

Estado actual de las vacunas frente a la gripe pandémica

José María Bayas Rodríguez^a y Magda Campins Martí^b

^aCentro de Vacunación de Adultos. Servicio de Medicina Preventiva y Epidemiología. UASP. Hospital Clínic. Barcelona. España.

^bUnidad de Vacunación Internacional. Servicio de Medicina Preventiva y Epidemiología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. España.

En 1997 se identificaron en Hong Kong los primeros casos de infección humana por virus gripales aviares H5N1. Hasta finales de mayo de 2007, la Organización Mundial de la Salud ha confirmado más de 300 casos, con una letalidad cercana al 60%. Hay un amplio consenso entre los expertos a nivel mundial de que la aparición de una nueva pandemia de gripe es sólo cuestión de tiempo, y que el subtipo H5N1 es el principal candidato. La vacunación es la única medida capaz de proteger a la población y reducir el exceso de morbilidad y mortalidad que inevitablemente acompañan a las pandemias de gripe. Sin embargo, la fabricación de una vacuna pandémica se enfrenta a retos importantes y se requieren nuevos enfoques en las estrategias de vacunación para optimizar la protección. Uno de los principales desafíos es la obtención del mayor número posible de vacunas con la menor cantidad de antígeno vacunal. La falta de experiencia antigénica previa de la población a la nueva cepa viral implica que se necesitan altas concentraciones de antígeno vacunal —más de 50 µg de hemaglutinina— para que la vacuna sea inmunógena. El uso de adyuvantes es una de las principales estrategias utilizadas en el diseño de vacunas prepandémicas y pandémicas. Los ensayos clínicos en fase II/III con vacunas inactivadas fraccionadas y adyuvadas con MF59, o con una emulsión de aceite en agua, muestran resultados prometedores, con datos preliminares que apoyan la inducción de inmunidad cruzada frente a cepas heterovariantes H5N1.

Palabras clave: Gripe aviar. Vacuna antigripal. Pandemia.

Current status of vaccines against pandemic influenza

In 1997, the first cases of human infection by avian influenza A (H5N1) virus were identified in Hong Kong. Up to the end of May 2007, the World Health Organization has confirmed more than 300 cases, with a fatality rate of approximately 60%. There is broad consensus among experts worldwide that the occurrence of a new influenza

pandemic is only a matter of time and that the H5N1 subtype is the main candidate. Vaccination is the only measure able to protect the population and reduce the excess of morbidity and mortality that inevitably accompany an influenza pandemic. However, designing a pandemic vaccine poses major challenges and new approaches are required in immunization strategies to optimize protection. One of the main challenges is to obtain the greatest possible number of vaccines with the lowest possible quantity of vaccine antigen. The lack of prior antigenic exposure among the population to the new viral strain implies that high concentrations of the vaccine antigen – more than 50 µg of hemagglutinin – are required for the vaccine to be immunogenic. The use of adjuvants is one of the main strategies used in the design of prepandemic and pandemic vaccines. Phase II and III clinical trials with fractionated and inactivated adjuvant vaccines with MF59 or with oil-in-water emulsion have shown promising results, with preliminary data that support the induction of cross immunity against heterovariant H5N1 strains.

Key words: Avian influenza. Influenza vaccine. Pandemia.

Gripe humana

Los orígenes de la gripe humana se remontan probablemente al Neolítico, período en que se dan las circunstancias adecuadas para que los virus gripales infecten al hombre a partir de su reservorio ancestral: las aves salvajes migratorias.

Las primeras descripciones de la gripe en humanos se atribuyen a médicos hipocráticos, que en 412 a.C. la describieron como «una epidemia de tos invernal», la «tos epidémica de Perinto». A lo largo de la historia, la gripe, ha constituido una causa importante de enfermedad y de muerte. Algunos autores sitúan la primera epidemia «bien documentada» en 1173 en Europa¹. La primera gran pandemia de que se tiene noticia debió ocurrir hacia 1580. Desde entonces, se han sucedido al menos 31 pandemias, 3 de ellas en el siglo xx: en 1918, 1957 y 1968. La pandemia de 1918, la «gripe española» afectó a más del 50% de la población mundial y fue responsable de más de 50 millones de muertes. Las pandemias de 1957 («gripe asiática») y de 1968 («gripe de Hong Kong») no tuvieron unas consecuencias tan devastadoras. Algunas estimaciones sitúan en alrededor de 7 y 2 millones, respectivamente, las muertes ocasionadas por estas pandemias.

Correspondencia: Dr. J.M. Bayas Rodríguez.
Centro de Vacunación de Adultos. Servicio de Medicina Preventiva.
Hospital Clínic. Villarroel, 170. 08022 Barcelona. España.
Correo electrónico: jmbayas@clinic.ub.es

Variabilidad genética de los virus gripales. Infección en las aves

Un aspecto sustancial de los virus gripales es su extraordinaria variabilidad genética y su capacidad para infectar y producir enfermedad en grado muy variable en múltiples especies animales, incluido el hombre.

De los 3 géneros de *Influenzavirus* A, B y C, que infectan a la especie humana, el tipo A es el que representa la mayor amenaza. Los virus A son de simetría helicoidal con ARN monocatenario dividido en 8 segmentos. Poseen en la envoltura 2 tipos de glucoproteínas con capacidad antigénica: hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA). La primera está implicada en la unión del virus a las células, mientras que la NA participa en la liberación de nuevas partículas virales de la célula diana y en la difusión de los viriones a través de la mucina del epitelio respiratorio.

Las ondas pandémicas de gripe son consecuencia de fenómenos de reagrupamiento genético de fragmentos de genoma (*genetic reassortment*) entre cepas humanas y animales, favorecido por la estructura segmentada del ARN, al coinfectar una misma célula². Se originan así variaciones mayores (salto antigénico, o *shift*) en los antígenos de la membrana de envoltura (HA, NA, o ambas), que permiten la rápida propagación de las nuevas cepas (subtipos) frente a las que la población no está protegida.

