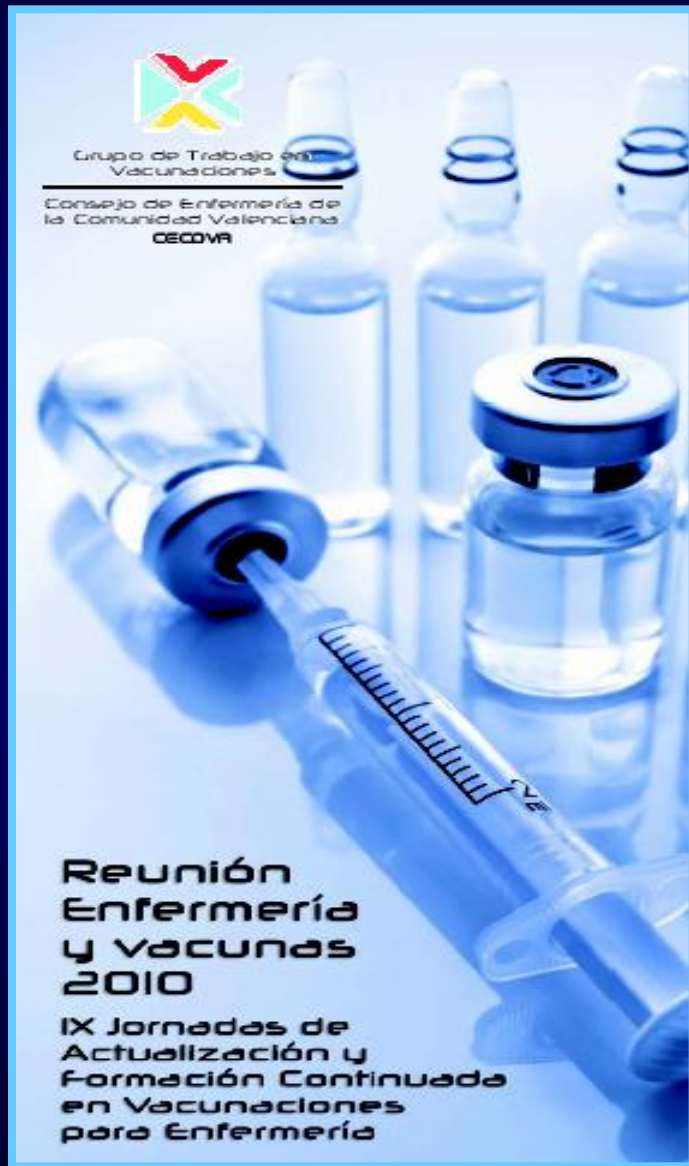




Nuevas perspectivas de la vacunación antigripal

M^a Pilar Arrazola Martínez

Unidad de Vacunación y Consejo al Viajero

Servicio de Medicina Preventiva

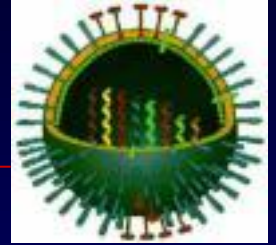
Alicante, 25 de Mayo de 2010

GRIPE

- Enfermedad infecciosa respiratoria aguda
- Elevada transmisibilidad
- Invierno
- Forma epidémica
- Importante problema de salud
 - Morbimortalidad
 - Costes socio-económicos

GRYPE

Etiología



■ Virus de la familia *orthomyxoviridae*

■ Tres tipos: A, B, C

- A y B causan epidemias regularmente
- Sólo A ha mostrado capacidad pandémica

■ Virus tipo A

- Subtipos en función de proteínas de superficie
 - Hemaglutinina (H) } - Determinan capacidad infectante
 - Neuraminidasa (N) } - Inducen producción Abs. neutralizantes
- A (H1N1), A (H3N2)

■ Virus B y C: no subtipos

Vacunación antigripal

Vacuna frente a gripe estacional

Indicaciones

- 1. Personas con un riesgo elevado de presentar complicaciones*

1. Personas con riesgo elevado de complicaciones (I)

1. Personas ≥ 65 años (> 60 años)
2. Residentes de centros crónicos o de larga estancia
3. Adultos y niños con enfermedades crónicas del sistema respiratorio o cardíaco, incluyendo asma
4. Niños y adolescentes (6 meses - 18 años) que reciben tratamiento prolongado con AAS y podrían desarrollar Síndrome de Reye si sufren una infección gripal

1. Personas con riesgo elevado de complicaciones (II)

- 5. Adultos y niños que han precisado seguimiento médico u hospitalizaciones durante el año previo por trastornos metabólicos crónicos, insf. renal, hemoglobinopatías, inmunodepresión
- 6. Mujeres embarazadas en temporada gripal

Vacuna frente a gripe estacional

Indicaciones

- 1. Personas con un riesgo elevado de presentar complicaciones*
- 2. Personas que pueden transmitir la infección a individuos de alto riesgo*

2. Personas que pueden transmitir la infección a individuos de alto riesgo

1. Personal sanitario y no sanitario que trabaja en hospitales, centros de salud, consultas y salas de urgencias
2. Trabajadores de residencias geriátricas e instituciones para pacientes con patologías crónicas
3. Personas que den asistencia domiciliaria a personas de alto riesgo (asistentes sociales, voluntarios,...)
4. Personas, incluyendo niños, que conviven con sujetos de alto riesgo

Vacuna frente a gripe estacional

Indicaciones

- 1. Personas con un riesgo elevado de presentar complicaciones*
- 2. Personas que pueden transmitir la infección a individuos de alto riesgo*
- 3. Grupos específicos*

3. Grupos específicos

1. Trabajadores de servicios públicos esenciales para la comunidad (policías, bomberos, protección civil....)
2. Personas que residen en instituciones cerradas
3. Viajeros no vacunados con riesgo de complicaciones si:
 - Viajan a trópicos o con un grupo de turistas (todo el año)
 - Viajan al hemisferio Sur (de Abril a Septiembre)
 - Grandes grupos
 - Han cambiado las recomendaciones (mutaciones)

