

“Perspectivas futuras de la gripe”

Raúl Ortiz de Lejarazu Leonardo
Centro Nacional de Gripe Valladolid



Valladolid NIC Castilla y León





The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data Source: Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS), WHO
Map Production: WHO GISRS Team
World Health Organization



© WHO 2012. All rights reserved.

Durante muchos años WHO Global Influenza Surveillance Network (GISN)

Establecido en 1952, lo forman 146 centros Nacionales reconocidos por la OMS de 110 estados miembros, 6 WHO Collaborating Centres y 4 WHO Essential Regulatory Laboratories

Coordinación Internacional en Gripe

GISRS (NICs)
H5 Centers
OIE/FAO OFFLU
Global Initiative on
Sharing All Influenza
Data (GISAID)



Pandemic Influenza Preparedness Framework

Los partners aportan 28mill anuales a la OMS para coordinar esa red

PIP Framework Secretariat
Pandemic and Epidemic Diseases
Outbreaks and Health Emergencies
email pipframework@who.int

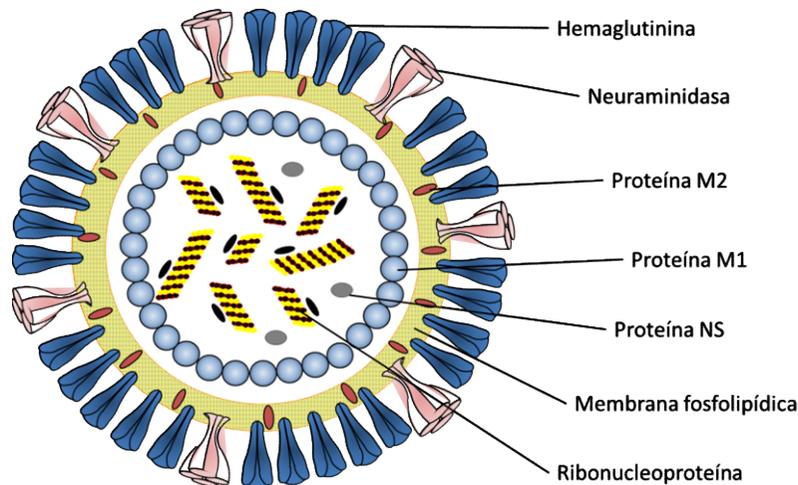


La Gripe en el siglo XXI

- Habrá una o dos pandemias
 - Desconoceremos previamente su gravedad
 - Difícil anticipación al virus, Mismatch antigénico/vírico
- Importancia de la inmunidad de Grupo
- La gripe en los niños
- Propiedades de las nuevas vacunas
- Nuevas recomendaciones de vacunación (OMS, 2012)
- Ojala tengamos una vacuna universal de gripe
- Cambios demográficos en el siglo XXI
 - ↑↑↑envejecimiento 1er mundo
 - ↑↑↑ cronicidad
 - ↑↑↑natalidad 3er mundo

¿Que es la gripe?

- Una enfermedad respiratoria y sistémica causada por los virus de la Gripe A y B.
- Factores víricos y del huésped, no totalmente conocidos, modifican su curso clínico.
- Imprevisible: variabilidad biológica, epidemiológica (Tiempo, Virus, Personas, Geográficas, etc)



Una enfermedad que desafía
anualmente a la especie humana

Reservorio de los virus de la Gripe

virus animales que aterrizan en Humanos

Aves migratorias (reservorio salvaje)

Mecanismo de transmisión preferente feco-oral

Infecciones asintomáticas

Infecciones por múltiples subtipos de virus

Alta frecuencia de intercambio genético



Aves domésticas (reservorio secundario)

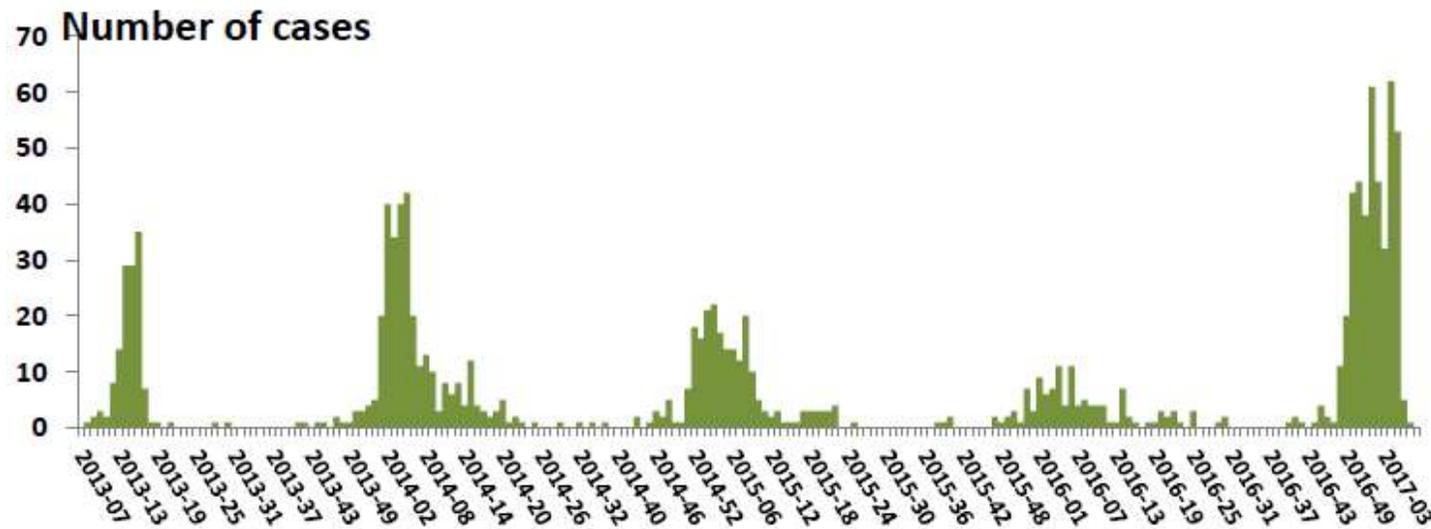
Infecciones con baja letalidad

Infecciones con alta letalidad (cepas HPAI) H5 y H7



Sudden increase in human infection with avian influenza A(H7N9) virus in China, September–December 2016

Lei Zhou,^{a*} Ruiqi Ren,^{a*} Lei Yang,^{b*} Changjun Bao,^c Jiabing Wu,^d Dayan Wang,^e Chao Li,^a Nijuan Xiang,^a Yali Wang,^a Dan Li,^a Haitian Sui,^a Yuelong Shu,^e Zijian Feng,^f Qun Li^a and Daxin Ni^a



En Marzo de 2017 los datos acumulados de casos humanos de gripe aviar H7N9 alcanzaron 1258 con 476 muertos desde 2013

Tres pandemias de Gripe por siglo...?

| Año | Virus | Nº estimado de muertes |
|---------|-------------|--------------------------|
| 1918-19 | A (H1N1) | 20-40 millones |
| 1957-58 | A (H2N2) | 1-4 millones |
| 1968 | A (H3N2) | 1-4 millones |
| 2009 | A (H1N1)pdm | 10 ⁵ -400.000 |

alguna idea sobre la gravedad de la próxima...?

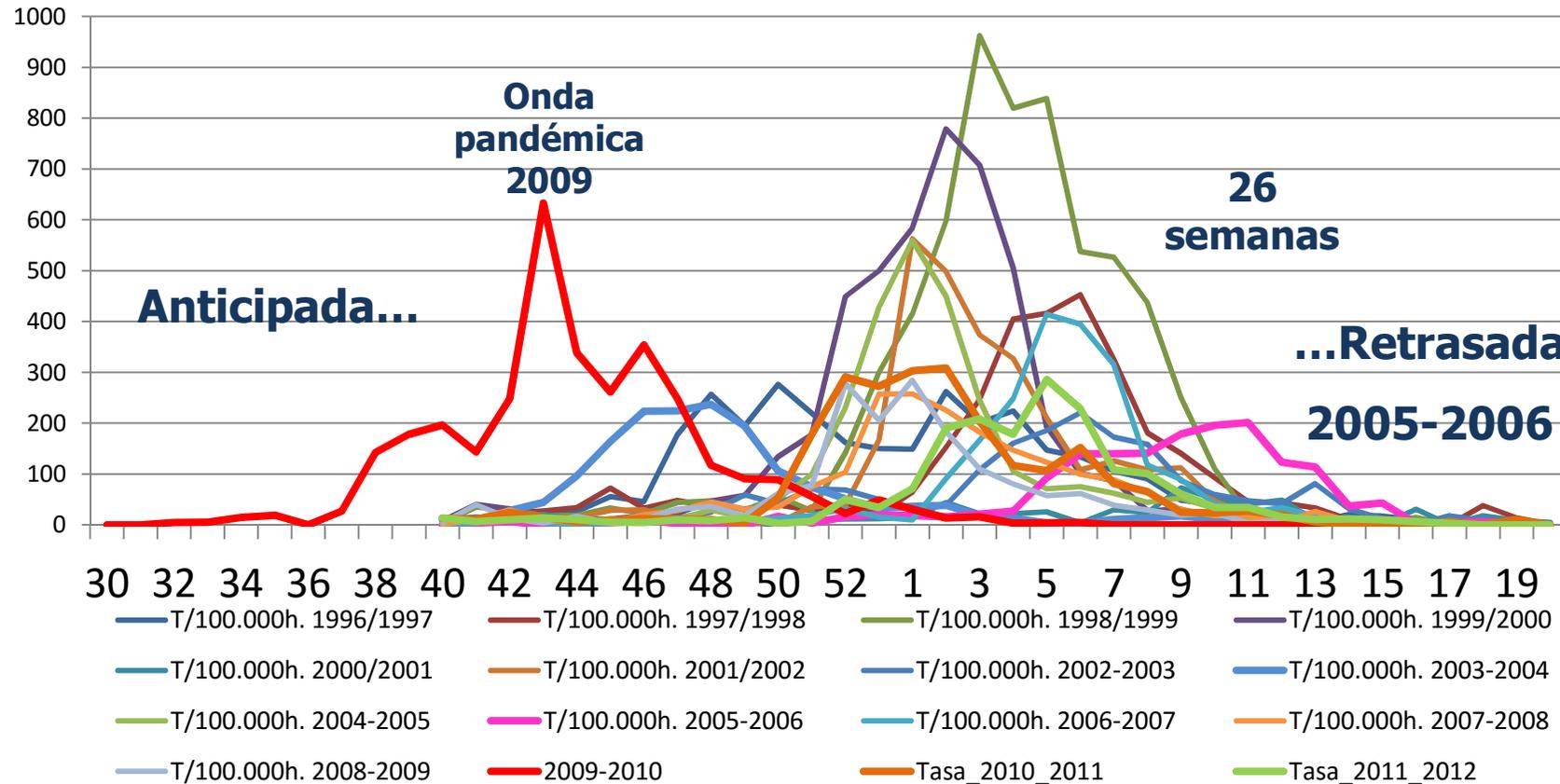
Riesgo ante un virus pandémico en el siglo XXI

- Los nacidos antes de 1957 han sufrido 3 pandemias (*Asiática, Hong Kong y Gripe A*) e infección por variantes menores de la *Gripe Española* y “Rusa” de 1977 (H1N1)
- Los nacidos después de 1957 solo 2 (*Hong Kong y Gripe A*) e infección por variantes menores de la *Gripe Asiática* y “Rusa” de 1977 H1N1
- Los nacidos después de 1968 solo 1 (*Gripe A*) e infección por variantes menores de la *Gripe Hong Kong* y “Rusa” de 1977 H1N1
- Los menores de ocho años (nacidos después de 2009) solo variantes menores de *Hong Kong y Gripe A*

Distintos patrones de primoinfección y reinfecciones posteriores:
Diferente memoria gripal inmunológica

“La gripe evento de predicción difícil”