Los brotes epidémicos anuales por un mismo subtipo de virus, se deben a variaciones menores (deriva antigénica, o *drift*) vinculadas a cambios en las secuencias de aminoácidos, sobre todo de la HA, que dificultan el reconocimiento por el sistema inmunitario.

La persistencia de los virus de la gripe A en la naturaleza se debe a la gran variabilidad genética de su reservorio natural: las anátidas migratorias salvajes. Los subtipos de virus de la gripe A que infectan a estas aves (16 tipos de HA y 9 tipos de NA) son estables y no sufren fenómenos de deriva genética. A partir de éste amplísimo reservorio salvaje se infectan las aves domésticas (pollos, patos y pavos) y numerosas especies de mamíferos terrestres y marinos, como cerdos, caballos y felinos y, por supuesto, el hombre³.

La gripe aviar fue descrita por primera vez en Italia en 1878 como una enfermedad infecciosa de las aves de corral («enfermedad de Lombardía»). En 1955 Schafer⁴ señaló el papel de los virus gripales en la etiología de la enfermedad. Los primeros casos documentados de gripe aviar en aves domésticas datan de 1959. Desde entonces el número de epizootias se ha incrementado de modo progresivo. Solamente durante el período comprendido desde el año 2003 hasta el 5 de julio de 2007, los virus de la gripe A subtipo H5N1, han producido brotes en aves domésticas de más de 40 países de Asia, África y Europa, muy especialmente en Vietnam (2.397), Tailandia (1.137), Egipto (341), Indonesia (261), Turquía (212), Rumanía (162) y Rusia (140)⁵. En 2007, en Europa, se han registrado brotes en el Reino Unido y Rusia (enero), Turquía (febrero) y la República Checa (junio)⁶.

Aunque en las aves salvajes la infección es bien tolerada, en las domésticas, las denominadas cepas de alta patogenicidad causan una elevadísima letalidad que lleva a la muerte o el sacrificio de la práctica totalidad de las aves de

las granjas afectadas. Las epizootias registradas en los últimos años, fundamentalmente en el sureste asiático, representan un problema veterinario y económico de gran magnitud.

En las aves salvajes la replicación viral se produce en el epitelio intestinal y los virus se eliminan con las deyecciones. En las aves domésticas la replicación se produce prácticamente en todos los tejidos: intestino, vías respiratorias, endotelios, cerebro y otras estructuras; de aquí la gran capacidad de propagación de la infección en el entorno. En las aves domésticas (pollos, patos y pavos) se producen continuados fenómenos de deriva antigénica, con la consecuente emergencia de nuevas cepas.

Infección humana por el virus de la gripe A H5N1

En 1997 se identificaron en Hong Kong los primeros casos de infección humana por virus gripales aviares H5N1⁷; se produjeron 18 casos y 6 fallecimientos. Tan alta letalidad llevó al sacrificio de cientos de miles de aves domésticas, lo cual resolvió aparentemente la situación. Sin embargo, desde 2003 el número de casos en humanos no ha dejado de aumentar. Hasta finales de mayo de 2007, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha confirmado algo más de 300 casos, con una letalidad que, con ligeras fluctuaciones según el período y el país, se sitúa alrededor del 60%. El 29 de junio de 2007 la OMS había confirmado 317 casos y 191 defunciones⁸ (tabla 1).

Estos casos se han producido en personas con un contacto estrecho y continuado con poblaciones de aves infectadas. Lo cual sugiere que la transmisión ave-hombre es, al menos por el momento, poco eficiente. Una de las razones de este fenómeno es que los receptores Neu para los virus gripales de estirpe aviar son de tipo $\alpha 2,3$ que se localizan fundamentalmente en la mucosa intestinal, mientras que los receptores Neu para los virus gripales de estirpe humana son de tipo $\alpha 2,6$, ubicados en las vías respiratorias superiores. En el cerdo, ambos tipos de receptor coexisten en las vías respiratorias superiores por lo que podría ser el huésped «ideal» para la coinfección viral y el reordenamiento genético⁹. Recientemente, se ha podido demostrar la existencia, también en humanos, de receptores de tipo $\alpha 2,3$ en sectores profundos del árbol respiratorio¹⁰. Ello explicaría, por un lado, las dificultades para que se produzca la infección humana y para que la replicación viral y la transmisión interhumana sean eficientes, y, por otro, la gravedad de los síntomas y la elevada letalidad.

Posibilidades de una nueva pandemia

Actualmente, se considera probado que la pandemia por el virus de la gripe A H1N1 de 1918 fue el resultado de un salto de especie, por el cual, los 8 segmentos del genoma del virus que se propagó por todo el mundo, procedían de virus aviares. La gripe A H2N2 de 1957 se originó por un fenómeno de reordenamiento genético entre virus aviares H2N2 y virus humanos H1N1; 3 de los segmentos de genoma fueron aportados por los virus aviares. De modo semejante, la gripe A H3N2 de 1968 tuvo su origen por reordenamiento genético entre virus aviares H3 y virus

TABLA 1. Gripe A H5N1 en humanos (hasta 29 de junio de 2007). Casos confirmados por el laboratorio de referencia de la OMS

País	2003		2004		2005		2006		2007		Total	
	Casos	Muertes	Casos	Muertes	Casos	Muertes	Casos	Muertes	Casos	Muertes	Casos	Muertes
Azerbaián	0	0	0	0	0	0	8	5	0	0	8	5
Camboya	0	0	0	0	4	4	2	2	1	1	7	7
China	1	1	0	0	8	5	13	8	3	2	25	16
Yibuti	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
Egipto	0	0	0	0	0	0	18	10	19	5	37	15
Indonesia	0	0	0	0	20	13	55	45	26	22	101	80
Iraq	0	0	0	0	0	0	3	2	0	0	3	2
Laos	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	2
Nigeria	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1
Tailandia	0	0	17	12	5	2	3	3	0	0	25	17
Turquía	0	0	0	0	0	0	12	4	0	0	12	4
Vietnam	3	3	29	20	61	19	0	0	2	0	95	42
Total	4	4	46	32	98	43	115	79	54	33	317	191

humanos H2N2; 2 de los segmentos de genoma procedieron de los virus aviarios H3¹¹.