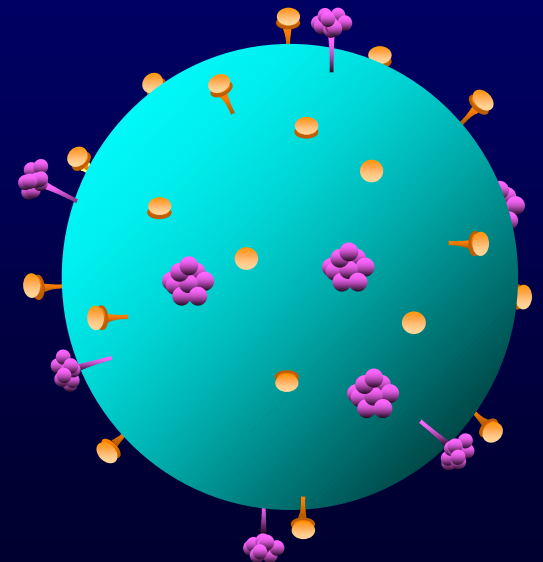
Vacunas antigripales

Vacunas antigripales

Inactivadas

■ Virus enteros

- Vacunas de virus enteros, compuestas por virus inactivados mediante procedimientos químicos



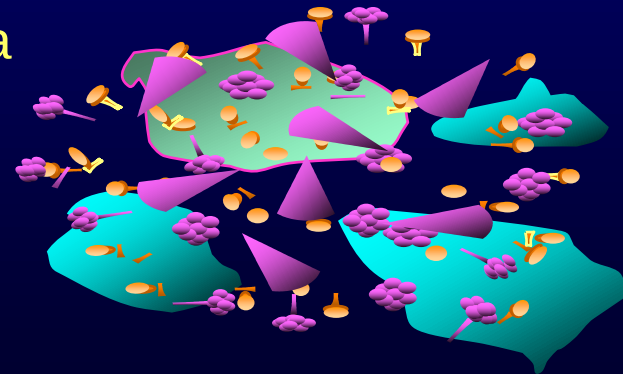
Vacunas antigripales

Inactivadas

■ Virus fraccionados

- Vacunas de virus fragmentados (split),
compuestas de virus desintegrados mediante
disolventes o detergentes.

- Contienen restos de nucleocápside, proteína M,
hemaglutinina y neuraminidasa



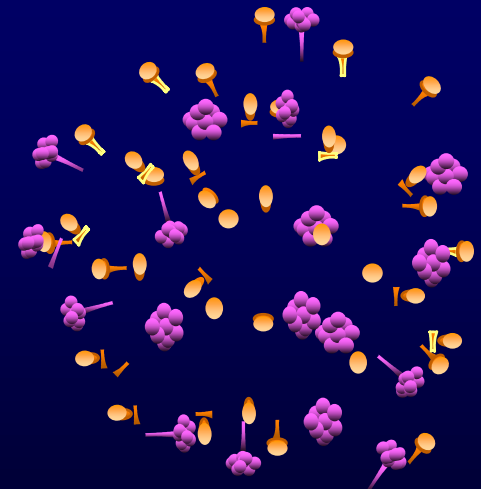
Vacunas antigripales

Inactivadas

■ Antígenos de superficie

- Vacunas de subunidades, compuestas por antígenos de superficie purificados

- Hemagglutinina
- Neuraminidasa

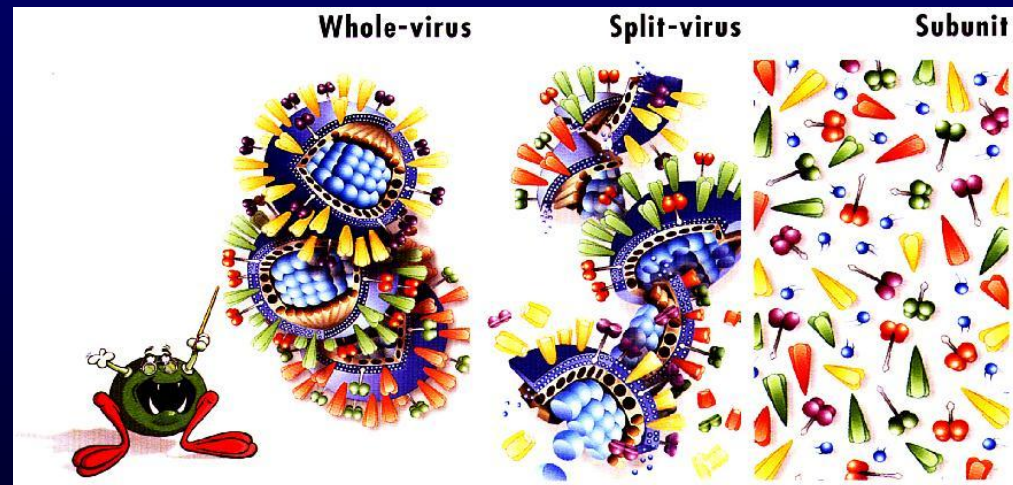


Vacunas antigripales

Inactivadas

- Virus enteros
- Virus fraccionados
- Antígenos de superficie

Adyuvantes



Adyuvantes

■ Cualquier sustancia que incorporada a una vacuna

- ACELERA

- PROLONGA o

- POTENCIA

la respuesta inmunitaria (humoral y/o celular) frente al antígeno vacunal sin modificarlo químicamente, sino vehiculizándolo de manera que se module la presentación y el procesamiento del antígeno

⇒ ↑ respuesta inmune

Vacunas pandémicas adyuvadas

■ Recomendación de la OMS

■ Adyuvante

■ Ventajas

- ↓ cantidad de Ag por dosis ⇒ Disponibilidad de > nº de dosis
- > inmunogenicidad
- Generar protección en caso de derivas antigénicas del virus

Adyuvantes

 Aluminio (sales)

 MF59 (emulsión de aceite en agua)

 AS03

 *Virosomas*

Vacunas antigripales - Adyuvantes

Chiromas[®] / Focetria[®]

Adyuvante MF59

- Escualeno (9,75 mg)
- Polisorbato 80 (1,175 mg)
- Trioleato de sorbitán (1,175 mg)

Pandemrix[®]