Tasas de incidencia semanal de gripe 1996-2012



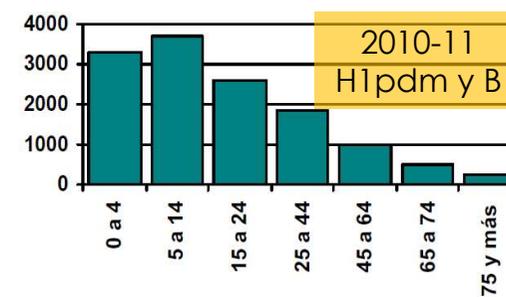
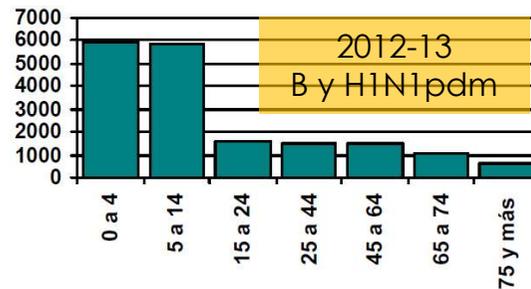
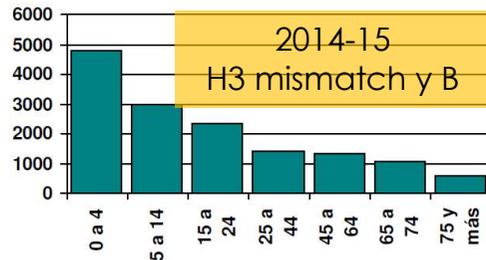
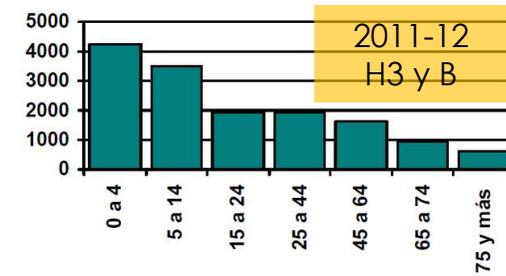
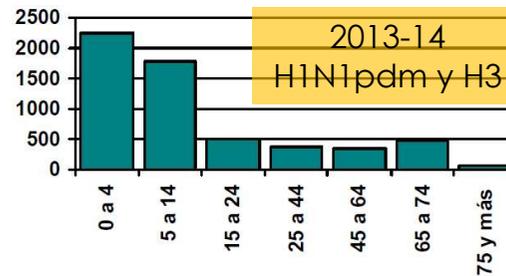
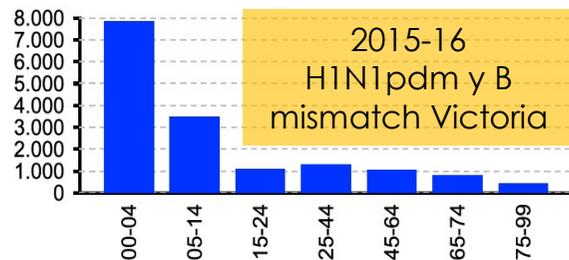
La tasas estimadas en 2011-2012 están ajustada por edad



“The only thing certain about influenza viruses is that nothing is certain”

WHO. Summary report of a High-Level Consultation: new influenza A (H1N1)
Geneva, 18 May 2009, Information Note/2009/2 (20 Mayo 2009)

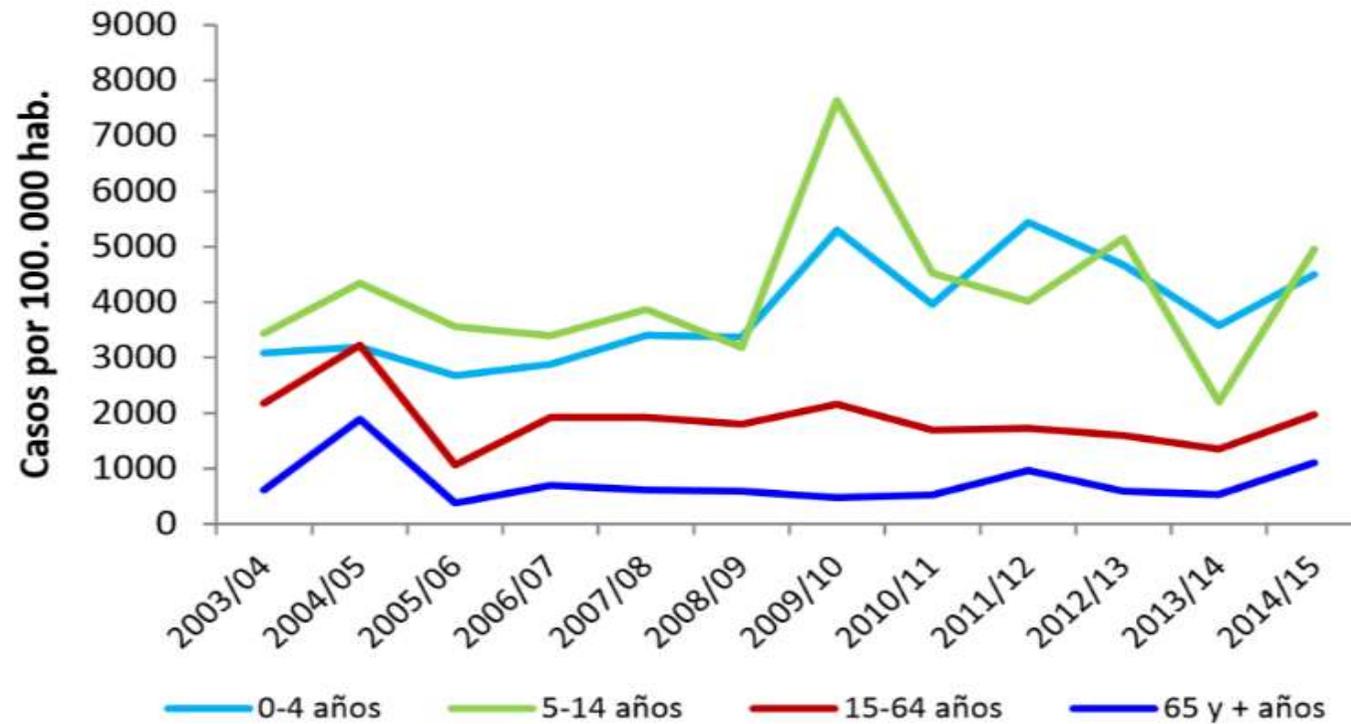
La gripe afecta a todos los grupos de edad...pero a algunos más que a otros



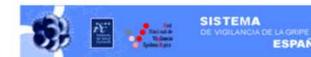
Tasas por 10⁵ habitantes, Castilla y León en 6 temporadas postpandémicas consecutivas

Incidencia acumulada de Gripe en España

Distribución etaria 2003-2015



<http://vgripe.isciii.es/gripe/documentos/20152016/boletines/grn192016.pdf>



Gripe, viriasis respiratorias e inmunopatogenia

- Tormenta de Citoquinas proinflamatorias.
- Permanecen alteradas durante bastante tiempo, en RSV hasta 18 meses después de pasada la infección.
- Evitar la gripe, es evitar factores proinflamatorios

Pediatr Allergy Immunol 2009; 20: 791–795
DOI: 10.1111/j.1399-3038.2009.00868.x

© 2009 The Authors
Journal compilation © 2009 Blackwell Munksgaard
PEDIATRIC ALLERGY AND
IMMUNOLOGY

Short Communication

Nasopharyngeal aspirate cytokine levels 1 yr after severe respiratory syncytial virus infection

Pino M, Kelvin DJ, Bermejo-Martin JF, Alonso A, Matias V, Tenorio A, Rico L, Eiros JM, Castrodeza J, Blanco-Quiros A, Ardura J, de Lejarazu RO. Nasopharyngeal aspirate cytokine levels 1 yr after severe respiratory syncytial virus infection.
Pediatr Allergy Immunol 2009; 20: 791–795.
© 2009 The Authors
Journal compilation © 2009 Blackwell Munksgaard

Maria Pino¹, David J. Kelvin^{2,3}, Jesus F. Bermejo-Martin⁴, Ana Alonso¹, Vanesa Matias¹, Alberto Tenorio⁴, Lucia Rico⁴, Jose M. Eiros⁴, J. Castrodeza⁴, Alfredo Blanco-Quiros⁵, Julio Ardura¹ and Raul Ortiz de Lejarazu⁴

Hospitalizaciones asociadas a Gripe en Estados Unidos



The New England Journal of Medicine

© Copyright, 2000, by the Massachusetts Medical Society

VOLUME 342

JANUARY 27, 2000

NUMBER 4



THE EFFECT OF INFLUENZA ON HOSPITALIZATIONS, OUTPATIENT VISITS, AND COURSES OF ANTIBIOTICS IN CHILDREN

KATHLEEN MALETIC NEUZIL, M.D., M.P.H., BEVERLY G. MELLEN, Ph.D., PETER F. WRIGHT, M.D., EDWARD F. MITCHEL, JR., M.S., AND MARIE R. GRIFFIN, M.D., M.P.H.

Tennessee Medicaid files from 1974 to 1993

Neuzil KM, et al. *N Engl J Med* 2000; 342: 225-31;

Izurieta HS, et al. *N Engl J Med* 2000; 342: 232-9;

CDC. *MMWR* 2000; 49 (RR 3): 1-38

Age Group
 0 – 6 months
 0 – 4 years
 0 – 14 years
 0 – 44 years
 45 – 64 years
 ≥ 65 years

Hospitalizations per 100,000

Not High-risk

High-risk

| | |
|---------|-----------|
| 1040 | – |
| 100 | 500 |
| 20 – 40 | 200 |
| 20 – 30 | 40 – 60 |
| 20 – 40 | 80 – 400 |
| – | 200 >1000 |

Dos hospitalizaciones consecutivas por gripe en 20 días en el mismo niño

Infección consecutiva por tipos A y B de virus de la gripe en la misma estación gripal.

Medicina Clínica (Barc), 2005; 125:359

SOLIS P, BAEZA M, DOMÍNGUEZ-GIL M, ORTIZ DE LEJARAZU R

2 subtipos A:

H1N1pdm

H3N2

2 linajes B:

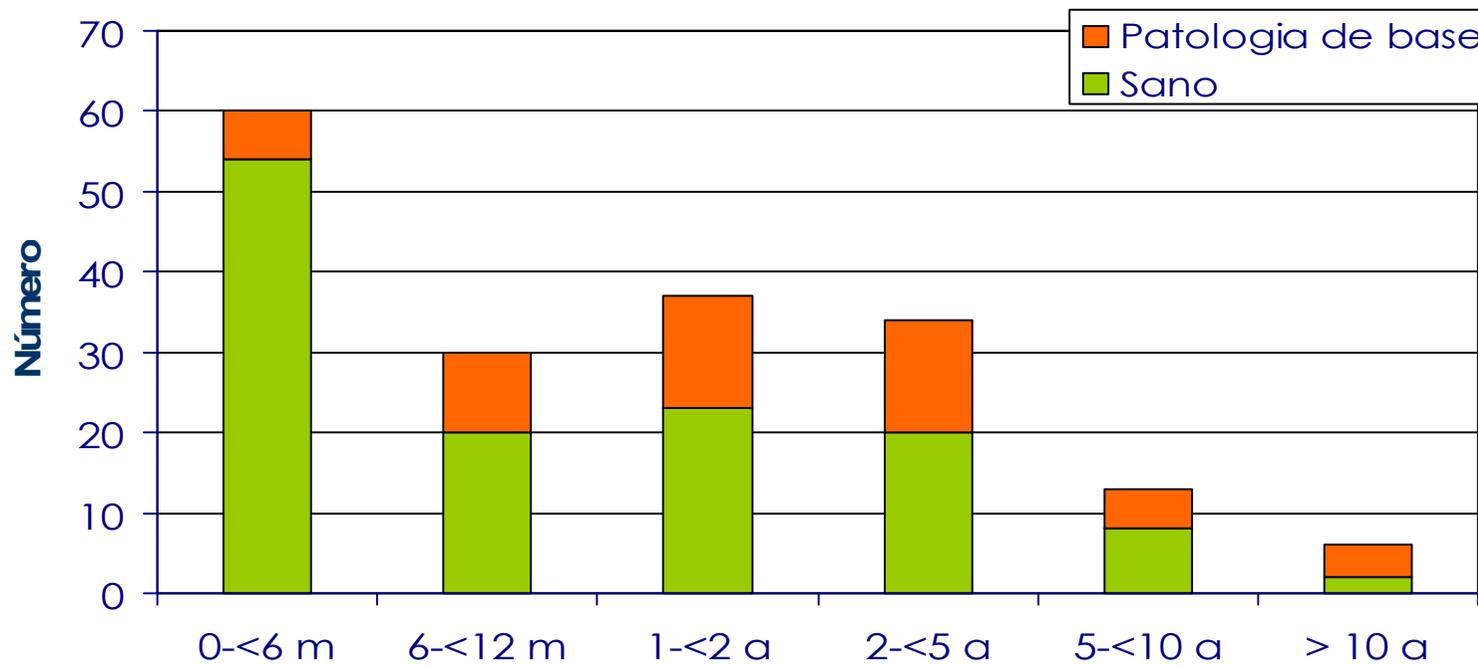
Linaje Victoria

Linaje Yamagata

Divergencia: Brisbane, Bangladesh, Florida

Niño de 3 años, ingreso por cuadro febril con cefalea y vómitos e IRA (gripe B) y 20 días más tarde reingreso por fiebre con abdominalgia y defensa abdominal (gripe A/H3N2).