Los requisitos precisos asociados al riesgo de emergencia de una pandemia gripal son 3: existencia de un extenso reservorio salvaje, amplia variabilidad genética (garantizada por los fenómenos de reordenamiento genético y las mutaciones) y posibilidades de salto de especie y de transmisión eficiente en el nuevo huésped. Los 2 primeros requisitos se cumplen sobradamente. La infección en otras especies animales se ha dado ya por las cepas H5N1, que, además de a aves domésticas y humanos, han infectado a diversas especies de mamíferos, como tigres, leopardos y gatos^{12,13}. Aunque la transmisión eficiente de humano a humano no se ha producido, o lo ha hecho sólo de modo muy excepcional¹⁴, se ha señalado que pequeños cambios en la estructura de los aminoácidos de la HA podrían permitir esta transmisión¹⁵.

Por lo que conocemos hasta el momento, los subtipos de virus de la gripe A responsables de una infección establecida en el hombre han sido: H3N8, H1N1, H2N2, H3N2 y H1N2. Además de las cepas H5N1, se han producido de modo esporádico infecciones humanas, al menos por cepas H9N2^{16,17}, H7N7¹⁸ y H7N3¹⁹. Las cepas H9 y H7 son menos patógenas para el hombre que las cepas H5.

En 2004, algunos expertos, entre ellos el Director General de la OMS, Lee Jong-Wook, ya fallecido, advirtieron del carácter «inevitable y posiblemente inminente» de otra pandemia gripal²⁰⁻²². Otros expertos han abundado en el carácter ciertamente impredecible de las pandemias gripales. En las circunstancias del mundo actual, con una población mundial 3 veces superior al de hace 1 siglo, una gran concentración en áreas urbanas y la rapidez y el gran flujo de los viajes internacionales, la propagación de la infección se vería extraordinariamente favorecida. Las consecuencias sanitarias, económicas y políticas podrían ser muy importantes y difíciles de precisar²³.

La vigilancia epidemiológica para la detección precoz de los primeros casos será esencial, y hay planes que con-

templán actuaciones diversas (aislamiento, cuarentena, uso de antivirales y otras) para intentar el control de la enfermedad. No obstante, hay consenso entre los expertos en que sólo la vacunación de amplios sectores de población podría paliar una pandemia gripal por un tipo de virus nuevo frente al que la totalidad de la población está desprotegida.

Vacunas para la próxima pandemia

Aunque la epidemiología de la gripe es ciertamente difícil de predecir y no es posible conocer todavía la identidad del virus que provocará la próxima pandemia, la evidencia acumulada en estos últimos años señala como principal amenaza pandémica a los virus H5. Las razones son básicamente la referida gran capacidad de rápida mutación de estas cepas, su capacidad para adquirir genes de virus que infectan otras especies animales y el causar enfermedad grave en humanos. Este último aspecto se vería probablemente atenuado en la medida en que se produjera una adaptación virus-huésped.

Otros virus aviarios, como los H7 y H9, no pueden descartarse; sin embargo, su menor capacidad de mutar, supone menor riesgo pandémico. Como ya se ha señalado, han causado casos aislados en humanos¹⁶⁻¹⁹, lo que unido a la baja letalidad de los casos producidos por estas estirpes²⁴ supondría un riesgo menor, tanto en términos de probabilidad de aparición de una pandemia originada por estas cepas, como de la morbilidad y alcance de ésta. La reemergencia de virus H2 no puede tampoco descartarse; los nacidos después de 1958 son altamente susceptibles a este virus.

La irrupción de una cepa nueva, frente a la que la población no tiene experiencia antigénica previa (población *naïve*), por la inexistencia de contacto anterior con estos virus gripales, haría necesario el empleo de altas dosis de antígeno vacunal y, muy presumiblemente, la administración de 2 dosis de vacuna para poder lograr una res-

puesta inmunitaria adecuada. El panorama se complica un poco más al considerar la limitadísima capacidad actual de producción de vacunas antigripales trivalentes convencionales. Apenas un 5% de la población mundial, alrededor de 350 millones de personas, tienen el privilegio de recibir estas vacunas. Sólo 15 fabricantes localizados en 11 países (Australia, Austria, Canadá, República Checa, Francia, Alemania, Italia, Japón, Holanda, Suiza, Reino Unido y Estados Unidos) fabrican vacunas antigripales²⁵. Ante una pandemia por un nuevo subtipo de virus de la gripe, ¿cómo conseguir en un período breve, unos meses a lo sumo, fabricar vacunas para miles de millones de personas?

Las estrategias potenciales de vacunación para afrontar la pandemia son básicamente 2. La primera es realizar una vacunación «prepandémica» con cepas prototipo. El objetivo es conseguir que la población así vacunada desarrolle una respuesta primaria, con lo que una segunda dosis con una cepa más específica (una vez identificado «con precisión» el virus emergente) conseguiría una respuesta anamnésica al actuar como un *booster*. Se lograría así una protección parcial de la población primovacunada y una menor necesidad de dosis de vacuna al inicio de la pandemia. Una estrategia alternativa, que parece hoy menos eficiente, sería almacenar dosis de vacuna para utilizarse al inicio de la pandemia. Esta segunda opción podría tener el inconveniente de que la vida de estas vacunas es relativamente corta y además, que la constante mutación de los virus aviares H5 alejaría cada vez más a los virus circulantes de los contenidos en la vacuna²⁶. No obstante, la OMS ha estimulado muy recientemente, en la asamblea de mayo de 2007, la necesidad de disponer de una reserva internacional de vacunas antigripales H5N1. Algunas compañías, como GlaxoSmithkine, Omnivest, Baxter y Sanofi Pasteur, han anunciado su intención de contribuir a este fondo²⁷.