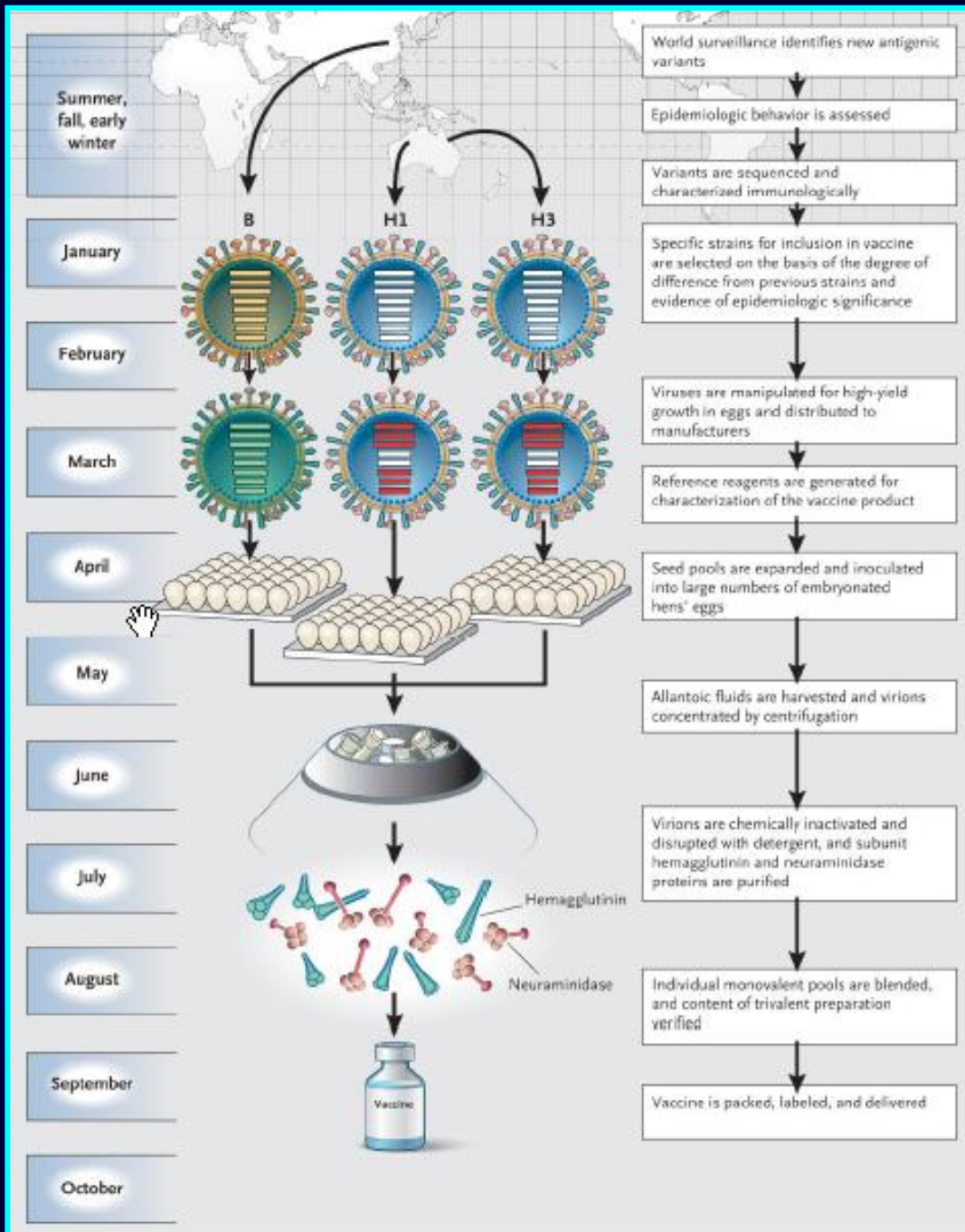
Adyuvante AS03

- Escualeno (10,69 mg)
- Polisorbato 80 (4,86 mg)
- DL- α -tocoferol (11,86 mg)

Producción clásica

■ Las vacunas inactivadas clásicamente se obtienen a partir del cultivo de cepas de virus gripales vacunales en huevos embrionados de gallina

■ 6 – 7 meses



Vacunas inactivadas

- Contienen al menos 15 µg H de cada cepa incluida en ella

- Se administran por vía IM o SC profunda en deltoides

- **Pauta de vacunación**

 - **Adultos:** 1 dosis (0,5 ml)

 - **Niños < 9 años**

 - ◆ **No vacunados previamente:** 2 dosis (0-4 semanas)

 - ◆ **Vacunados previamente:** 1 dosis

 - * **Dosis:** 0,25 ml en niños de 6-35 meses; 0,50 ml en niños > 3 años

Vacuna - Efectividad

- Reducir notablemente el riesgo de infección
- Prevenir las formas graves y las complicaciones
- Disminuir la tasa de hospitalización
- Disminuir la tasa de mortalidad
- Disminuir la tasa de utilización de las urgencias
- Disminuir los costes causados por la gripe

Vacuna - Efectividad

▣ Depende de:

- Edad
- Estado inmunitario del sujeto vacunado
- Similitud del virus circulante con la cepa vacunal
 - Personas sanas < 65 años $\approx$ 70-90%
 - > 65 años o enfermedad base $\approx$ 50-60%
 - 50-60% efectividad en prevención de hospitalización
 - 80% efectividad en prevención de muerte por complicaciones

Vacuna – Limitaciones

- Lentitud en la aparición de la inmunidad
(2 - 3 semanas desde la administración de la vacuna)
- Inmunidad de corta duración (8 - 12 meses)
- Necesidad de repetir la vacunación anualmente
- Respuesta disminuida en inmunocomprometidos
- Respuesta inmunitaria limitada en personas mayores
- Disponibilidad limitada de vacunas