Relación de niños sanos y con patología de base hospitalizados por gripe



Muertes pediátricas asociadas a gripe

USA 2004-2012

- Muertes en menores de 18 años: 834
- 43% sanos, sin enfermedades subyacentes
- Mediana 7 años
 - 33% enfermedades neurológicas
 - 26% enfermedad pulmonar (16% asma)
 - 12% enfermedades genéticas
 - Los niños sanos fallecen antes del ingreso con más frecuencia: RR 1,9 (1,6 -2,4)

PEDIATRICS[®]

OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS

Wong KK, et al. Pediatrics 2013; 132: 796

La Gripe en los medios



≡ **EL PAÍS** CATALUÑA

ANDALUCÍA CATALUÑA C. VALENCIANA GALICIA MADRID PAÍS VASCO MÁS COMUNIDADES TITULARES »

Muere un niño de 6 años de gripe en

El menor, que no estaba vacunado, llevaba 25 días ingresado en la UCI del hospital Vall d'Hebron de Barcelona

[f](#) [t](#) [s](#) [m](#) [h](#) [e](#) [r](#) [e](#)

JESSICA MOUZO QUINTÁNS
Barcelona - 27 JUN 2015 - 11:05 CEST

VÍDEOS NEWSLETTERS

ESPECIAL PUBLICIDAD



La Gripe es una enfermedad de niños y adultos jóvenes que mata a individuos con fragilidad biológica¹.



Adultos 1/10

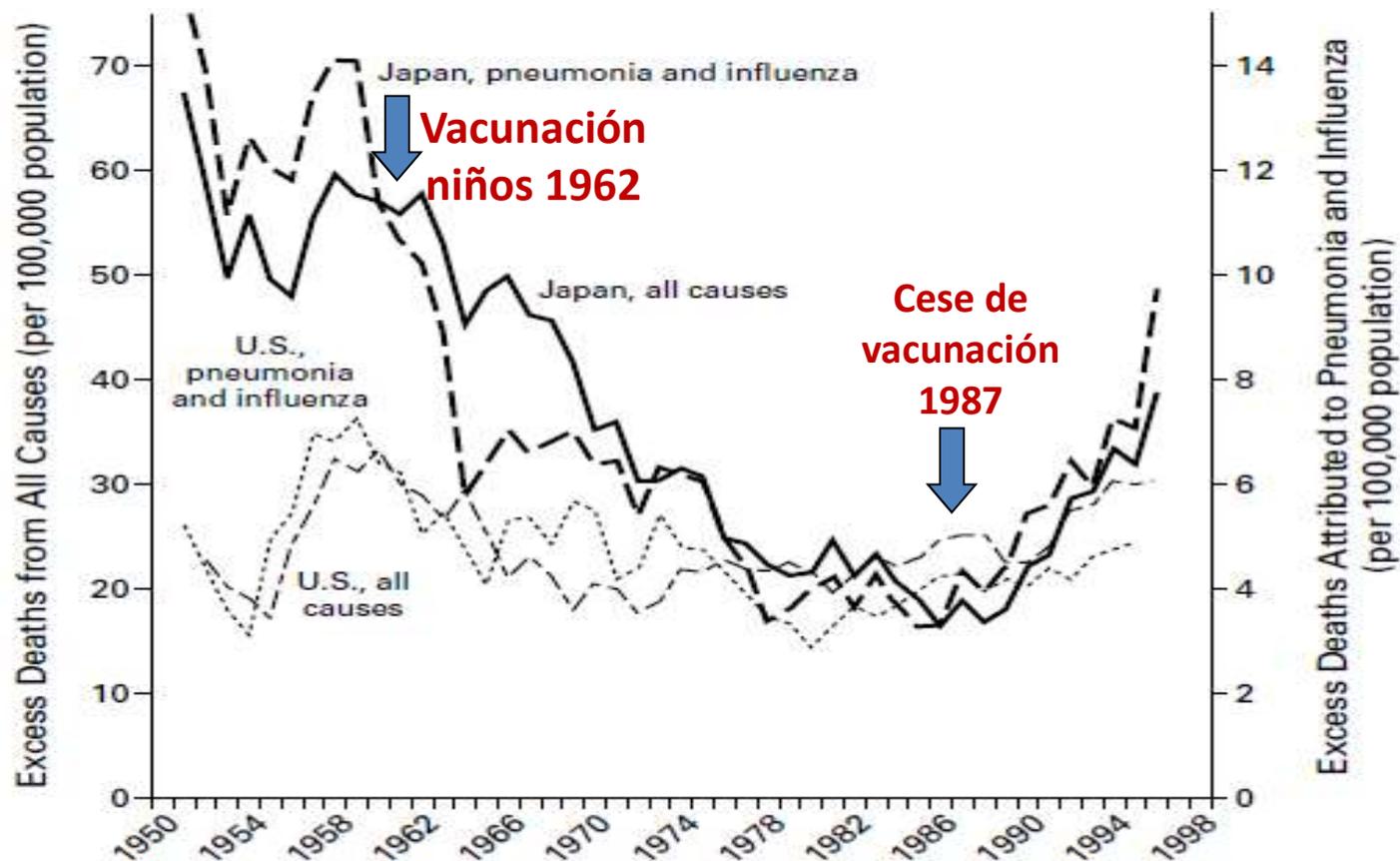
Niños 1/3

30.000/220.000 muertes EU
10.000/40.000 muertes USA
300.000/500.000 muertes mundo
Morbilidad: >100 millones casos/año⁴⁻⁷

La vacunación de un 20% de escolares protege a los ancianos más que la vacunación del 90% de >65años^{2,3}

1.Ortiz de Lejarazu R, Ferreras, Tratado de Medicina Interna, 2015. 2. Small Jr PA , Cronin BJ Vaccine 2017. 3. Halloran ME Science 2006. 4.CDC. MMWR. 2001;50(RR-04)1-46. 5.Carrat F, J Epidemiol Community Health, 1995. 6. http://ecdc.europa.eu/pdf/071203_seasonal_influenza_vaccination.pdf p2-p4 15/08/2010 7. WHO. Influenza. Seasonal www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/ (accessed August 2015).

La experiencia Japonesa: al cesar la vacunación escolar de Gripe aumentaron las muertes globales por neumonías y Gripe



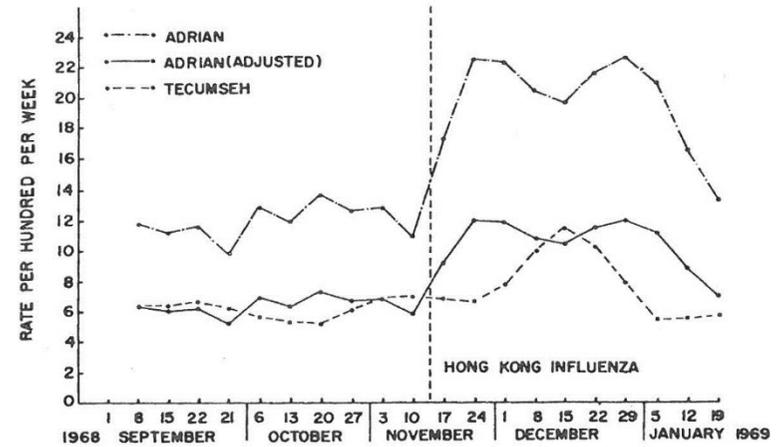
Reichert TA. 2001. The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza N Engl J Med 344:890

Modification of an Outbreak of Influenza in Tecumseh, Michigan by Vaccination of Schoolchildren

Arnold S. Monto,* Fred M. Davenport,
 John A. Napier, and Thomas Francis, Jr.†

From the Department of
 Pediatrics, School of Medicine, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan

Vacunando al 85% de escolares (Tecumseh, Michigan), se redujo un tercio la incidencia de gripe en adultos respecto a otra comunidad vecina en la que los escolares no fueron vacunados



RESEARCH ARTICLE

School-Located Influenza Vaccination Reduces Community Risk for Influenza and Influenza-Like Illness Emergency Care Visits

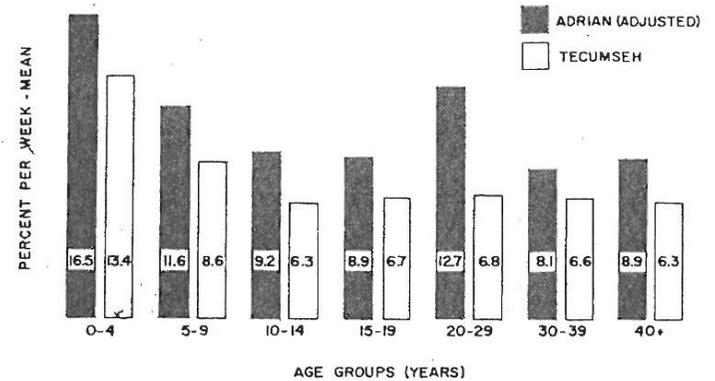


OPEN ACCESS

Citation: Tran CH, Sugimoto JD, Pulliam JRC, Ryan KA, Myers PD, et al. (2014) School-Located Influenza Vaccination Reduces Community Risk for Influenza and Influenza-Like Illness Emergency Care Visits. PLoS ONE 9(12): e114479. doi:10.1371/journal.pone.0114479

Editor: Benjamin J. Cowling, University of Hong Kong, HONG KONG

Cuc H. Tran^{1,2,3}, Jonathan D. Sugimoto^{2,4,5,6}, Juliet R. C. Pulliam^{2,7,8}, Kathleen A. Ryan^{2,9}, Paul D. Myers¹⁰, Joan B. Castleman¹¹, Randell Doty¹², Jackie Johnson¹³, Jim Stringfellow¹⁴, Nadia Kovacevich¹⁰, Joe Brew^{4,5,10}, Lai Ling Cheung², Brad Caron¹⁰, Gloria Lipori¹⁵, Christopher A. Harle^{3,16}, Charles Alexander¹⁷, Yang Yang^{2,18,19}, Ira M. Longini Jr.^{2,18,19}, M. Elizabeth Halloran^{6,20}, J. Glenn Morris Jr.^{2,21*}, Parker A. Small Jr.^{2,9,22†}



Effect of Influenza Vaccination of Children on Infection Rates in Hutterite Communities

A Randomized Trial



947 niños y adolescentes canadienses de 36 meses a 15 años en tres regiones: dos grupos TIV vs vacuna hepatitis A

2326 miembros de la comunidad no vacunados

Gripe confirmada por RT-PCR

| Gripe diagnosticada por PCR | Personas no vacunadas | | Eficacia protectora | p |
|-----------------------------|-----------------------|------------------------------|--|--------------|
| | Vacuna gripe niños | Vacunas Hepatitis A en niños | | |
| | 1271 | 1055 | | |
| Nº casos por 10.000/h/dias | 2,13 | 5,27 | Simple 61 (8-83) Ajustada 61 (8-83) | 0,03 0,03 |

Un niño tras infectar a su familia vuelve "curado" al colegio



Journal of Clinical Virology 73 (2015) 52–54

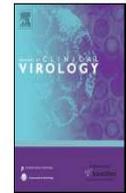


ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Clinical Virology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jcv



Los niños eliminan mayor carga de virus y durante más tiempo que los adultos

Case report

Simultaneous influenza A and B infection in a pregnant woman in the context of influenza A family cluster



Ivan Sanz^{a,b,*}, Silvia Rojo^{a,b,1}, José M. Eiros^{a,b}, Sonia Tamames^c, Tomás Vega^c, Raúl Ortiz de Lejarazu^{a,b}

^a Valladolid National Influenza Centre, Avenida Ramón y Cajal 7, 47005 Valladolid, Spain

^b Microbiology and Immunology Service, University Clinic Hospital of Valladolid, Avenida Ramón y Cajal 7, 47005 Valladolid, Spain

^c Consejería de Sanidad, Junta de Castilla y León, Paseo de Zorrilla 1, 47007 Valladolid, Spain

