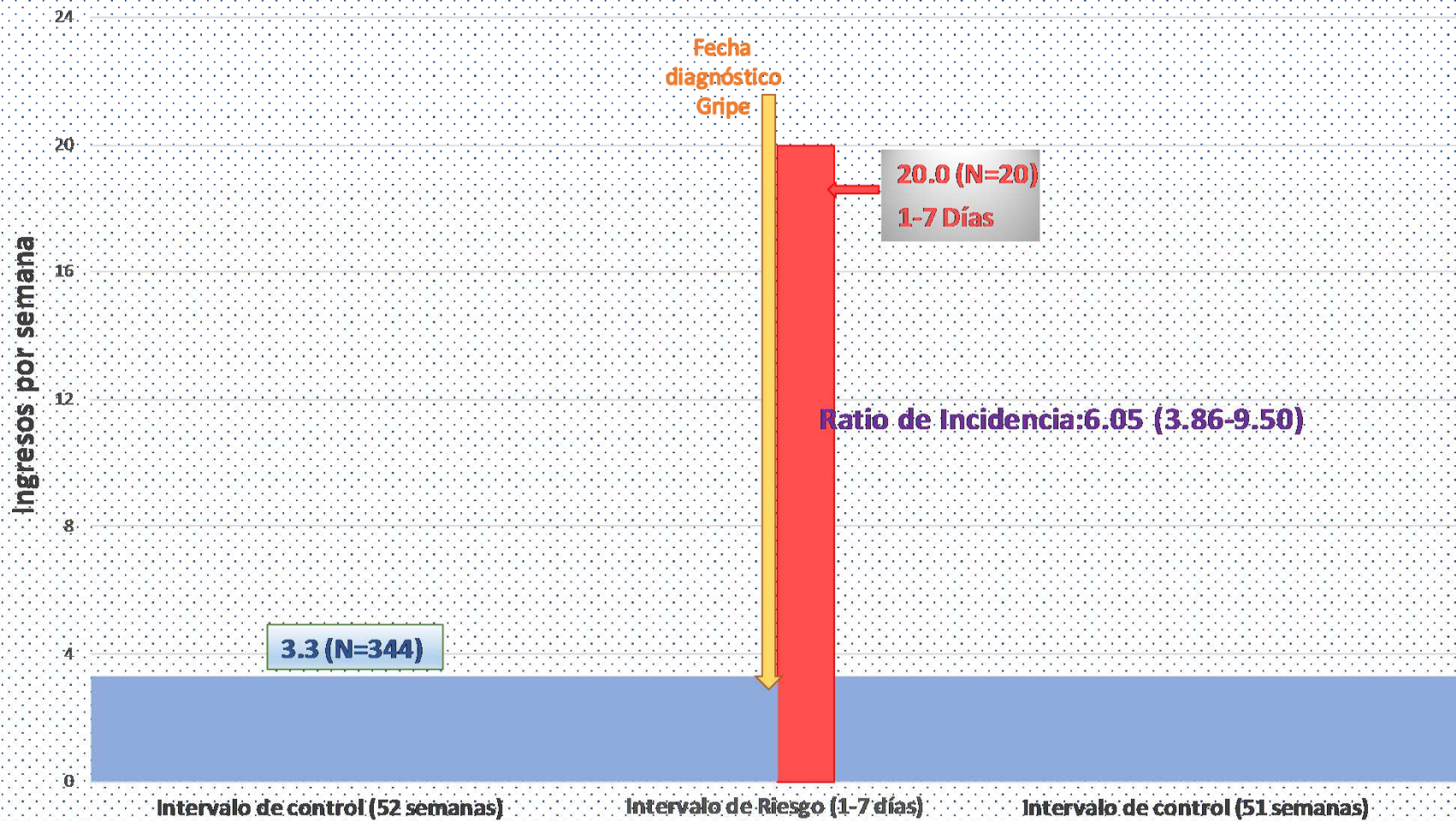
Sólo el 54% de los mayores se vacunaron de la gripe