GRYPE: NECESIDAD de NUEVAS VACUNAS

TÉCNICAS de PRODUCCIÓN

- Cultivos celulares
- Vacunas recombinadas

INCREMENTO DE INMUNORESPUESTA

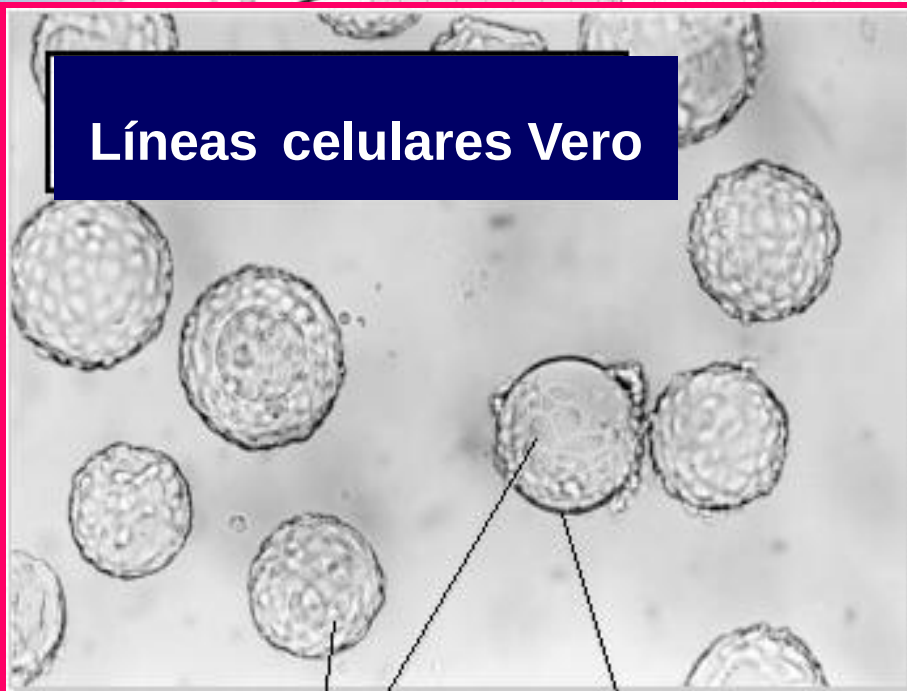
- Atenuadas
- Adyuvantes

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

- Intramusculares
- Nasales
- Intradérmicas

Líneas celulares Vero

World surveillance identifies new antigenic



Vero cells

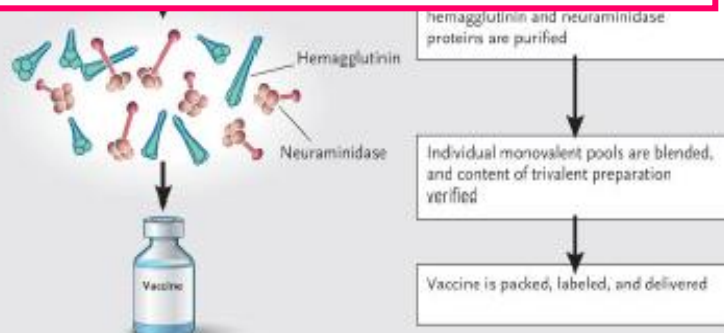
microcarrier

Cultivo celular

- Vacunas inactivadas derivadas de cultivos celulares (MDCK, Vero...)

■ Ventajas

- ✓ Fabricación rápida
- ✓ Menor dificultad en producción
- ✓ Control de calidad



July

August

September

October



European Medicines Agency

EMA/H/C/758

INFORME PÚBLICO EUROPEO DE EVALUACIÓN (EPAR)

OPTAFLU

1 de junio de 2007 ⇒ Autorización de comercialización para la UE

- Virus de gripe cultivados en medio celular (células de mamífero)
- Dosis: 0,5 ml
- Vía de administración: IM
- Inmunogenicidad y seguridad

* Similar a la vacuna de virus cultivados en huevo

Vacunas atenuadas

- Inducen mayor estímulo inmunitario
 - ✓ Producción de IgA en mucosa respiratoria
- Pueden administrarse por vía local
 - ✓ Inhalación
 - ✓ Pulverización nasal
- Cepas atenuadas
 - ✓ Cepas adaptadas al frío
 - ✓ Cepas sensibles a temperatura
 - ✓ Cepas mutantes (pases sucesivos en huéspedes no humanos)

Vacunas atenuadas

FLUMIST®

- Autorización FDA en 2003
 - ✓ Edad: 2-49 años
- Pendiente autorización EMEA
- Se fabrica con virus resortantes, coinfectando células con virus influenza de cepa circulante y un virus influenza atenuado y adaptado al frío (*cold-adapted*)
- Vía de administración: Intranasal



VACUNA ANTIGRI PAL INTRADÉRMICA



European Medicines Agency

EMA/H/C/957

INFORME PÚBLICO EUROPEO DE EVALUACIÓN (EPAR)

INTANZA

24 de febrero de 2009 ⇒ Autorización comercialización para UE



VACUNA ANTIGRIPAL INTRADÉRMICA

- Vacuna antigripal trivalente de virus fraccionados, inactivados y purificados cultivada en huevos de gallina

- **Composición:** cepa A/H1N1 + cepa A/H3N2 + cepa B

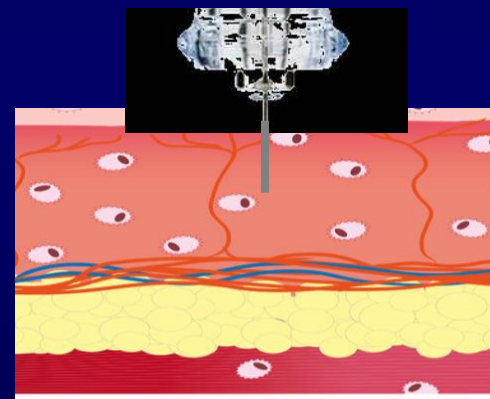
- **Dosis:** 0,1 mL

- **Vía de administración:** ID (deltoides)