Hijo de 4 años infecta de gripe A/H3 a su madre y padre
Cultivo de virus A/H3, 10 días después de síntomas
No transmisión de B desde la embarazada a la familia
Embarazada sin vacunar



Otros estudios de Efectividad de vacuna de gripe en niños (protección de contactos)

| Diseño | Monto (1970) | Esposito (2003) | Principi (2003) |
|------------------------------------|---|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Intervención | Vacuna en niños | Vacuna en niños | Vacuna en niños |
| Vacuna | Monovalente A | TIV, LAIV | TIV |
| Comparador | No vacuna en controles | Placebo en controles | Placebo en controles |
| Evento valorado | Infección respiratoria | Infección respiratoria | Infección respiratoria |
| Conclusión (inmunidad de grupo) | Disminución de gripe A en todo el grupo | Eficacia vacunal 24%, p=0.0001 | Eficacia vacunal 30%, p=0,0005 |

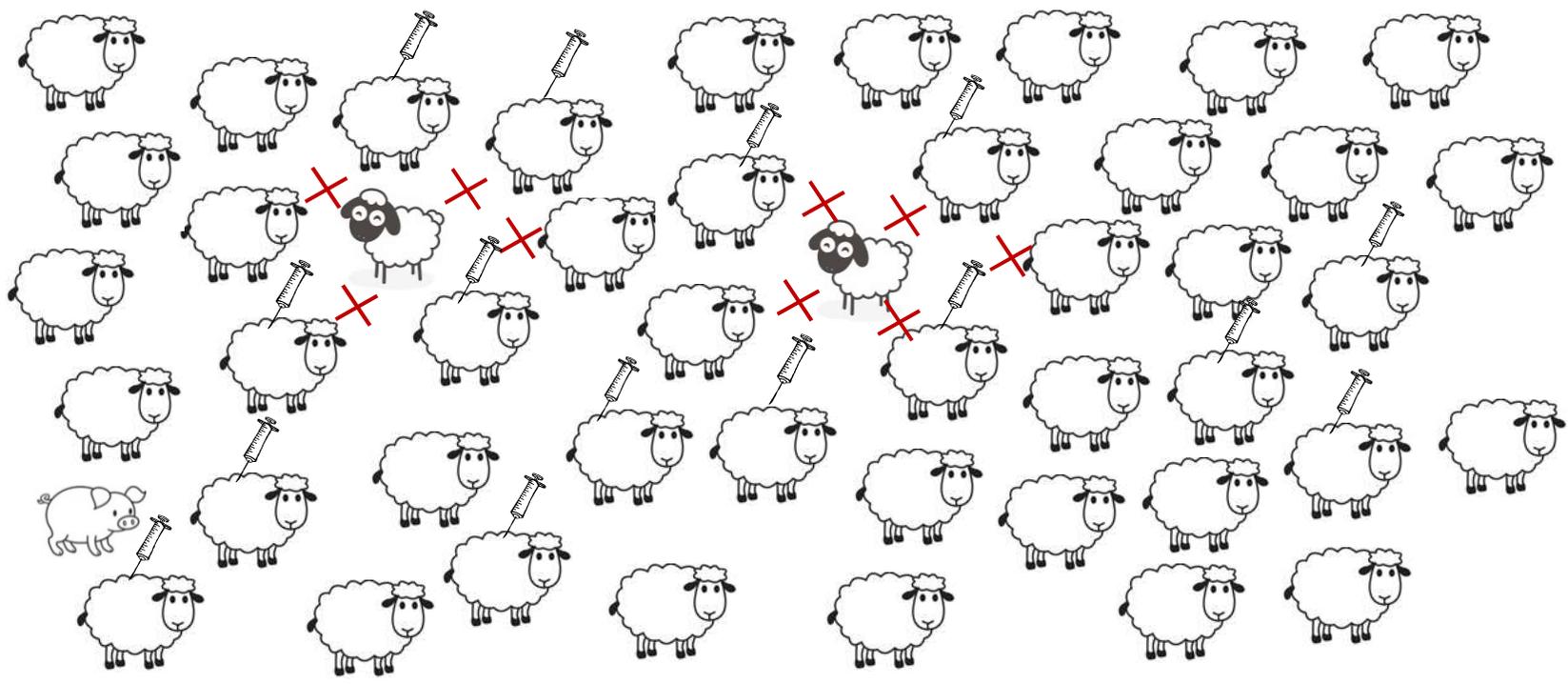
INDIRECT COMMUNITY PROTECTION AGAINST INFLUENZA BY VACCINATING CHILDREN: A REVIEW OF TWO RECENT STUDIES FROM ITALY AND THE UNITED STATES

R Jordan^{1,2}, B Olowokure^{1,2}

1. Health Protection Agency West Midlands Regional Surveillance Unit, England
2. Department of Public Health & Epidemiology, University of Birmingham, England

Published online 16 December 2004
(<http://www.eurosurveillance.org/ew/2004/041216.asp>)

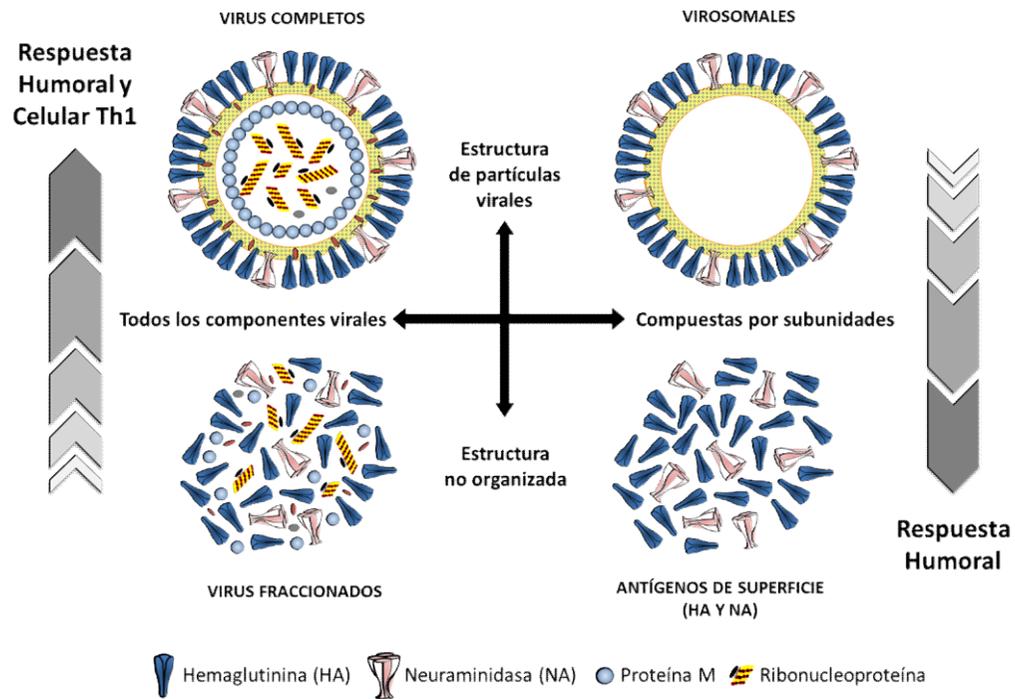
Herd Immunity: “Un concepto solidario para una enfermedad sin fronteras”
“Vacunar para proteger, protegiendo a los demás”



Anderson, R.M., 1992. The concept of herd immunity and the design of community based immunization programmes. Vaccine 10, 928-935

Vacunas antigripales. ¿Son todas iguales?

- inactivadas / atenuadas
- sin/con adyuvante
- trivalentes / tetravalentes
- i.m. / s.c. / intradérmicas



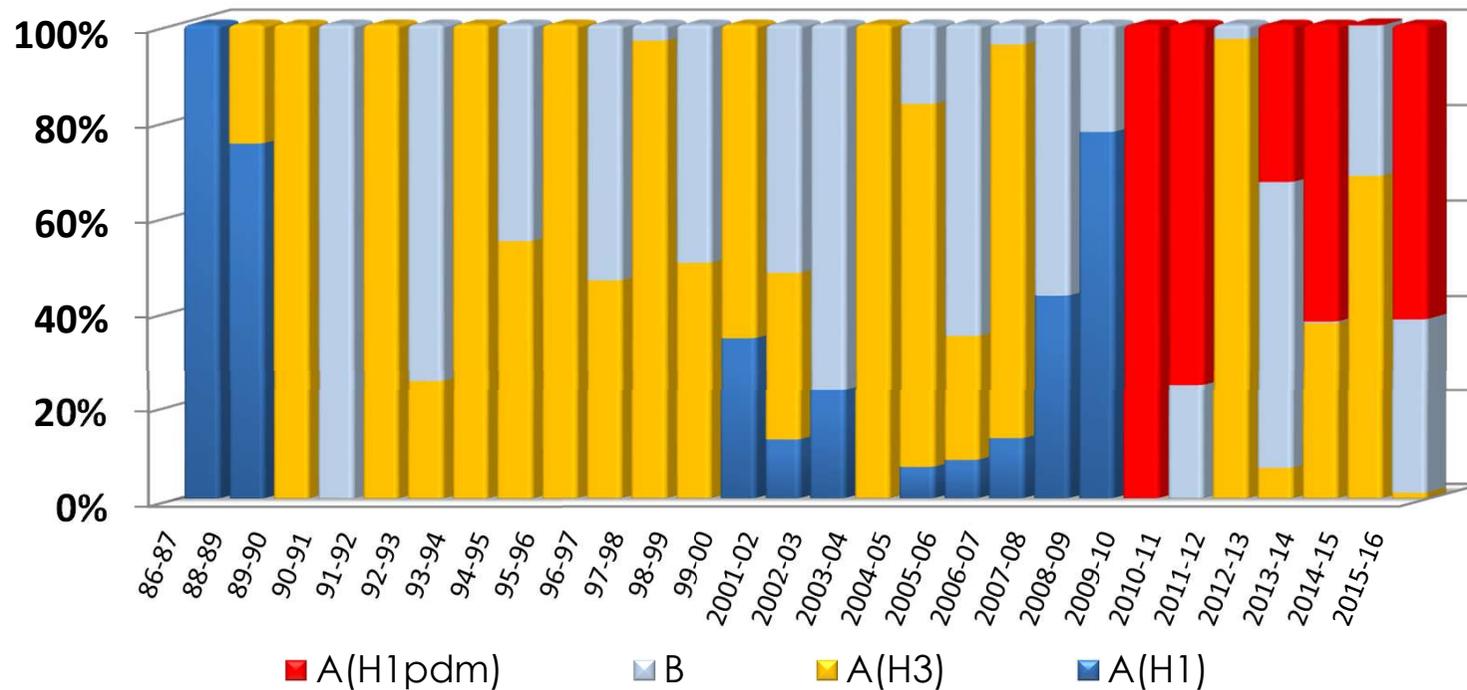
Ultimas novedades en vacunas frente a Gripe

- Vacunas inactivadas tetravalentes
(dos linajes B) mejor que uno)
- Vacunas vivas aplicables por spray nasal
(mini infección no agresiva) una vacuna sin aguja

¿Como es de frecuente la Gripe B en las epidemias anuales de Gripe?

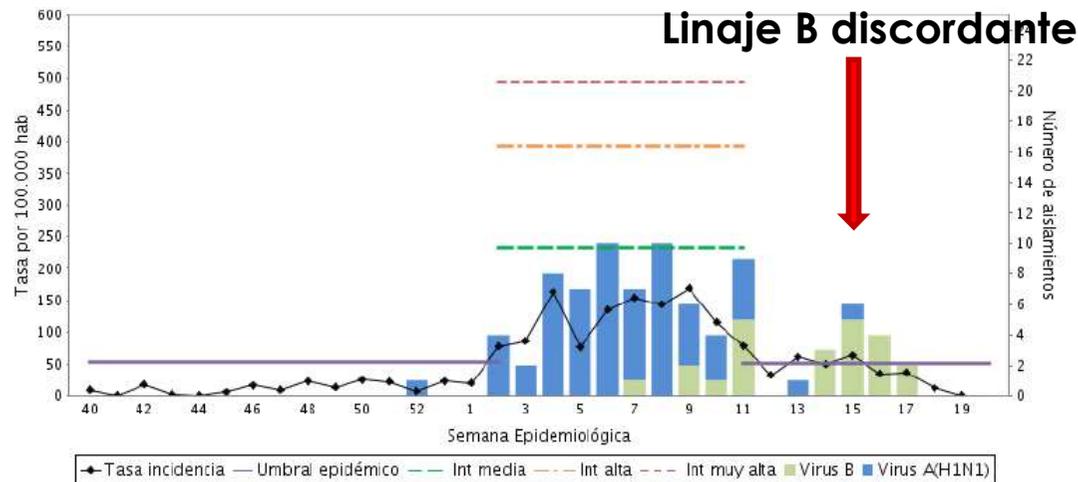
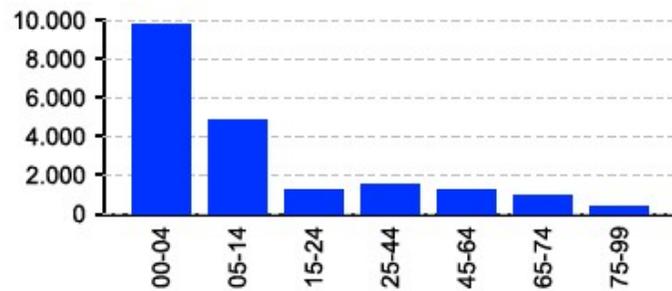
Centro Nacional de Gripe de Valladolid 1986-2016

Presencia significativa de virus de la Gripe B cada ~2años tanto antes como después de la pandemia.