Un fenómeno que cabe destacar, desde 2003, ha sido la divergencia de los virus en grupos genéticos distintos, a veces llamados «clados»²⁸. Los científicos de la red de laboratorios de la OMS han identificado 2 clados de virus que provocan infección humana, y dentro del segundo de ellos, se han encontrado otros 3 subclados. Los virus pertenecientes a todos esos clados y subclados circulan simultáneamente; cada uno de ellos se caracteriza por secuencias genéticas y propiedades antigénicas particulares y tiende a predominar en una zona geográfica concreta. Estas variaciones hacen más difícil el desarrollo de una vacuna previsiblemente eficaz antes de la aparición efectiva de un virus pandémico.

Vacunas prepandémicas y pandémicas frente al subtipo H5N1

Desde principios de 2005, la OMS ha recomendado y ofrecido diversas cepas a los fabricantes de vacunas²⁹. Así, los prototipos de virus gripales H5N1 del clado 1 (Vietnam) han sido las cepas A/Vietnam/1194/2004 y la A/Vietnam/1203/2004. Del clado 2 (Indonesia), se han descrito, a su vez, 3 subtipos, cuyos prototipos respectivos son las cepas A/Indonesia/5/2005 (subclado 1), A/Bar headed goose/1A/2005, A/Whooping swan/Mongolia/2005 y A/Turkey/Turkey/1/2005 (subclado 2) y A/Anhui/1/2005 (subclado 3). En la figura 1 se muestra los clados y subclados de los virus H5N1.

Un primer aspecto para dilucidar en el desarrollo de prototipos candidatos a vacuna pandémica es el tipo de antígeno que se va a emplear. Teóricamente, hay varias opciones: virus inactivados completos, virus fraccionados, subunidades, virus atenuados, etc. (tabla 2). El empleo de virus vivos parece, por ahora, la vía menos prometedora, dada la elevada patogenicidad de estas cepas.

Desde hace más de 30 años, la tecnología para la obtención de los antígenos empleados en las vacunas antigripales ha sido a partir de huevo embrionado. Para el desarrollo de las cepas A integrantes de las vacunas trivalentes interpandémicas se ido empleando la cepa A/Puerto Rico/8/1934 que, mediante reagrupamiento genético, expresa las HA y NA de los subtipos virales recomendados por la OMS para la composición de la vacuna. Estos métodos están siendo también empleados por algunas compañías para el desarrollo de vacunas pandémicas. Sin embargo, se acepta que son muy poco eficientes para una fabricación a gran escala, fundamentalmente por la lentitud en que se produce el crecimiento de los virus gripales (varios meses) y por las dificultades que podría suponer disponer de suficientes cantidades de huevos en situaciones de epizootia aviar. Además, las cepas aviares H5N1 matan rápidamente los embriones, lo que dificulta la obtención del antígeno. Algunas investigaciones han demostrado que las cepas con otros tipos de NA, como N3, son capaces de proporcionar inmunidad cruzada contra cepas heterovariantes³⁰.

Algunas alternativas prometedoras para salvar las dificultades que supone el huevo embrionado para la multiplicación eficiente de virus gripales, y de los H5 en particular, son el desarrollo de tecnologías basadas en la genética inversa³¹, y en cultivos celulares en células vero, lo que permitiría acelerar los tiempos en la fabricación de vacunas e incrementar las cantidades de éstas³².

Obtenido el antígeno (HA) de un modo u otro, una cuestión crucial será conseguir vacunas que empleen cantidades reducidas de antígeno. Será el único modo de poder disponer de «vacunas para todos». Clásicamente, las vacunas antigripales interpandémicas no emplean, en general, adyuvantes, salvo algunas excepciones, como las vacunas con MF59³³ o las vacunas de virosomas³⁴. En el desarrollo de vacunas pandémicas el empleo de adyuvantes puede desempeñar un papel clave para lograr una mayor disponibilidad de dosis. Esta línea de trabajo es la que siguen algunas compañías farmacéuticas³⁵. Se incluyen aquí adyuvantes clásicos, como las sales de aluminio, y otros más novedosos, como el MF59 y suspensiones de aceite en agua empleado en diversos tipos de vacunas (an-

TABLA 2. Vacunas frente a la gripe pandémica (H5N1) en investigación

Vacunas inactivadas de subunidades no adyuvadas
Vacunas inactivadas de subunidades adyuvadas con hidróxido de aluminio
Vacunas inactivadas de subunidades adyuvadas con nuevos adyuvantes
Vacunas inactivadas de virus enteros adyuvadas con hidróxido de aluminio
Vacunas atenuadas
Vacunas de vectores (adenovirus, etc.)
Vacunas ADN

tigripales y otras), algunas comercializadas³⁶ y otras en fase de investigación³⁷.

Otra posibilidad para ahorrar antígeno es emplear la vía intradérmica, ya que en la dermis hay una mayor cantidad de células presentadoras del antígeno. Así se hace, por

ejemplo, con la vacuna de la rabia. La vía intradérmica permite utilizar mucha menor cantidad de HA pero es más difícilmente reproducible, no puede emplearse con vacunas adyuvadas y es poco inmunogénica en personas mayores. No obstante, es una alternativa que debe considerarse.