 - Sistema de microinyección

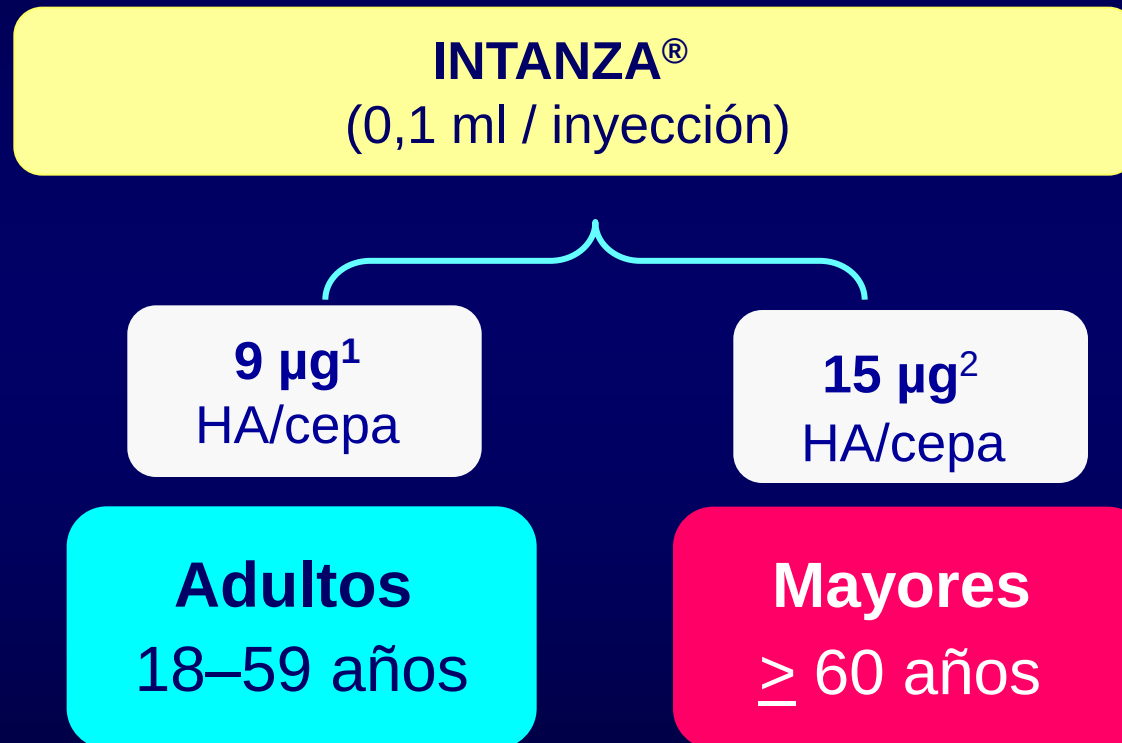
- **↑ Inmunogenicidad y seguridad**

 - Respuesta inmunitaria seroprotectora superior a la observada con la vacuna contra la gripe administrada por vía IM



VACUNA ANTIGRI PAL INTRADÉRMICA

- Dos presentaciones autorizadas, con distinto contenido antigénico



1 Ficha Técnica INTANZA 9µg, febrero de 2009

2 Ficha Técnica INTANZA 15µg, febrero de 2009

LA PIEL COMO ÓRGANO INMUNITARIO

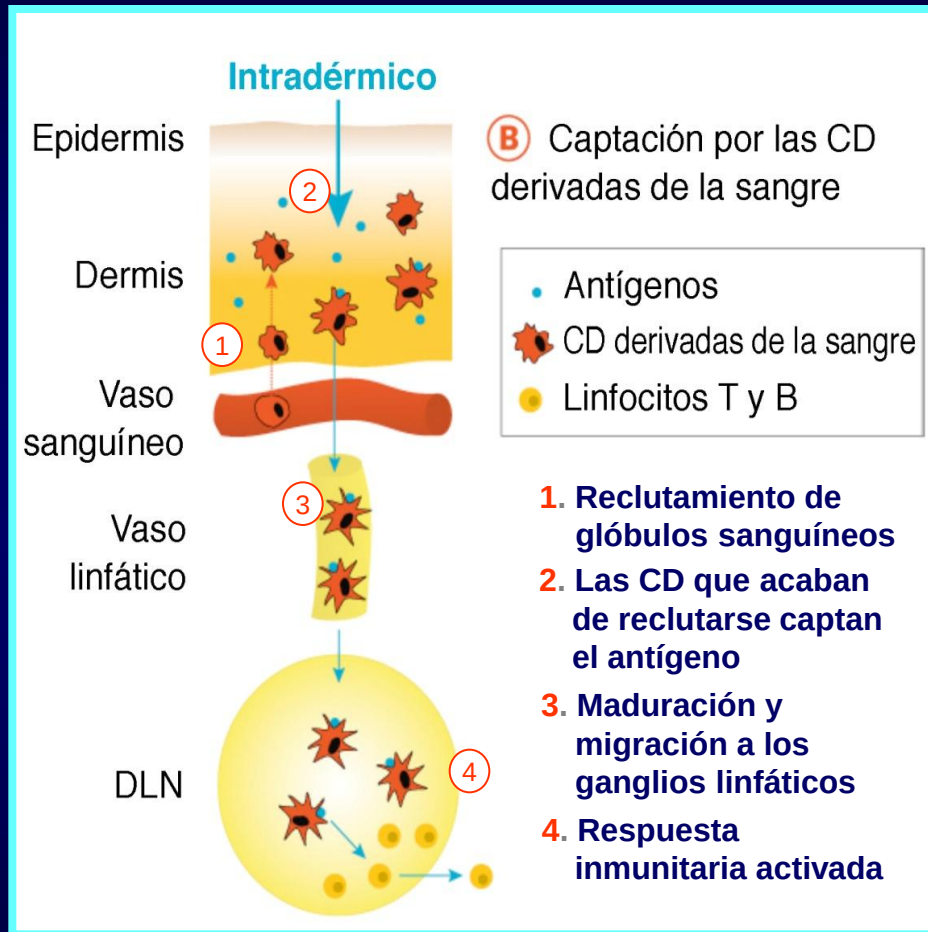
- La piel tiene características inmunitarias únicas¹
- **Primera línea de defensa frente a los patógenos**²
 - La epidermis proporciona una defensa mecánica²
 - Sistema versátil y sólido para la inmunovigilancia²
- La piel contiene un **gran número de células inmunitarias**
 - Existe un gran número de células, tales como los linfocitos T, las **células dendríticas (CD)** y los macrófagos, que se consideran componentes del sistema inmunitario dérmico³

1. Nicolas JF et al. *Expert Rev Vaccines* 2008;7:1201–14.

2. Kupper TS et al. *Nat Rev Immunol* 2004;4:211–22.

3. Nestle FO et al. *J Clin Invest* 2007;117:2382–5.

VÍA INTRADÉRMICA: mecanismo de acción



- Esta población de **CD** se **recluta de la sangre en respuesta a la estimulación inflamatoria**
- Estas CD **captan los antígenos** que se introducen en la piel y **migran a los ganglios linfáticos** (antígeno unido a la célula) por medio de los vasos linfáticos, para activar los linfocitos T y B

CD, célula dendrítica; DLN, ganglio linfático circulante

Adaptado a partir de LeBorgne M, et al. Med Sci 2007;23:819-25. p 821

Nicolas JF et al. Expert Rev Vaccines 2008;7:1201-14.