* Temporada 2014-15 hasta semana 11

Epidemia de Gripe estacional en Castilla y León 2015-2016



PROGRAMA DE VIGILANCIA DE LA GRIPE

Dirección General de Salud Pública
Red Centinela Sanitaria de Castilla y León
Centro de Gripe de Valladolid
<http://www.salud.jcyl.es/centinelas>



FORMA DE CONTACTO

Red Centinela Sanitaria de Castilla y León Dirección General de Salud Pública
Teléfono: (+34) 983413600x806358 Fax: (+34) 983413730 CorreoE: redcentinela@jcyl.es

INFORMACIÓN DE LA SEMANA

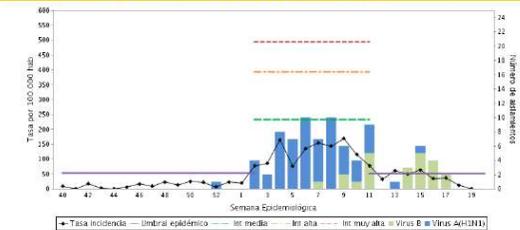
09/05/2016 al 15/05/2016

Número de casos 0
Número de médicos declarantes 22
Población cubierta 19.339
Tasa de incidencia semanal por 100.000 hab. (1) 0
Tasa estandarizada semanal por 100.000 hab. (2) 0

DATOS VIROLÓGICOS ACUMULADOS EN LA TEMPORADA

Número de frotis faringeos de la Red Centinela Sanitaria procesados 181
Número de detecciones en la Red Centinela Sanitaria 84

TASA DE INCIDENCIA SEMANAL Y AISLAMIENTOS VIRALES



COMENTARIO

Sin actividad gripal significativa en Castilla y León. Persiste alguna detección esporádica de virus gripal en pacientes hospitalizados.

CASOS ACUMULADOS DE GRIPE POR EDAD Y ESTADO VACUNAL

| | 00-04 | 05-14 | 15-24 | 25-44 | 45-64 | 65-74 | 75-99 | NC | Total |
|--------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|----|-------|
| Vacunados | 2 | 7 | 0 | 6 | 8 | 8 | 12 | 0 | 43 |
| No vacunados | 171 | 191 | 28 | 80 | 80 | 10 | 3 | 1 | 576 |
| Total | 173 | 198 | 28 | 86 | 88 | 24 | 15 | 1 | 619 |

Valladolid, miércoles 18 de mayo de 2016

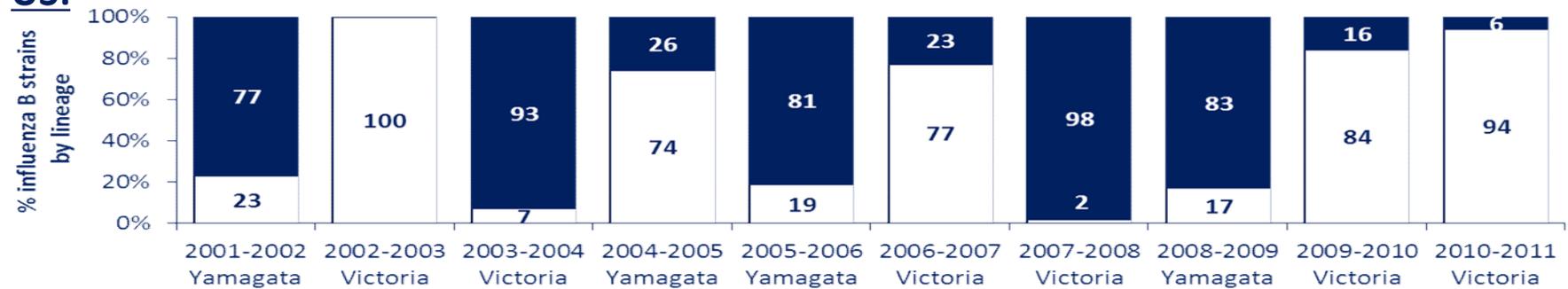
(1) Tasa estimada para Castilla y León

(2) Tasa ajustada por la población española del padrón municipal de habitantes.

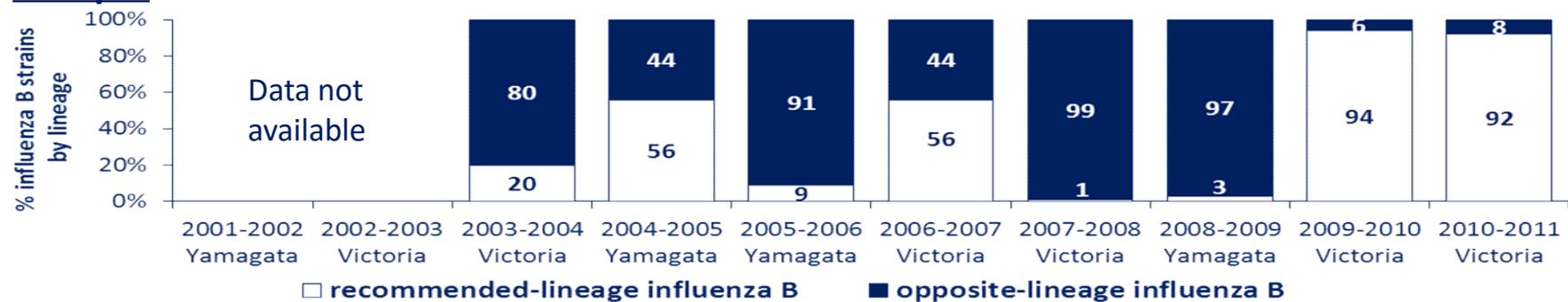
(3) Los datos semanales se actualizan con las declaraciones recibidas después del cierre de la semana actual. Asimismo, los

Discordancia en la predicción de cepas B de las vacunas de Gripe trivalentes

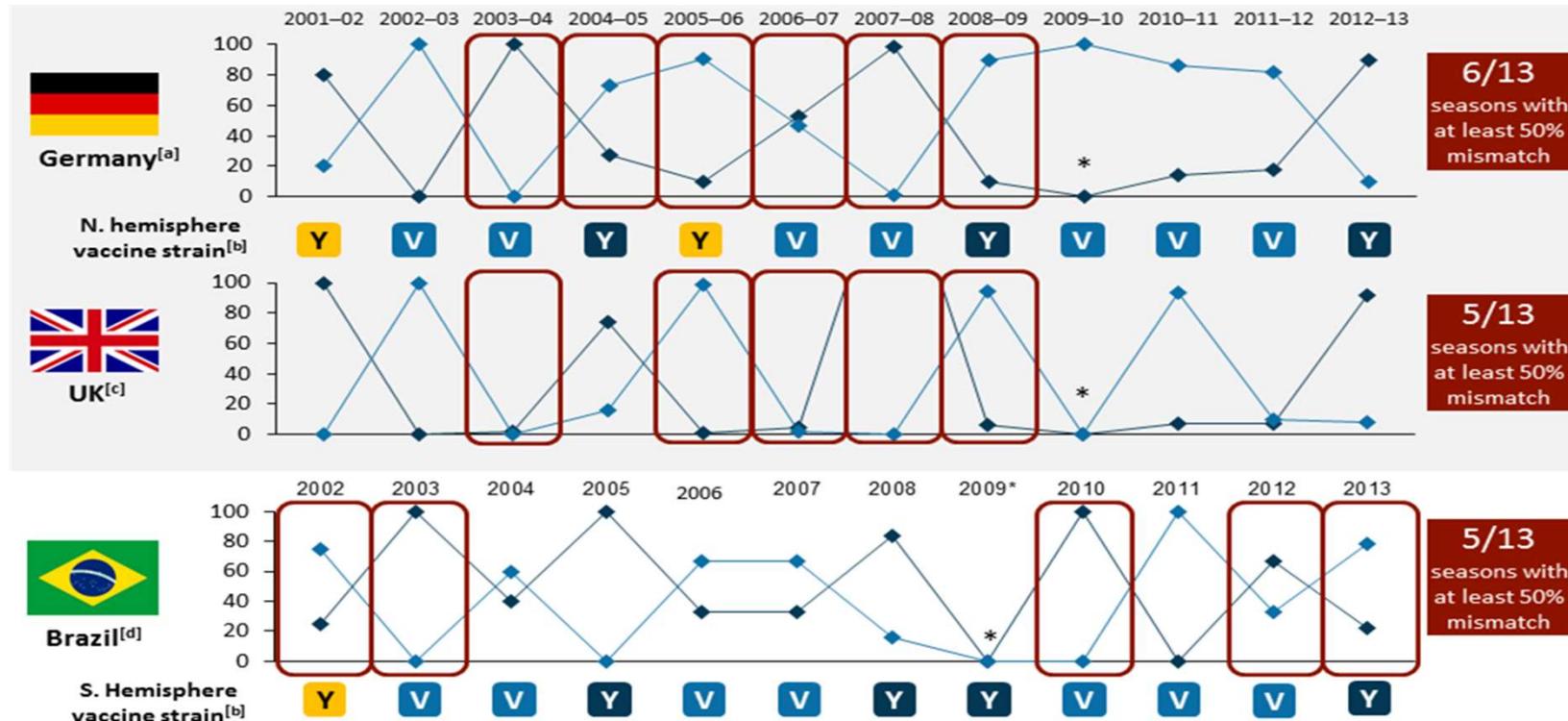
US:



Europe:



Gripe B y discordancia antigénica



*Pandemic year; a. Robert Koch Institute. Report on the epidemiology of influenza in Germany. <https://influenza.rki.de/Saisonbericht.aspx>; b. Influenza Research Database, WHO recommendations for composition of influenza vaccines. Available at: www.fludb.org; c. Public Health England. HPA annual reports: influenza. Available at: www.gov.uk/government/statistics/annual-flu-reports; d. Bricks I, et al. ESPID 2014 Abstract 026

Bases para la implantación de una vacuna tetravalente de Gripe

Reducir carga de enfermedad gripal prevenible con una vacuna con 2 linajes B

- Los virus B causan entre un 20-25% de todos los episodios de gripe clínica
- Escasa respuesta cruzada entre linajes
- Su circulación es heterogénea entre estaciones y áreas geográficas y dentro de una misma estación. Generalmente posterior a la de A
- Entre un 25-52% de casos pueden atribuirse al *mismatch*
- Tienen la característica típica de la gripe: **IMPREVISIBLE**

HUMAN VACCINES & IMMUNOTHERAPEUTICS
2016, VOL. 0, NO. 0, 1–9
<http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2016.1182275>



RESEARCH PAPER

OPEN ACCESS

Cost-effectiveness analysis of quadrivalent influenza vaccine in Spain

Amos García^a, Raúl Ortiz de Lejarazu^b, Jordi Reina^c, Daniel Callejo^{d,†}, Jesús Cuervo^{d,††}, and Raúl Morano Larragueta^e

19

Influenza

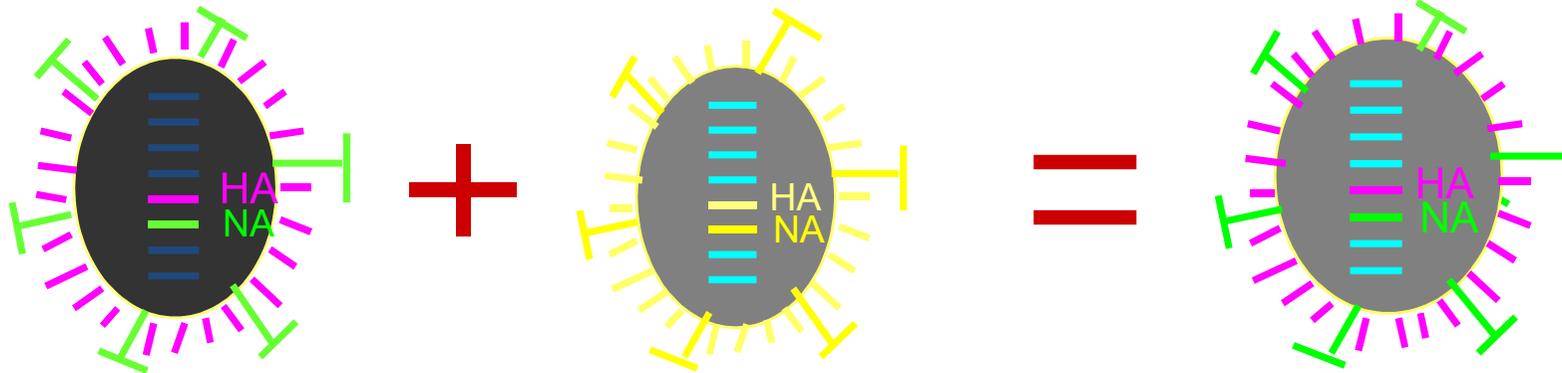
Influenza
August 2015

Posición del Green Book de vacunas

Because the trivalent vaccine contains an influenza B strain from a single lineage, mismatches between the vaccine and the circulating B strain occur more frequently. The use of quadrivalent influenza vaccines containing a B strain from each lineage is expected to improve the matching of the vaccine in the future.