Efectividad de la vacuna

Incidencia de hospitalizaciones por Infarto Agudo de Miocardio

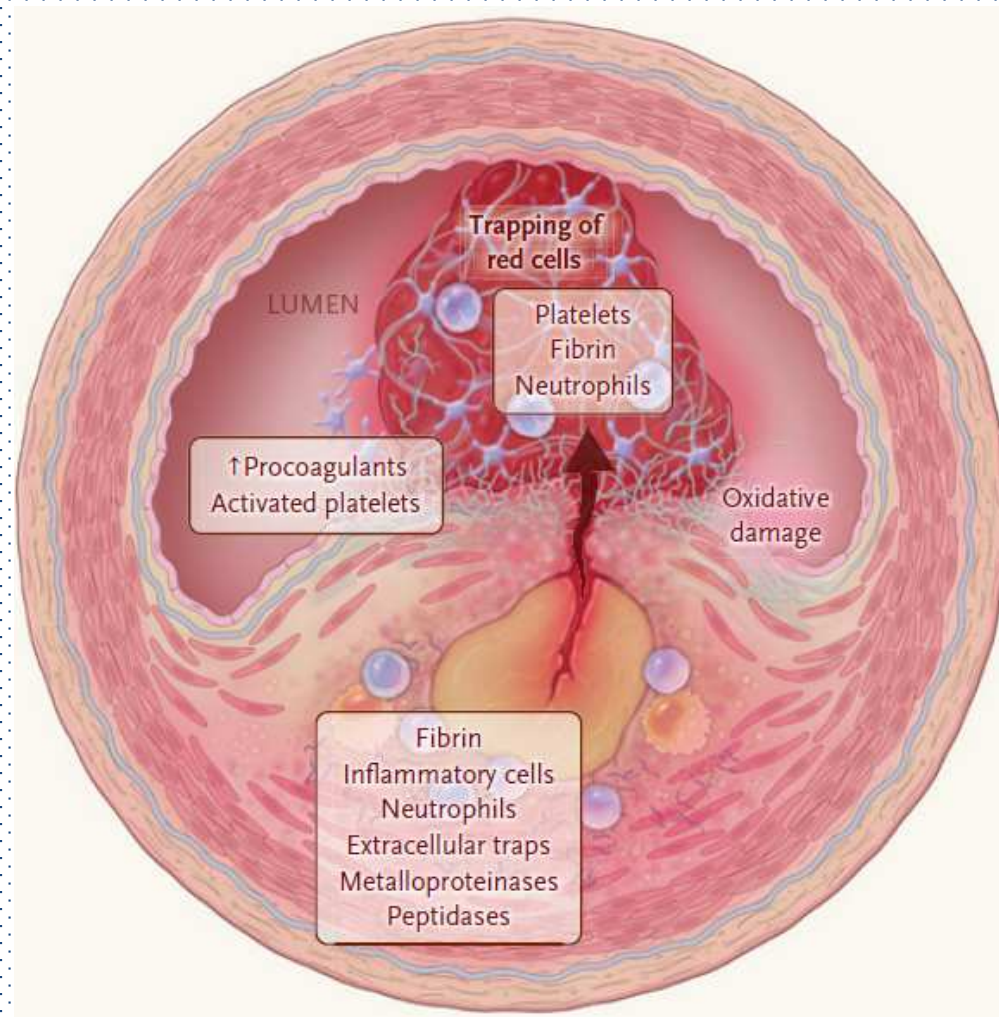


≥35 años de edad

Kwong J et al. *N Eng J Med* 2018;378:345-353



Mecanismo de afectación cardíaca en una infección aguda Generación de citoquinas inflamatorias circulantes



Musher D et al. *N Eng J Med* 2019;380:171-176



Futuro: vacuna universal



Vacuna universal

Efectividad mejorada (al menos un 75% frente a gripe sintomática)

Mayor duración de la protección (al menos 12 meses. Ideal 5 a 10 años)

Amplitud de respuesta inmune

No dependiente de huevo

Generación de inmunidad esterilizante

Válida para todas las edades

Paules C et al. *Immunity* 2017;47:599-603:627-628

Ramilo O et al. *J Infect Dis* 2018;217:1-2

Editorial. *Lancet Infect Dis* 2018;18:475-476



!Gracias por su atención!