Estudios clínicos de INTANZA®

 Inmunogenicidad

 Seguridad

 Aceptabilidad

Estudios clínicos de INTANZA®

Inmunogenicidad

- **Determinación de anticuerpos:** el día 0 y el día 21 mediante el método de inhibición de la hemaglutinación (HI)

INTANZA 9 µg. Estudio de fase III

- Es tan inmunogénica como la vacuna IM de 15 µg en los adultos de 18 a 59 años con dosis menor de Ag¹
- Cumplió con los tres criterios de la EMEA en las tres cepas²

INTANZA 15 µg. Estudio de fase II y III

- Respuesta inmunitaria > que la vacuna IM de 15 µg
 - En el estudio fase III se demostró una diferencia con significación estadística en todas las cepas y en todos los criterios
 - Independientemente de la edad o factores de riesgo

1- Leroux-Roels I et al. Vaccine 2008;26:6614-6619 p5

2- EMEA Assessment Report Intanza.2009

Estudios clínicos de INTANZA®

Inmunogenicidad

- **Determinación de anticuerpos:** el día 0 y el día 21 mediante el método de inhibición de la hemaglutinación (HI)

Seguridad

- **Criterios de seguridad (local / sistémica) de la EMEA / CHMP**

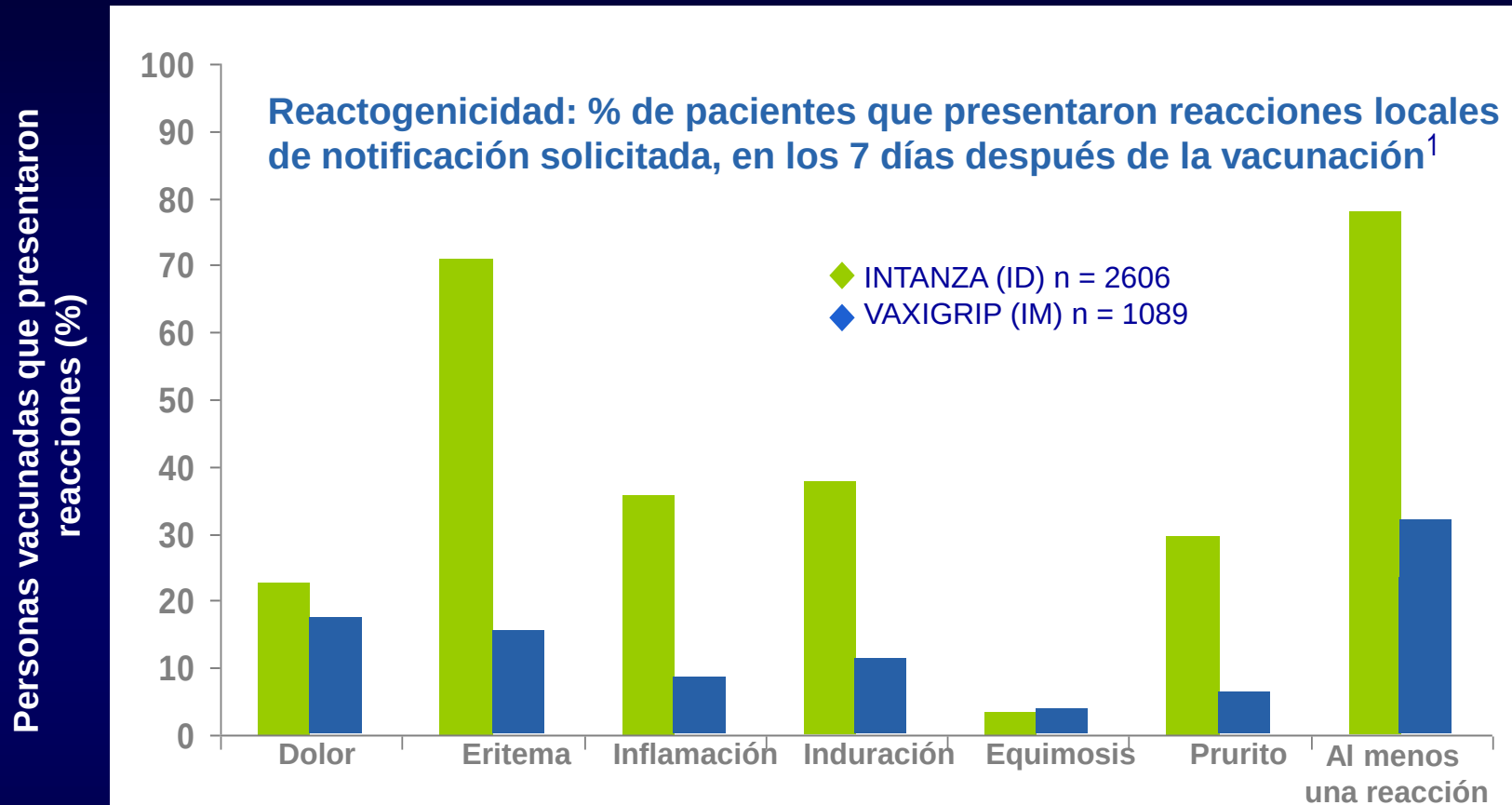
Criterios de la EMEA/CHMP

para evaluar la seguridad de las vacunas antigripales

Reacciones locales	Reacciones sistémicas
Dolor	Fiebre
Eritema	Cefalea
Inflamación	Malestar
Induración	Escalofríos
Equimosis	Mialgia
Prurito	

- ✓ **Reacciones locales y sistémicas solicitadas:** desde el día 0 al día 7
- ✓ **Acontecimientos adversos (AA) no solicitados:** desde el día 0 al día 21
- ✓ **Acontecimientos adversos graves (AAG):** hasta 6 meses dp de vacunación

Reacciones locales: más frecuentes con INTANZA®



- Reacciones sistémicas de notificación solicitada: similares a vacuna IM
- El perfil de seguridad no empeoró tras la repetición de la vacunación

Estudios clínicos de INTANZA®

Inmunogenicidad

- **Determinación de anticuerpos:** el día 0 y el día 21 mediante el método de inhibición de la hemaglutinación (HI)