JCVI has advised that, all other things being equal, quadrivalent inactivated vaccine is preferable to trivalent inactivated influenza vaccine. For adults in clinical risk groups a range of inactivated vaccines are available from suppliers for GPs to purchase. Because influenza B is relatively more common in children, the vaccines centrally purchased for the childhood programme in recent years have been quadrivalent preparations (Fluenz Tetra[®] and Fluarix Tetra[®]). The childhood programme should therefore contribute to better control of influenza B overall, by reducing transmission across the population.

Producción de cepas vacunales para vacuna de Gripe atenuada



Virus Salvaje

- Ags. candidatos de la nueva vacuna gripal
- Alta virulencia
- Crecimiento a 33-38°C

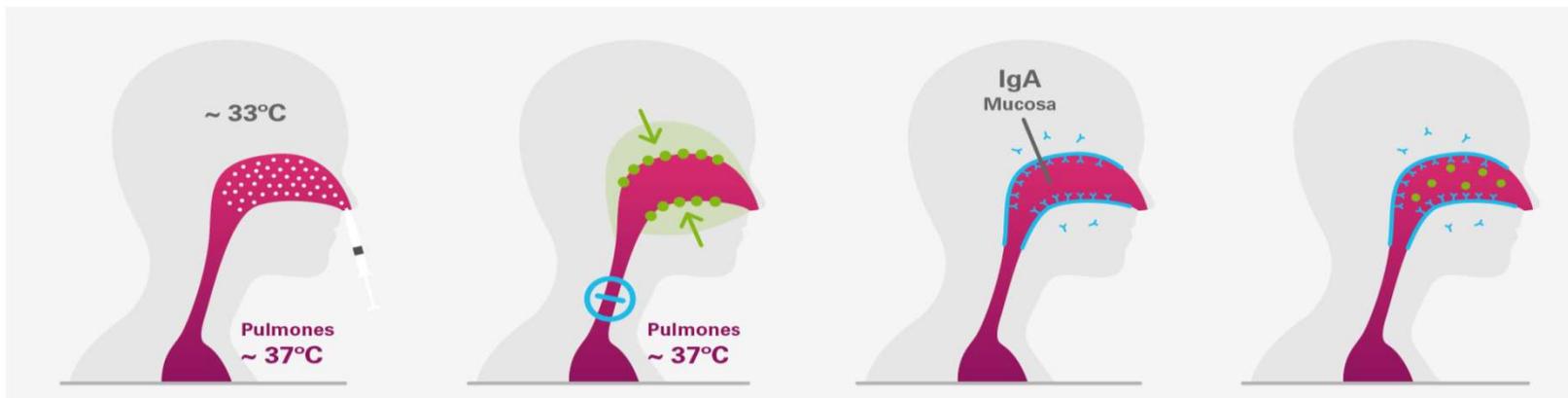
Virus Adaptado al frío

- Genes de atenuación:
 - Crecimiento a 25°C (ca+)*
 - Restricción de crecimiento a 38-39°C (ts +)*
 - Atenuación (att+)*
- Adaptada al cultivo en el laboratorio

Virus Recombinante atenuado

- Ags. candidatos de la nueva vacuna gripal
- No patogénica
- Crecimiento a 25°C sin posibilidad de multiplicación sistémica por restricción a 38-39°C

Mecanismo de acción de la vacuna intranasal de Gripe



La replicación nasal genera una respuesta inmune local y sistémica similar a la infección natural que limita la difusión del virus y la enfermedad.

Resultados programa piloto UK con vacuna atenuada en escolares de 4-11 años

Tasa acumulada ILI/100.000
Royal College of General Practitioners

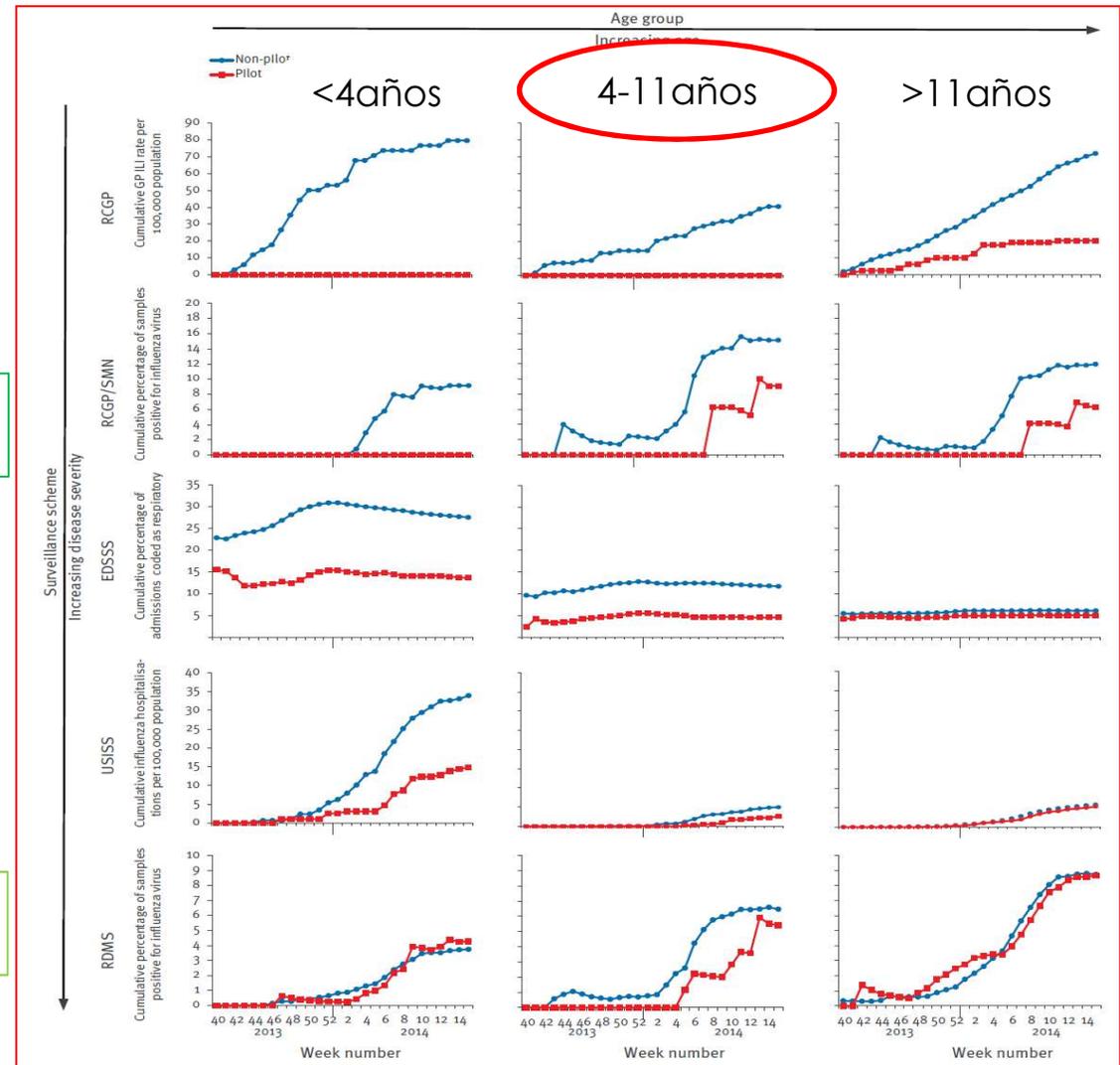
% acumulado de Muestras PCR+ Gripe
Sentinel Microbiology Network

% acumulado Urgencias Respiratorias
Emergency Dept. Sentinel Surveillance System

Gripe grave UCI y Hospital TA/100.000
UK Severe Influenza Sentinel Surveillance System

% acumulado de Casos Graves PCR+
Respiratory DataMart scheme

Pebody RG et al. Euro Surveill. 2014;19(22):pii=20823



ACIP...una decisión precipitada



Commentary

The Advisory Committee on Immunization Practices' controversial recommendation against the use of live attenuated influenza vaccine is based on a biased study design that ignores secondary protection

Parker A. Small Jr.^{a,*}, Brendan J. Cronin^b

^aUniversity of Florida College of Medicine and UF Emerging Pathogens Institute, United States

^bUniversity of California San Diego School of Medicine, United States <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.01.022>

UK: EV global para gripe de 54.5% (95% IC: 31.5-68.4%) A(H1N1)pdm: 48.3% (95% IC: 16.9-67.8%) B: 70.6% (95% IC: 33.2-87.1%). Los resultados apoyan la implementación del programa en curso

Live attenuated influenza vaccine effectiveness against hospitalisation due to laboratory-confirmed influenza in children two to six years of age in England in the 2015/16 season

R Pebody¹, B Sile¹, F Warburton¹, M Sinnathamby¹, C Tsang¹, H Zhao¹, J Ellis¹, N Andrews¹

¹. National Infection Service, Public Health England, London, United Kingdom

2017 Eurosurveillance; 22 (4)

¿Que aporta una vacuna viva atenuada de gripe?

- Respuesta más parecida a la infección natural
- Protección cruzada frente a cepas similares
- Protección más prolongada (al año siguiente)
- Eficaz en niños con infecciones recurrentes respiratorias (48,2% menos episodios que con Trivalente Inactivada) y asmáticos (32% menos)
- No tan eficaz en mayores y adultos
- No para inmunodeprimidos
- Administración menos agresiva



Niños y vacunación de Gripe siglo XXI



- Los niños <2años son grupo prioritario de vacunación por la alta incidencia de enfermedad grave.
- Requieren Inmunización exigente de 2 dosis, y buena concordancia vírica
- La futura inmunización con mejor efectividad en *priming* aumentará los beneficios sin necesidad de 2 dosis.

- Los niños de 2-5años tienen una incidencia alta de enfermedad grave inferior a los <2 años.
- Responden mejor a la vacuna inactivada que los <2 años, aunque la vacuna atenuada puede proporcionarles una respuesta más amplia.

Recomendaciones CAV de la AEP

Gripe 2016-17



Vacunación frente a la gripe estacional en la infancia y la adolescencia

**RECOMENDACIONES DEL
COMITÉ ASESOR DE VACUNAS DE LA
ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA (CAV-AEP)
PARA LA CAMPAÑA ANTIGRIPIAL 2016-2017**

El CAV-AEP considera que la vacunación antigripal de los lactantes mayores de 6 meses, no incluidos en grupo de riesgo, si sus padres lo solicitan y su pediatra lo considera conveniente, es una medida recomendable dada la elevada tasa de complicaciones asociadas a la gripe en este grupo de edad.