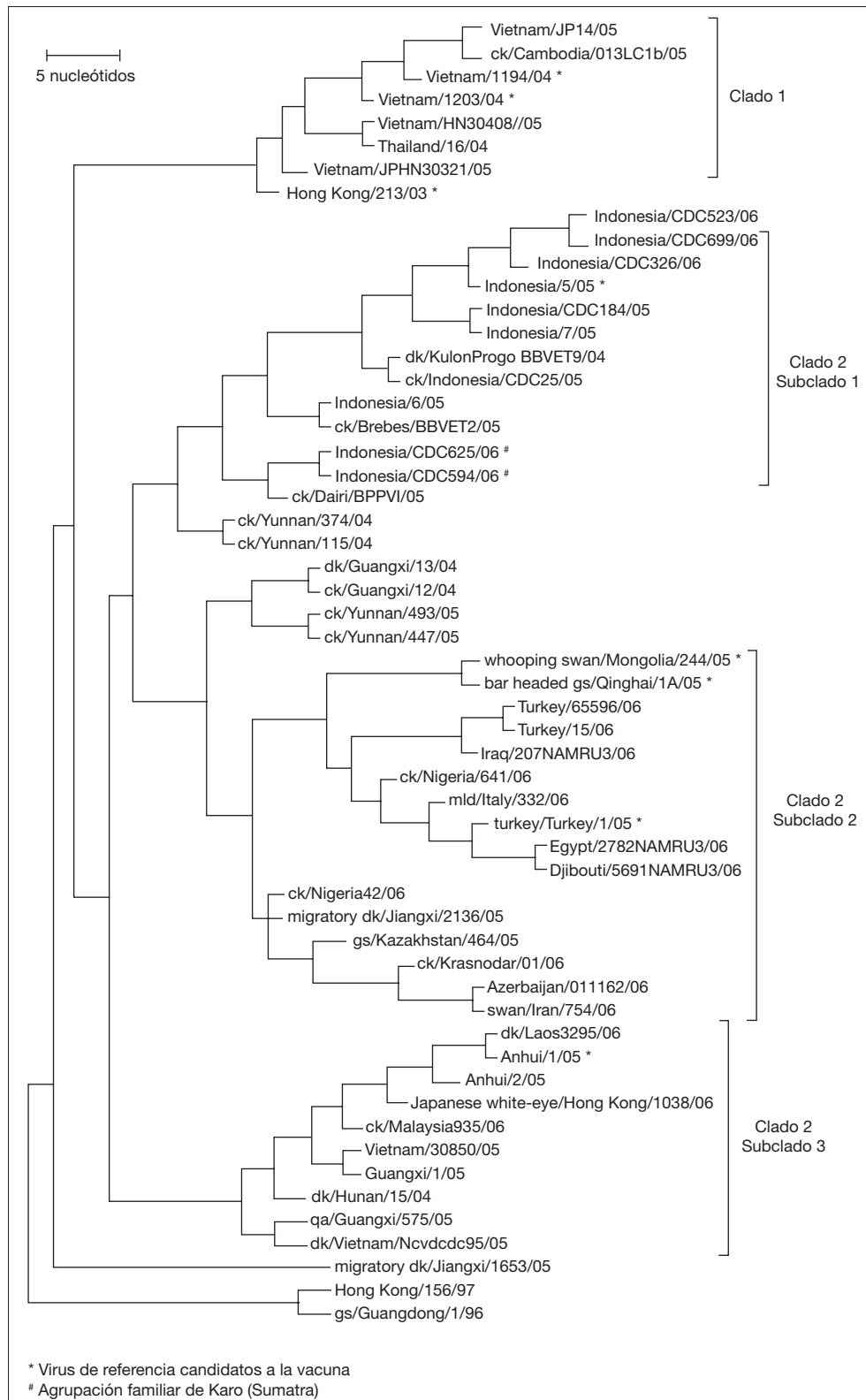


Figura 1. Evolución del gen de la hemagglutina H5N1.

Los criterios exigidos en Europa, según el Comité para Productos Medicinales para Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea del Medicamento (EMA), para la autorización de vacunas pandémicas son los mismos que para las interpandémicas: inducir respuesta medida mediante reacción de inhibición de la hemaglutinación a títulos de ≥ 40 en $> 2,5$ (factor de seroconversión), tasas de seroconversión $> 40\%$ y tasas de seroprotección $> 70\%$ ³⁸.

Vacunas de subunidades inactivadas no adyuvadas

En marzo de 2006 se presentaron los resultados preliminares obtenidos con vacunas de subunidades inactivadas no adyuvadas. El grupo de John Treanor llevó a cabo un ensayo clínico aleatorizado doble ciego y controlado con placebo (fase II) en el que participaron 451 adultos sanos. Se utilizó una vacuna inactivada no adyuvada fabricada en huevos embrionados inoculados con la cepa prototipo H5N1 A/Vietnam/1203/2004 (Sanofi Pasteur MSD)³⁹. El objetivo del estudio era evaluar el rango de dosis de HA, desde 90 a 7,5 μg , con una pauta de 2 dosis. Los resultados obtenidos indican que se precisan 2 dosis de 90 μg para inducir respuesta medida mediante reacción de inhibición de la hemaglutinación a títulos de ≥ 40 en el 58% de los sujetos estudiados. El 17 de abril de 2007, la FDA ha autorizado esta vacuna para adultos de 18-64 años «con riesgo incrementado de exposición a subtipos virales H5N1 contenidos en la vacuna»⁴⁰.

Vacunas inactivadas adyuvadas con hidróxido de aluminio

Estos datos motivaron el desarrollo de vacunas inactivadas adyuvadas con hidróxido de aluminio por parte del anterior grupo de investigación. En mayo de 2006 se publicaron los datos preliminares obtenidos al añadir hidróxido de aluminio a la vacuna descrita en el párrafo anterior. Los resultados obtenidos indicaron que con 2 dosis de 30 μg se inducía respuesta en el 67% de los vacunados⁴¹.

Vacunas inactivadas adyuvadas con MF59

Otros adyuvantes de desarrollo reciente pueden desempeñar un papel de relieve en la obtención de vacunas que, a la vez de seguras y eficaces, empleen bajas cantidades de antígeno. Así, se están investigando también vacunas adyuvadas con MF59, un adyuvante propiedad de Chiron que actualmente forma parte de una vacuna comercializada por Novartis frente a la gripe epidémica. Los primeros estudios se iniciaron en 2001 con el subtipo H5N3, debido a las dificultades que en aquellos momentos entrañaba el cultivo del subtipo H5N1 en huevos embrionados. Se compararon cargas antigénicas de 7,5, 15 y 30 μg de hemaglutinina en pautas de 2 dosis. Los resultados obtenidos muestran que dosis de 7,5 μg consiguen tasas de seroconversión adecuadas de acuerdo con las exigencias de las autoridades reguladoras³⁵. Al analizar la duración en el tiempo de los anticuerpos inducidos por la vacuna y su capacidad de estimular memoria inmunológica, se observó que las concentraciones de anticuerpos alcanzadas tras la administración de una dosis de recuerdo a los 16 meses de la primovacuna fueron muy superiores a las iniciales, lo que apoya la estrategia de utilización de vacunas prepandémicas⁴². Estudios posteriores han demostrado la actividad de esta vacuna frente a cepas heterovariantes H5N1³⁰. En noviembre de 2006, Chiron presentó la pro-

puesta de registro de esta vacuna a la Agencia Europea del Medicamento (EMA), obteniéndose la autorización el pasado 14 de mayo.