Seguridad

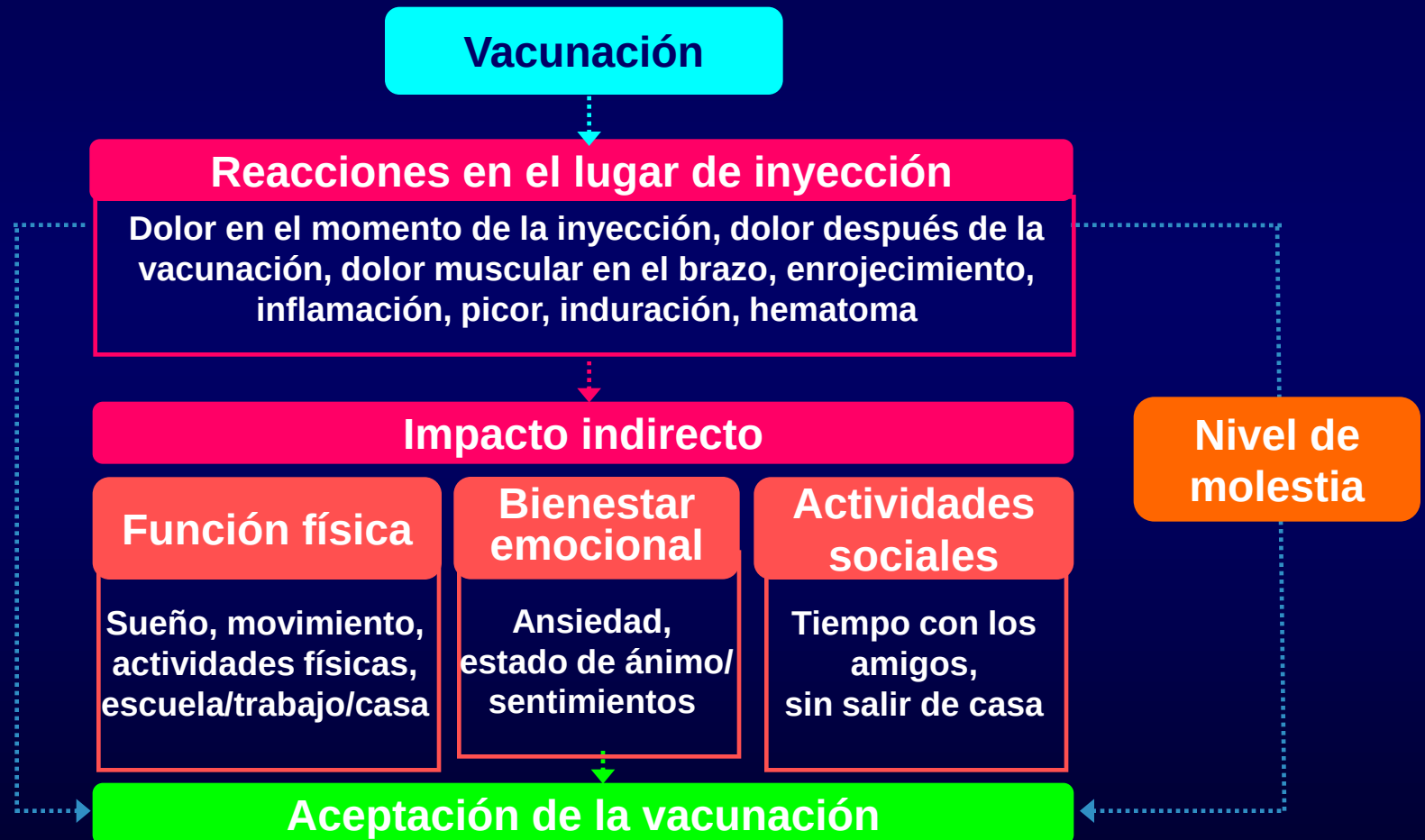
- **Criterios de seguridad (local / sistémica) de la EMEA / CHMP**

Aceptabilidad

- **Valoración del paciente: cuestionario VAPI** (*Vaccinees' Perception of Injection* / Percepción de los vacunados sobre la inyección) [Cuestionario sobre la comodidad de la vacuna]

CUESTIONARIO VAPI

- Cumplimentado 21 días después de la vacunación
- Evalúa la aceptación y las reacciones de la inyección de la vacuna tras la vacunación