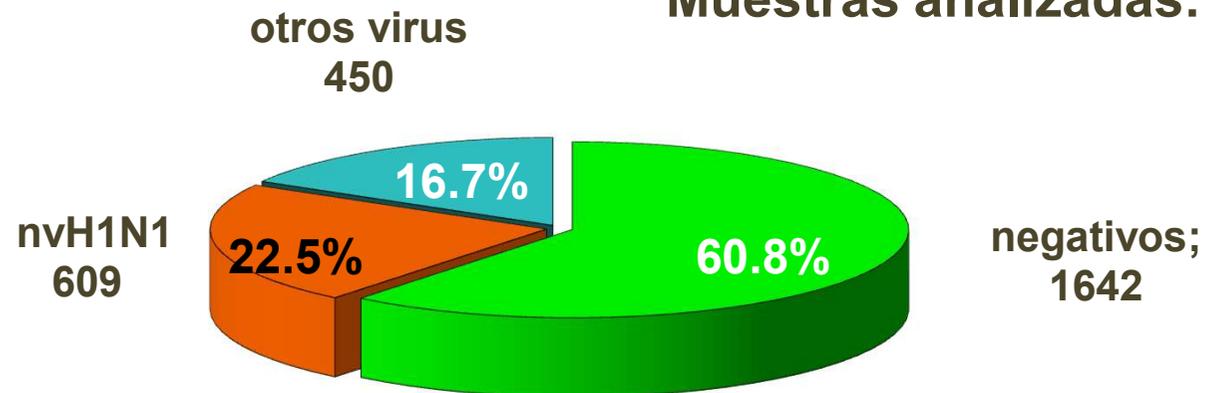
“Se recomienda emplear preferentemente vacunas antigripales tetravalentes, tanto inactivadas para uso por vía intramuscular como atenuadas por vía intranasal, con las indicaciones y posología de sus fichas técnicas correspondientes”

“Dr, el año que me vacuné tuve la peor gripe de mi vida”

Resultados de diagnóstico de v. respiratorios

Valladolid NIC. Hospital Clínico Universitario. May 2009 - Jan 2010

Muestras analizadas: 2701



■ negativos ■ nvH1N1 ■ Otros virus

“La gripe ataca menos a los lactantes si la embarazada se vacuna”.... además se alcanzan otros objetivos



Reducción comprobada en lactantes ≤ 6 meses:

- 64% $\downarrow\downarrow$ de enfermedad gripal (ILI)
 - 70% $\downarrow\downarrow$ de Gripe confirmada (laborat.)
 - 81% $\downarrow\downarrow\downarrow$ de hospitalización por Gripe
-
- Protege a los lactantes
 - Potencia medidas preventivas en la familia
 - Reafirma la seguridad de las vacunas

WHO/OMS WER Abril 2012; 87:201-216 SAGE

Poehling KA et al (S) 2011 American Journal of Obstetrics & Gynecology; S141-S148

Shakib JH et al. Influenza in infants born to women vaccinated during pregnancy. Pediatrics. 2016;137(6):e20152360



Calendario de Vacunaciones 2017

|  Prenatal |  Recién Nacido |  2 meses |  4 meses |  11 meses |  12 meses |  15 meses |  3 años |  6 años |  12 años |  14 años |
|---|--|---|---|---|---|---|---|---|--|--|
| TÉTANOS difteria tosferina acelular | HEPATITIS B [2] | HEPATITIS B TÉTANOS DIFTERIA TOSFERINA acelular POLIO inactivada HAEMOPHILUS influenzae-b [3] | HEPATITIS B TÉTANOS DIFTERIA TOSFERINA acelular POLIO inactivada HAEMOPHILUS influenzae-b [3] | HEPATITIS B TÉTANOS DIFTERIA TOSFERINA acelular POLIO inactivada HAEMOPHILUS influenzae-b [3] | | | | TÉTANOS difteria tosferina acelular [4] | | TÉTANOS difteria |
| GRIPE [1] | | NEUMOCOCO 13v | NEUMOCOCO 13v | NEUMOCOCO 13v [3] | | | | | | |
| | | | MENINGOCOCO-C | | MENINGOCOCO-C | | | | MENINGOCOCO-C | |
| | | | | | SARAMPIÓN RUBÉOLA PAROTIDITIS | | | SARAMPIÓN RUBÉOLA PAROTIDITIS | | |
| | | | | | VARICELA | | VARICELA | | VARICELA [5] | |
| | | | | | | | | | VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO [1] y [6] | |

[1] Por campaña específica.

[2] En hijos de madres portadoras la pauta será 0, 1, 6 meses y recibirán inmunoglobulina específica al nacimiento.

[3] Nacidos a partir del 1 de enero de 2017. Los nacidos hasta el 31 de diciembre de 2016 continuarán el calendario iniciado con 2 hexavalentes (a los 2 y 6 meses de edad) más 2 pentavalentes (a los 4 y 18 meses de edad) y recibirán el recuerdo de neumococo 13v a los 12 meses.

[4] En 2023, los nacidos a partir del 1 de enero de 2017 que hayan recibido tres dosis de hexavalente en el primer año de vida, recibirán vacuna TÉTANOS-difteria-tosferina acelular-POLIO inactivada.

[5] Únicamente aquellos que refieran no haber padecido la enfermedad ni haber sido correctamente vacunados con anterioridad. La pauta completa es de 2 dosis en la vida separadas por 3 meses como mínimo.

[6] Únicamente niñas. Pauta de 2 dosis separadas por 6 meses como mínimo. En 2017 iniciarán la vacunación las niñas nacidas en 2006.



Consultar información actualizada en www.salud.jcyl.es/vacunaciones

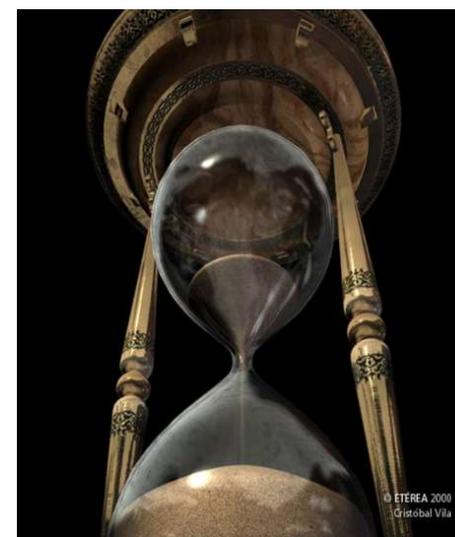


Vacuna de Gripe recomendada

Composición de la Temporada 2017-2018

A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09-like virus
A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)-like virus
B/Brisbane/60/2008-like virus (linaje Victoria)

Se recomienda que las vacunas cuadrivalentes que contengan dos virus B tengan los tres virus anteriores y un B/Phuket/3073/2013-like virus (Linaje Yamagata)



El mismatch (discordancia) antigénico de las vacunas frente a la Gripe

| Season (northern hemisphere) | Vaccine composition (northern hemisphere) | | | Circulating viruses ^a | | |
|---------------------------------|---|---------------------|------------------------------|----------------------------------|-------------------|----------------|
| | A(H1N1) | A(H3N2) | Type B (lineage) | A(H1N1) | A(H3N2) | Type B lineage |
| 2003/04 | A/New Caledonia/20/99 | A/Moscow/10/995 | B/Hong Kong/330/2001 (VIC) | | H3N2 | |
| 2004/05 | A/New Caledonia/20/99 | A/Fujian/411/02 | B/Shanghai/361/02 (VIC) | | H3N2 | |
| 2005/06 | A/New Caledonia/20/99 | A/California/7/2004 | B/Shanghai/361/02 (VIC) | H1N1 | | VIC |
| 2006/07 | A/New Caledonia/20/99 | A/Wisconsin/67/2005 | B/Malaysia/2506/2004 (VIC) | | H3N2 | |
| 2007/08 | A/Solomon Islands/3/2006 | A/Wisconsin/67/2005 | B/Malaysia/2506/2004 (VIC) | H1N1 | | YAM |
| 2008/09 | A/Brisbane/59/2007 | A/Brisbane/10/2007 | B/Florida/4/2006 (YAM) | | H3N2 | VIC |
| 2009/10 | A/Brisbane/59/2007 | A/Brisbane/10/2007 | B/Brisbane/60/2008 (VIC) | H1N1pdm09 | | |
| 2010/11 | A/California/7/2009 (pdm) | A/Perth/16/2009 | B/Brisbane/60/2008 (VIC) | H1N1pdm09 | | VIC |
| 2011/12 | A/California/7/2009 (pdm) | A/Perth/16/2009 | B/Brisbane/60/2008 (VIC) | | H3N2 | |
| 2012/13 | A/California/7/2009 (pdm) | A/Victoria/361/2011 | B/Wisconsin/1/2010 (YAM) | H1N1pdm09 | H3N2 ^b | YAM |
| 2013/14 | A/California/7/2009 (pdm) | A/Texas/50/2012 | B/Massachusetts/2/2012 (YAM) | H1N1pdm09 | H3N2 | |
| 2014/15 | A/California/7/2009 (pdm) | A/Texas/50/2012 | B/Massachusetts/2/2012 (YAM) | | H3N2 | |

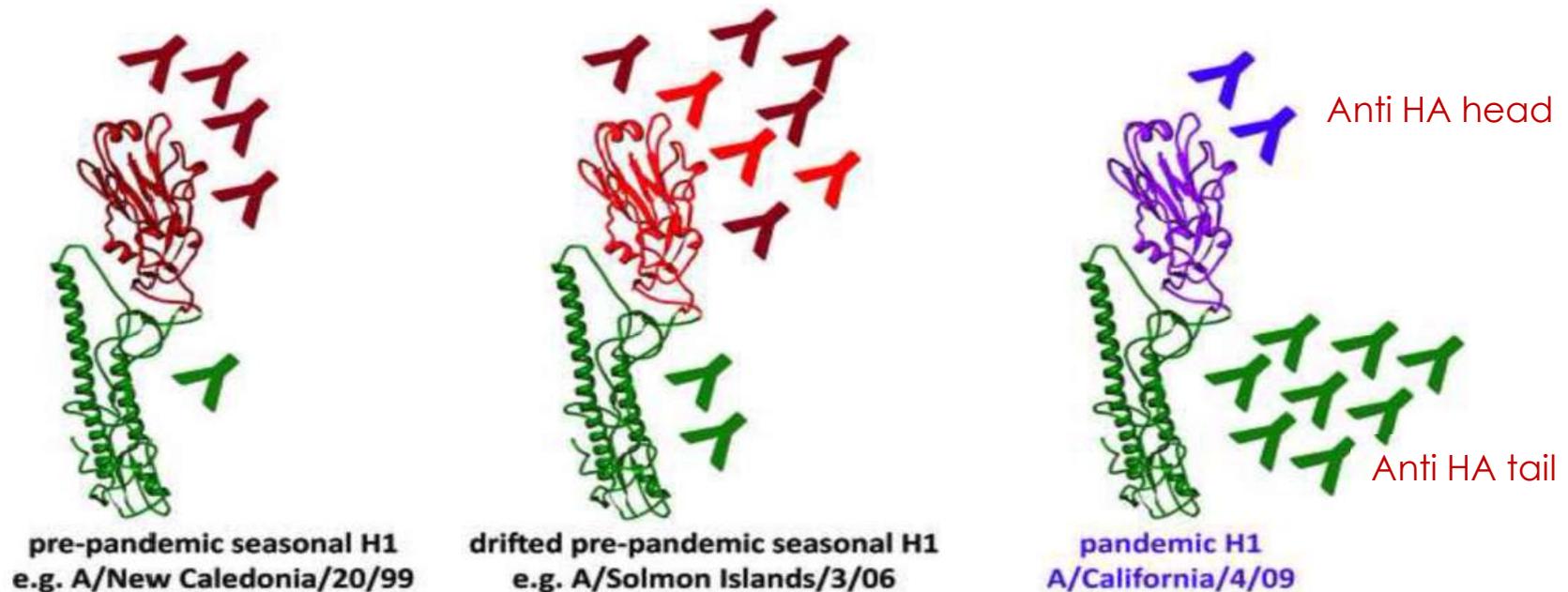
pdm: pandemic; VIC: Victoria; YAM: Yamagata.

^a Only viruses accounting for more than 10% of the circulating viruses are mentioned ; mismatches are highlighted in grey.

^b Mismatch related to antigenic changes of the vaccine strain upon growth in eggs.

van der Werf S, Lévy-Bruhl D. Influenza – the need to stay ahead of the virus. Euro Surveill. 2015;20(5):pii=21030.