Vacuna inactivada fraccionada adyuvada con una emulsión de aceite en agua

También se encuentra en fase de investigación una vacuna inactivada fraccionada desarrollada por Glaxo-SmithKline, que incluye como adyuvante una emulsión de aceite en agua. La pauta utilizada es de 2 dosis, administradas los días 0 y 21, y las cargas antigénicas de HA han oscilado entre 3,8 y 30 μg . Los resultados de los ensayos clínicos en fases II y III realizados hasta estos momentos indican que, incluso con el preparado de menor carga antigénica (3,8 μg), se superan los 3 criterios exigidos por la EMA para la autorización de vacunas antigripales⁴³, y con un excelente perfil de seguridad⁴⁴. Por otro lado, se dispone ya de datos que sugieren la posible inducción de protección cruzada frente a cepas heterovariantes H5N1 (de diferentes clados)⁴⁵. Este hecho también se ha corroborado en modelos animales en hurones⁴⁶. Esta vacuna H5N1 se ha presentado a registro a la EMA para su uso como vacuna prepandémica y pandémica.

Vacunas inactivadas de virus enteros

Un estudio en fase I, realizado en China con 2 dosis de 10 μg de vacuna inactivada de virus completo, adyuvada con hidróxido de aluminio, mostró una buena respuesta (78% de seropositivos); los autores argumentan que el empleo de virus enteros permite un mejor aprovechamiento del antígeno⁴⁷. El hecho de utilizar virus completos, que actúan en cierto modo como adyuvantes, podría explicar, en parte, esta buena respuesta.

Vacunas desarrolladas en cultivo celular

Según los resultados preliminares de un ensayo clínico en fase I/II con una vacuna H5N1 inactivada fabricada mediante células vero (Baxter), el 76% de los inmunizados con un preparado que contenía 7,5 μg de HA desarrollaron concentraciones de anticuerpos consideradas como protectoras, tanto para la cepa Vietnam/04 (homóloga) como para la Indonesia/05 (heteróloga)⁴⁸.

Todas las observaciones disponibles hasta la fecha concuerdan en los aspectos relacionados con la elevada seguridad de las vacunas desarrolladas a partir de las cepas aviarias estudiadas^{35,44}. Quedan aún algunas cuestiones pendientes, como si los parámetros de protección serán los mismos con los que se ha trabajado en el diseño de las vacunas prepandémicas, las diferencias en la inmunidad conferida por las vacunas en función de la edad, la protección cruzada frente a diferentes cepas de H5N1 y la duración de la protección conferida.

Las agencias reguladoras (EMA y otras) están estableciendo procedimientos acelerados de autorización para que, a partir de la información de inmunogenicidad y seguridad obtenida de los ensayos clínicos con cepas prototipo, se pueda disponer en tiempo reducido de vacunas fabricadas con la cepa pandémica, una vez identificada ésta.

Según los datos de la International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations (IFPMA), actualmente están en marcha al menos 31 proyectos de vacunas pandémicas prototípicas de 15 fabricantes⁴⁹.

Veintiséis proyectos emplean virus inactivados (10 virus enteros, 10 virus fraccionados y 6 antígeno de superficie), y 4 virus atenuados. Dieciséis proyectos emplean como adyuvante sales de aluminio, Berna-Crucell virosomas y Chiron/Novartis y GSK nuevos sistemas adyuvantes. Veinticinco proyectos emplean cultivos tradicionales de huevo embrionado y 6 sistemas de cultivo celulares. La mayoría de proyectos emplean cepas específicas de gripe aviar (H5N1 y otras). Merck trabaja en el desarrollo de la vacuna antigripal universal con la proteína M-2.

Un informe de la OMS de finales de 2006 calcula que en 2008-2009 la producción de vacunas contra la gripe pandémica, asumiendo 15 µg de HA por dosis y el empleo de la actual tecnología de huevo embrionado, no superará los 2.340 millones de dosis anuales. La OMS ha presentado un nuevo Plan de Acción mundial para incrementar el suministro de vacunas contra la gripe pandémica⁵⁰. Este plan contiene diversas estrategias con actividades a corto, medio y largo plazo, para reducir la escasez de vacunas contra la gripe pandémica. Destaca la extraordinaria importancia de aumentar el uso de la vacuna contra la gripe estacional, como forma de proteger contra esta enfermedad y estimular un aumento de la producción, incrementar la fabricación creando nuevas plantas de producción y potenciar la investigación y el desarrollo para diseñar vacunas más eficaces que confieran protección con una única dosis, o que induzcan una inmunidad duradera y de amplio espectro, así como aumentar la eficiencia y rapidez de la producción de vacunas.

Conclusiones

La gripe es una de las enfermedades más difíciles de prever en sus ondas epidémicas: el amplísimo reservorio salvaje, la extraordinaria variabilidad genética, la capacidad de reordenamiento genético del virus y sus posibilidades de salto de especie son algunas de las razones de la compleja y «enigmática» epidemiología de esta enfermedad.

El virus de la gripe A subtipo H5N1 es el principal candidato a causar la próxima pandemia. Hasta 2007 se han producido brotes en aves domésticas de más de 40 países de Asia, África y Europa, y más de 300 casos en humanos.