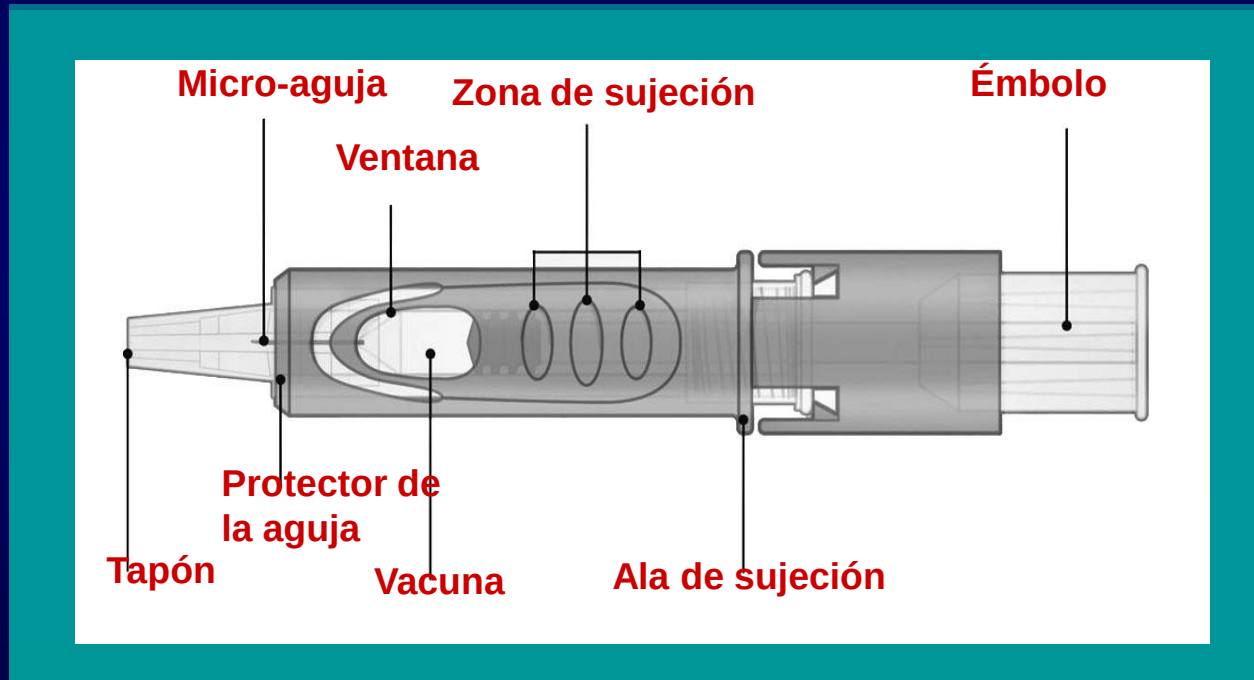
CUESTIONARIO VAPI

Vacuna INTRADÉRMICA

Muy satisfechos	73%
No les molestaron en absoluto las reacciones en el lugar de inyección ni el dolor	$\geq 60\%$
Totalmente dispuestos a volver a vacunarse el año siguiente	70%
No les afectó en absoluto al sueño	$\geq 91\%$
No les afectó en absoluto al movimiento del brazo	$\geq 92\%$
Dolor y reacciones en el lugar de inyección totalmente aceptables	$\geq 81\%$

SISTEMA de MICRO - INYECCIÓN

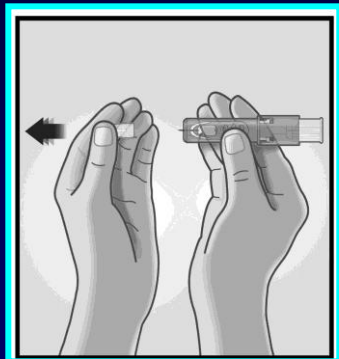
El sistema de micro-inyección para la inyección intradérmica se compone de una **jeringuilla precargada** con una **micro-aguja** y un **sistema protector de la aguja**



Permite una administración fácil, fiable y uniforme del antígeno a la dermis

Técnica de administración de la vacuna

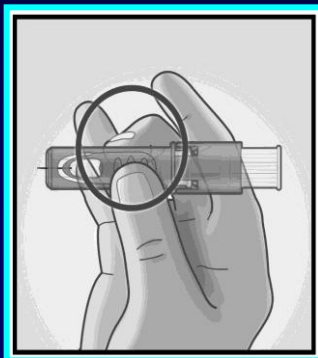
1/ RETIRAR EL TAPÓN DE LA AGUJA



Retirar el tapón de la aguja del sistema de micro-inyección.

No purgar el aire a través de la aguja.

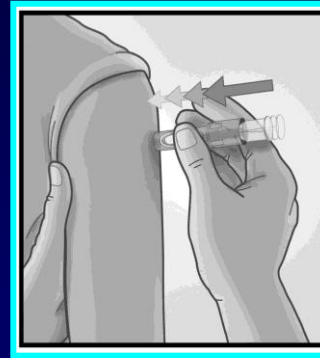
2/ SUJETAR EL SISTEMA DE MICRO-INYECCIÓN ENTRE EL PULGAR Y EL DEDO CORAZÓN



Sujetar el sistema colocando solamente los dedos pulgar y corazón sobre la zona de sujeción; el dedo índice no se apoya.

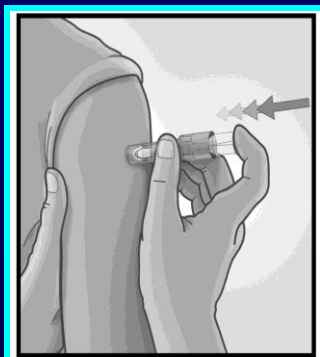
No colocar los dedos sobre la ventana.

3/ INTRODUCIR LA AGUJA RÁPIDAMENTE PERPENDICULAR A LA PIEL



Introducir la aguja perpendicular a la piel, en la zona del deltoides, en un movimiento corto y rápido.

4/ INYECTAR USANDO EL DEDO ÍNDICE



Una vez que la micro-aguja se ha introducido, mantener una leve presión en la superficie de la piel e inyectar usando el dedo índice para presionar sobre el émbolo.

No es necesario aspirar antes de administrar la vacuna.

5/ ACTIVAR EL PROTECTOR DE LA AGUJA PRESIONANDO CON FIRMEZA SOBRE EL ÉMBOLO



Retirar la aguja de la piel.

Mantenga la aguja alejada de usted y de las personas a su alrededor.

Con la misma mano, presione con firmeza con el pulgar sobre el émbolo para activar el protector de la aguja.

Oirá un click y un protector aparecerá para cubrir la aguja.

Desechar inmediatamente el sistema en el contenedor dispuesto a tal efecto.

- **Se considera una inyección correcta tanto si aparece como si no aparece pápula.**
- **En el caso de presencia de líquido en el lugar de inyección después de la administración de la vacuna no es necesario volver a vacunar.**

Composición vacuna frente a gripe

Temporada 2010-2011



OMS

18 de Febrero de 2010

Hemisferio Norte

A/California/7/2009 (H1N1) - like virus

A/Perth/16/2009 (H3N2) - like virus

B/Brisbane/60/2008 - like virus

Vacunas antigripales

Tipo vacuna	Denominación	Laboratorio
Virus fraccionados inactivados	ANTIGRIPAL PASTEUR FLUARIX GRIPAVAC / MUTAGRIP LEVRISON	SANOFI PASTEUR GSK SANOFI PASTEUR ROVI
Subunidades inactivadas	CHIROFLU	ESTEVE
Antígeno inactivado y adyuvante	CHIROMAS	ESTEVE
Antígeno inactivado y virosomas	INFLEXAL	CRUCCELL

VACUNA ANTIGRI PAL INTRADÉRMICA INTANZA®



An aerial night photograph of a coastal city. In the foreground, a prominent stone tower with a domed roof sits atop a rocky cliff. Below the cliff, the city is illuminated with warm lights, showing a harbor with a large ship, a marina filled with smaller boats, and various buildings. The sea extends to the horizon under a twilight sky.

MUCHAS GRACIAS