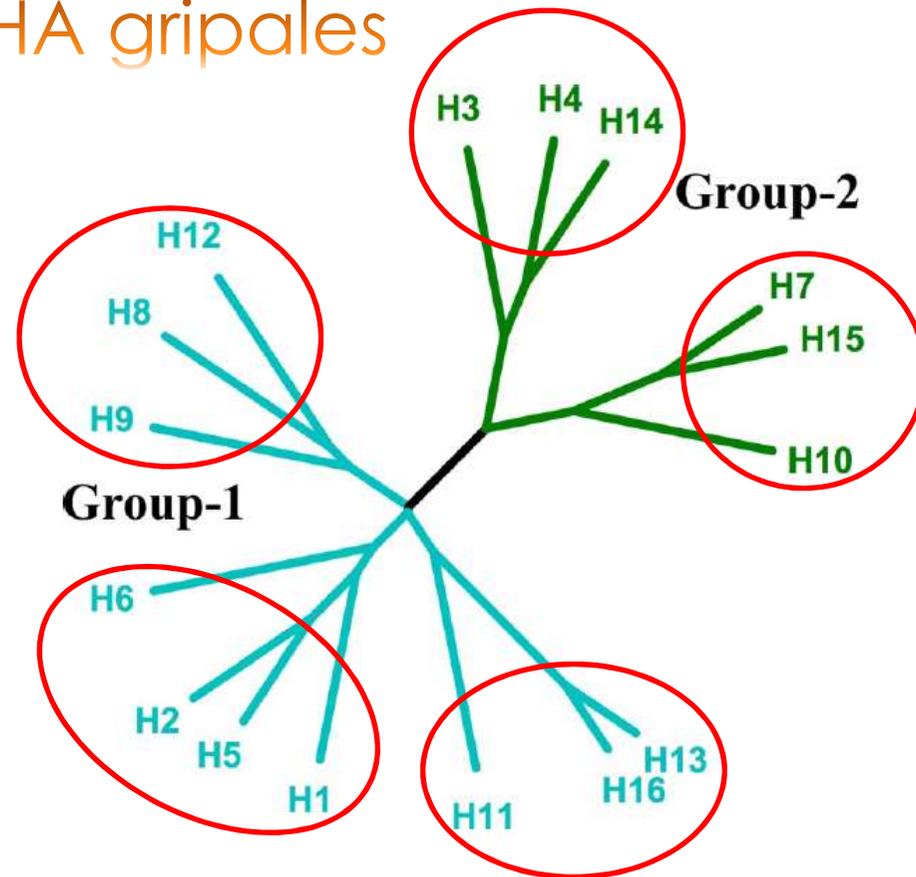
Hacia una Vacuna Universal de Gripe en el siglo XXI



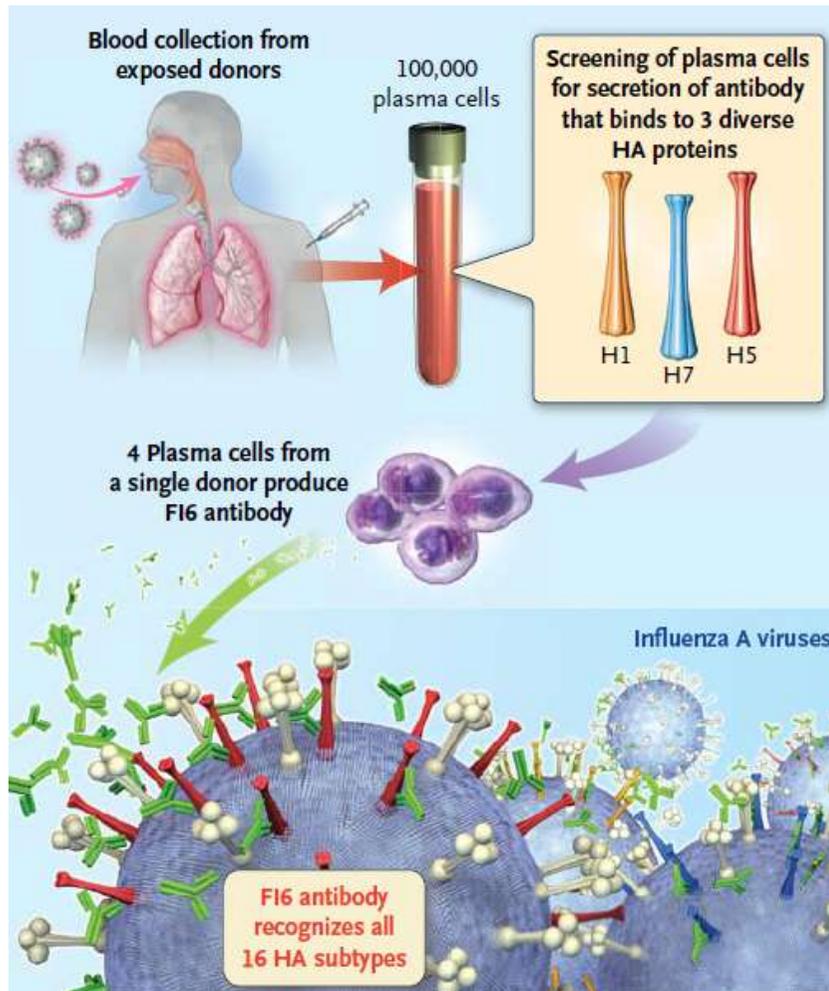
Cuando se inmuniza secuencialmente con HAs de cabezas muy diferentes se producen Acs frente al tallo con reactividad cruzada entre subtipos

Acs Universales frente a grupos filogenéticos de las HA gripales

Para generar acs universales es preciso Inmunizar con tallos de HA del Grupo 1, 2 y B



Anticuerpos Universales frente a los virus de la Gripe A



- Cribado de 10^5 c. plasmáticas de 8 donantes vacunados o infectados.
- Búsqueda de un Ac que se una a HA del grupo 1 (H1 y H5) y del 2 (H7)
- Cuatro células de uno de los donantes produjo el Ac FI6 que reconocía los 16 subtipos de HA y protegió hurones y ratones de la infección letal
- FI6 está dirigido al tallo de las HAs, uniéndose a una amplia región conservada, evitando las desviaciones periféricas.

Vacunación frente a la Gripe en el siglo XXI

- La vacunación con las vacunas actuales no es 100% eficaz .
- La vacunación gripal es la medida más eficaz para evitar la Gripe o sus consecuencias graves.
- Paulatinamente se amplía la recomendación de su uso
- Es un indicador social de la “salud vacunal”
- La OMS recomienda prioritariamente la vacunación de embarazadas y niños <5años, desde 2012

A continuous publication, open access, peer-reviewed journal

ACCESS ONLINE

ORIGINAL RESEARCH

Influenza vaccination: key facts for general practitioners in Europe—a synthesis by European experts based on national guidelines and best practices in the United Kingdom and the Netherlands

George Kassianos¹, Patricia Blank², Oana Falup-Pecurariu³, Ernest Kuchar⁴, Jan Kyncl^{5,6}, Raul Ortiz De Lejarazu⁷, Aneta Nitsch-Osuch⁸, Gerrit A van Essen⁹

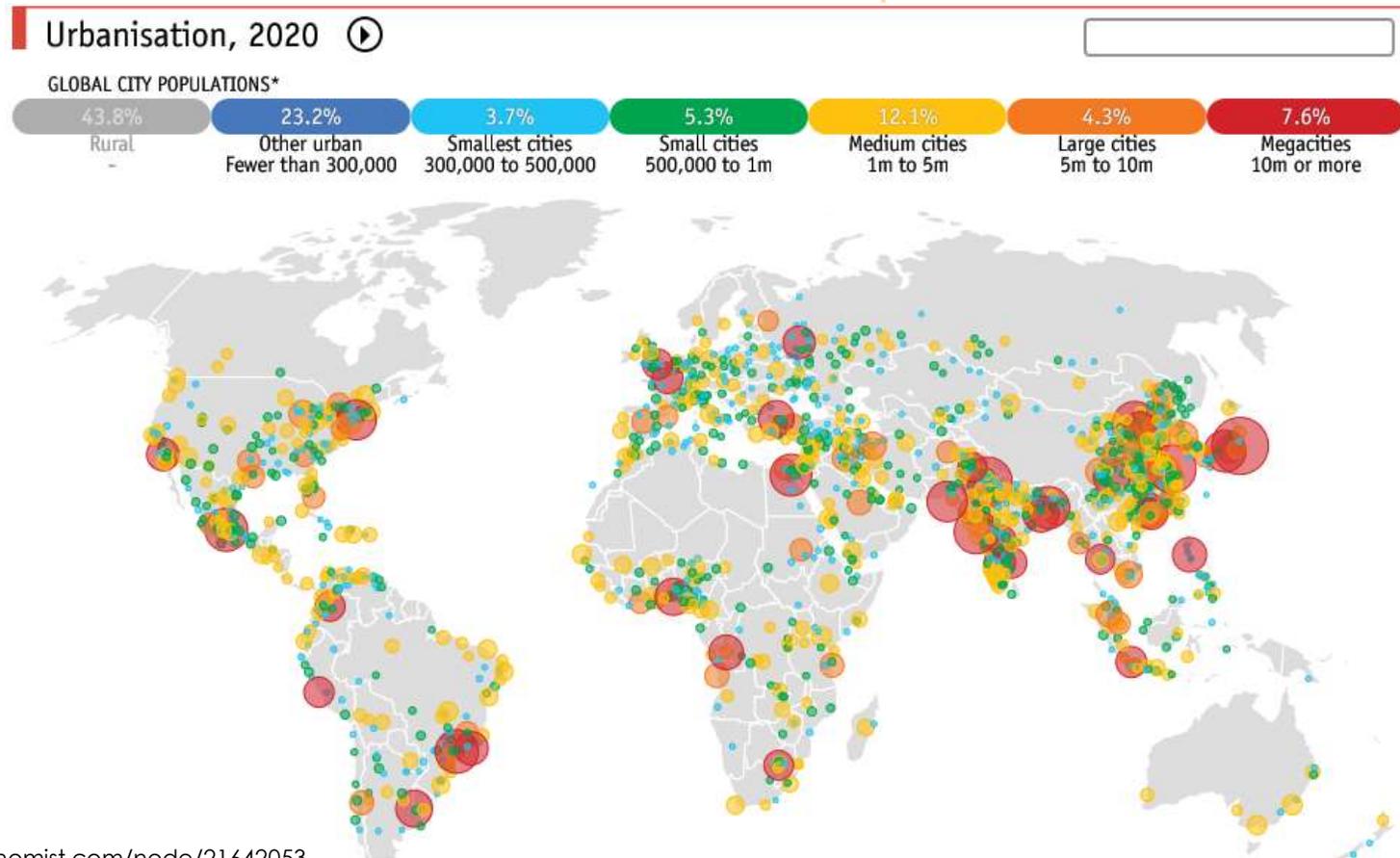


¿La tormenta perfecta?



- Una Comunidad y un país envejecido
- Una vacuna anual que no es 100% eficaz
- Unos cachondos completos como veremos.

El crecimiento mundial urbano le viene muy bien al virus de la Gripe



<http://www.economist.com/node/21642053>

¿Somos unos cachondos? (cool and funny?)

Envejecimiento



Crecimiento Urbana, 54% vive en áreas urbanas

(de 746 mill en 1950 a 3.900 mill en 2014) y en 2030, 9% de la población mundial vivirá en 41 megaciudades



- Estilos de vida sedentarios y cambios dietéticos
- Exposición a la polución ambiental
- Aumento del consumo de alcohol
- Estrés y hacinamiento
- Constante uso del tabaco

Factores que contribuyen a la difusión de las epidemias de Gripe y de su gravedad



<http://www.economist.com/node/21642053>

<http://esa.un.org/unpd/wup/Highlights/WUP2014-Highlights.pdf>

Conclusiones

- “Proteger personas, vacunando poblaciones”
- Ampliar la indicación vacunal para lograr mayores coberturas (niños, convivientes sanos)
- Fijar objetivos de cobertura poblacionales:
 - Sociedades clínicas (Obstetricia, Matronas, Riesgos Laborales, Pediátricas, Atención Primaria, Medicina Preventiva, etc)
- Evaluar las tasas de coberturas anuales reales.
- Dedicar formación específica a los “drivers” de esas medidas
- Guías clínicas (*Guidelines*)
- Incrementar las coberturas en personas sanas
- Nuevos mensajes de prevención positivos, solidarios.

- Sí...pero no te creas. Constancia



“Lo importante no es lo que ocurra,
sino lo que la gente cree que puede
llegar a ocurrir” A. Hitchcock



@DrLejarazu

Muchas gracias