Una de las principales medidas para limitar la expansión y la letalidad de la gripe pandémica es la vacunación. La OMS ha identificado y fabricado una serie de cepas prototipo del virus gripal H5N1 que ha distribuido a los laboratorios interesados en investigar vacunas frente a la gripe aviar. En estos momentos se están realizando múltiples proyectos de investigación con vacunas pre-pandémicas y pandémicas, utilizando diferentes tecnologías; 4 de ellas se encuentran en fases avanzadas de desarrollo. Por otra parte, las agencias reguladoras del medicamento han elaborado procedimientos acelerados de autorización, de modo que se disponga de datos preclínicos acerca de su inmunogenicidad y seguridad que permitan agilizar el proceso de fabricación en caso de alerta.

Los avances en la obtención de una vacuna frente a la gripe aviar han sido extraordinarios. Sin embargo, y pese a estos importantes progresos, se carece aún de la capacidad industrial suficiente para, en caso de pandemia, satisfacer la demanda mundial de vacunas. En respuesta a

este desafío, la OMS ha puesto en marcha el Global Pandemic Influenza Action Plan (GAP), que invertirá en los próximos 10 años 10.000 millones de dólares con el objetivo de incrementar la producción mundial y posibilitar que los países en vías de desarrollo puedan crear sus propias instalaciones de producción.

Bibliografía

- Rodríguez Torres A, Castrodeza J, Ortiz de Lejarazu R. Vacuna antigripal. En: Salleras LL, editor. Vacunaciones preventivas. Principios y aplicaciones. 2ª ed. Barcelona: Masson S.A.; 2003. p. 331-62.
- Kawaoka Y, Krauss S, Webster RG. Avian-to-human transmission of the PB1 gene of influenza A viruses in the 1957 and 1968 pandemics. *J Virol.* 1989;63:4603-8.
- Chen H, Deng G, Li Z, Tian G, Li Y, Jiao P, et al. The evolution of H5N1 influenza viruses in ducks in southern China. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101:10452-7.
- Schafer W. Vergleichende Sjero-immunologische Untersuchungen Über die viren der Influenza and Klassischen Goflugelpest Zestschr. *Natur for Shung.* 1955;10:81-91.
- World Organisation for Animal Health [citado 9 Jul 2007]. Disponible en: http://www.oie.int/downld/AVIAN%20INFLUENZA/A_AI-Asia.htm
- WHO. H5N1 avian influenza: Timeline of major events [citado 10 Jul 2007]. Disponible en: http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/timeline_07_07_2007.pdf
- Beigel JH, Farrar J, Han AM, Hayden FG, Hyer R, De Jong MD, et al; Writing Committee of the World Health Organization (WHO) Consultation on Human Influenza A/H5. Avian influenza A (H5N1) infection in humans. *N Engl J Med.* 2005;353:1374-85.
- Cumulative Number of Confirmed Human Cases of Avian Influenza A/(H5N1) Reported to WHO [citado 9 Jul 2007]. Disponible en: http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2007_06_29/en/index.html
- Ortiz de Lejarazu R, Luquero FJ, Castrodeza J, Eiros JM. La gripe aviar. Epidemiología y perspectivas de futuro. *FMC.* 2007;142:64-72.
- Shinya K, Ebina M, Yamada S, Ono M, Kasai N, Kawaoka Y. Avian flu: influenza virus receptors in the human airway. *Nature.* 2006;440:435-6.
- Belshe RB. The origins of pandemic influenza: lessons from the 1918 Virus. *N Engl J Med.* 2005;353:2209-11.
- Keawcharoen J, Oraveerakul K, Kuiken T, Fouchier RA, Amonsin A, Paungporn S, et al. Avian influenza H5N1 in tigers and leopards. *Emerg Infect Dis.* 2004;10:2189-91.
- Rimmelzwaan GF, Van Riel D, Baars M, Bestebroer TM, Van Amerongen G, Fouchier RA, et al. Influenza A virus (H5N1) infection in cats causes systemic disease with potential novel routes of virus spread within and between hosts. *Am J Pathol.* 2006;168:176-83.
- 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.
- Yamada S, Suzuki Y, Suzuki T, Le MQ, Nidom CA, Sakai-Tagawa Y, et al. Haemagglutinin mutations responsible for the binding of H5N1 influenza A viruses to human-type receptors. *Nature.* 2006;444:378-82.
- Peiris M, Yuen KY, Leung CW, Chan KH, Ip PL, Lai RW, et al. Human infection with influenza H9N2. *Lancet.* 1999;354:916-7.
- Butt KM, Smith GJ, Chen H, Zhang LJ, Leung YH, Xu KM, et al. Human infection with an avian H9N2 influenza A virus in Hong Kong in 2003. *J Clin Microbiol.* 2005;43:5760-7.
- Koopmans M, Wilbrink B, Conyn M, Natrop G, Van der Nat H, Vennema H, et al. Transmission of H7N7 avian influenza A virus to human beings during a large outbreak in commercial poultry farms in the Netherlands. *Lancet.* 2004;363:587-93.
- Tweed SA, Skowronski DM, David ST, Larder A, Petric M, Lees W, et al. Human illness from avian influenza H7N3, British Columbia. *Emerg Infect Dis.* 2004;10:2196-9.
- Webby RJ, Webster RG. Are we ready for pandemic influenza? *Science.* 2003;302:1519-22.
- Lazzari S, Stöhr K. Avian influenza and influenza pandemics. *Bull World Health Organ.* 2004;82:242 [citado 9 Jul 2007]. Disponible en: <http://www.who.int/bulletin/volumes/82/4/242.pdf>
- WHO. World is ill-prepared for «inevitable» flu pandemic. *Bull World Health Organ.* 2004;82:317-318 [citado 9 Jul 2007]. Disponible en: <http://www.who.int/bulletin/volumes/82/4/who%20news.pdf>
- Banco Mundial [citado 9 Jul 2007]. Disponible en: [84 Enferm Infecc Microbiol Clin. 2008;26 Supl 1:78-85](http://web.worldbank.org/wbsite/external/bancomundial/exttemas/exttopenaiutpopinspa/exttopavi-

</div>
<div data-bbox=)

- fluinsa/0,,menuPK:1811988~pagePK:64168427~piPK:64168435~theSitePK:1811953,00.html
24. Fouchier RA, Scheeberger PM, Rozendaal FW, Broekman JM, Kemink SA, Munster V, et al. Avian influenza A virus (H7N7) associated with human conjunctivitis and a fatal case of acute respiratory distress syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101:1356-61.
 25. International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations [citado 16 Jul 2007]. Disponible en: <http://www.bird-flu-history.com/2006/05/02/there-are-thirty-one-avian-amp-pandemic-prototyp.php>
 26. Bayas JM. Avances en el desarrollo de las vacunas contra la gripe aviar. *FMC*. 2007;14:61-63.
 27. WHO [citado 16 Jul 2007]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2007/s14/en/index.html>
 28. OMS. Gripe aviar y gripe pandémica Novedades, respuesta y seguimiento. 60.ª Asamblea Mundial de la Salud, 22 de marzo de 2007 [citado 9 Jul 2007]. Disponible en: http://www.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA60/A60_7-sp.pdf
 29. WHO [citado 9 Jul 2007]. Disponible en: http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/recommendationvaccine.pdf
 30. Stephenson I, Bugarini R, Nicholson KG, Podda A, Wood JM, Zambon MC, et al. Cross-reactivity to highly pathogenic avian influenza H5N1 viruses after vaccination with nonadjuvanted and MF59-adjuvanted influenza A/Duck/Singapore/97 (H5N3) vaccine: a potential priming strategy. *J Infect Dis*. 2005;191:1210-5.
 31. Webby RJ, Pérez DR, Coleman JS, Guan Y, Knight JH, Govorkova EA, et al. Responsiveness to a pandemic alert: use of reverse genetics for rapid development of influenza vaccines. *Lancet*. 2004;363:1099-103.
 32. Campins Martí M, Díez Domingo J. Gripe aviar: ¿cuándo dispondremos de vacuna? *Med Clin (Barc)*. 2006;127:93-5.
 33. Puig-Barberá J, Díez-Domingo J, Pérez Hoyos S, Belenguier Varea A, González Vidal D. Effectiveness of the MF59-adjuvanted influenza vaccine in preventing emergency admissions for pneumonia in the elderly over 64 years of age. *Vaccine*. 2004;23:283-9.
 34. De Bruijn IA, Nauta J, Cramer WC, Gerez L, Palache AM. Clinical experience with inactivated, virosomal influenza vaccine. *Vaccine*. 2005;23 Suppl 1:39-49.
 35. Nicholson KG, Colegate AE, Podda A, Stephenson I, Wood J, Ypma E, et al. Safety and antigenicity of non-adjuvanted and MF59-adjuvanted influenza A/Duck/Singapore/97 (H5N3) vaccine: a randomised trial of two potential vaccines against H5N1 influenza. *Lancet*. 2001;357:1937-43.
 36. Tong NK, Beran J, Kee SA, Miguel JL, Sánchez C, Bayas JM, et al. Immunogenicity and safety of an adjuvanted hepatitis B vaccine in pre-hemodialysis and hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2005;68:2298-303.
 37. Giannini SL, Hanon E, Moris P, Van Mechelen M, Morel S, Dessy F, et al. Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV16/18 L1 VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only. *Vaccine*. 2006;24:5937-49.
 38. EMEA [citado 18 Jul 2007]. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/bwp/021496en.pdf>
 39. Treanor JJ, Campbell JD, Zangwill KM, Rowe T, Wolff M. Safety and immunogenicity of an inactivated subvirion influenza A (H5N1) vaccine. *N Engl J Med*. 2006;354:1343-51.
 40. FDA. Disponible en: <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01611.html>
 41. Bresson JL, Perronne C, Launay O, Gerdil C, Saville M, Wood J, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated split-virion influenza A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) vaccine: phase I randomised trial. *Lancet*. 2006;367:1657-64.
 42. Stephenson I, Nicholson KG, Colegate A, Podda A, Wood J, Ypma E, et al. Boosting immunity to influenza H5N1 with MF59-adjuvanted H5N3 A/Duck/Singapore/97 vaccine in a primed human population. *Vaccine*. 2003;21:1687-93.
 43. Leroux-Roels I, Borkowski A, Vanwolleghem T, Dramé M, Clement F, Hons E, et al. Antigen sparing and cross-reactive immunity with an adjuvanted rH5N1 prototype pandemic influenza vaccine: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370:580-9.
 44. Rümke H, Bayas JM, De Juanes JR, Cruzet F, Richardus H, Campins M, et al. Adjuvanted H5N1 pandemic candidate vaccine showed a positive safety profile in adults aged 18 years and older within a phase III safety trial. Options for the Control of Influenza VI Conference. Toronto, 17-23 de junio de 2007.
 45. Leroux-Roels I, Borkowski A, Dramé M, Hons E, Vanwolleghem T, Bernhard R, et al. Pandemic influenza preparedness: cross-reactive immunity with an adjuvanted H5N1 candidate vaccine IX International Symposium on Respiratory Viral Infections. Hong Kong, 3-6 de marzo de 2007.
 46. Baras B, Stittelaar K, Simon J, Jacob V, Mossman S, Pistor F, et al. Cross-protection against heterologous H5N1 challenge in ferrets with low doses adjuvanted splint H5N1 vaccine. IX International Symposium on Respiratory Viral Infections. Hong Kong, 3-6 de marzo de 2007.
 47. Lin J, Zhang J, Dong X, Fang H, Chen J, Su N, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated adjuvanted whole-virion influenza A (H5N1) vaccine: a phase I randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;368:991-7.
 48. Barrett N, Ehrlich HJ. Development of a cell-culture (Vero) derived whole virus pre-pandemic candidate H5N1 vaccine. International Conference on Influenza Vaccines for the World. Vienna, 18-20 de octubre de 2006.
 49. International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations [citado 16 Jul 2007]. Disponible en: http://www.ifpma.org/influenza/content/pdfs/Table_Avian_Pandemic_Influenza_RnD_17Oct06.pdf
 50. WHO. Global pandemic influenza action plan to increase vaccine supply [citado 9 Jul 2007]. Disponible en: http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/CDS_EPR_GIP_2006_1.pdf