

Evaluación rápida de riesgo para España de la circulación de virus de la gripe A(H3N2) discordantes con la cepa vacunal de la temporada 2014-2015

Situación en Estados Unidos de América

El día 3 de diciembre de 2014 el CDC (Centers for Disease Control and Prevention) emitió un comunicado a través del CDC Health Alert Network¹ alertando de la circulación de virus de la gripe A(H3N2) discordantes con la cepa vacunal 2014-15 A/Texas/50/2012. Hasta el 22 de noviembre de 2014 (semanas 40-47), se había detectado un claro predominio en la circulación de virus A(H3N2) en EEUU. El 52% de los virus A(H3N2) caracterizados hasta ese momento (44/85) presentaban diferencias antigénicas con el componente H3 de la vacuna administrada en el hemisferio norte en la temporada 2014-15. La mayoría de los virus discordantes pertenecían al grupo 3C.3a, representado por A/Switzerland/9715293/2013, que comenzaron a detectarse en EEUU a finales de marzo de 2014, cuando el virus vacunal A(H3N2) para la temporada 2014-15 en el hemisferio norte ya se había elegido.

A pesar de la circulación de virus A(H3N2) discordantes con la cepa vacunal, la vacunación se sigue recomendando en EEUU dado que es efectiva con los virus no discordantes y puede minimizar los síntomas y prevenir las complicaciones de la gripe causadas por la infección con un virus discordante.

Todos los virus circulantes, incluidos los discordantes, son susceptibles al tratamiento con antivirales inhibidores de la neuraminidasa.

Situación en Europa

Según la información disponible en Europa hasta el 7 de diciembre de 2014 (semanas 40-49), el subtipo A(H3N2) ha sido el predominante entre los virus circulantes². Los virus caracterizados hasta ahora han sido escasos, no obstante se puede presagiar que un número importante de los virus A(H3N2) que circulen en Europa en la presente temporada serán discordantes con la cepa vacunal A/Texas/50/20. Los análisis de caracterización virológica realizados hasta el momento indican que la situación en Europa no difiere mucho de la observada en EEUU, con la salvedad de que el grupo predominante es el 3C.2a. El 66% de los virus A(H3N2) caracterizados (50/76) pertenecen a grupos que presentan diferencias antigénicas con respecto a la cepa vacunal (44 encuadrados en el grupo 3C.2a, representados por A/Hong Kong/5738/2014, y 6 en el grupo 3C.3a, representados por A/Switzerland/9715293/2013). El 34% restante pertenece a grupos con propiedades

¹ CDC Health Advisory Regarding the Potential for Circulation of Drifted Influenza A (H3N2) Viruses. Disponible en: <http://emergency.cdc.gov/HAN/han00374.asp>

² ECDC Rapid Risk Assessment. Circulation of drifted influenza A(H3N2) viruses in the EU/EEA. 22 December 2014. Disponible en: http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/_layouts/forms/Publication_DispForm.aspx?List=4f55ad51-4aed-4d32-b960-af70113dbb90&ID=1234

antigénicas similares al virus vacunal (5 virus en el grupo 3C.1 representados por A/Texas/50/2012 y 21 en el grupo 3C.3 similares a A/Samara/73/2013).

Los virus A(H1N1) son similares a la cepa vacunal A/California/07/2009. Los virus de la gripe B caracterizados hasta el momento son muy escasos de manera que no permite hacer conjeturas con respecto a los virus B circulantes en la presente temporada.

La vacunación frente al virus de la gripe continúa siendo la medida más efectiva para prevenir la infección o minimizar síntomas y complicaciones en caso de infección.

Ninguno de los virus analizados hasta ahora en relación con su susceptibilidad a los inhibidores de la neuraminidasa (70 A(H3N2); 17 A(H1N1) y 1 B virus) han mostrado evidencias de inhibición reducida.

Circulación de virus gripales en España

Temporada 2013-2014

La actividad gripal en España en la temporada 2013-2014 fue moderada y se asoció a una circulación mayoritaria de virus de la gripe A(H1N1)pdm09 con una importante contribución de virus A(H3N2) mantenida durante toda la onda epidémica.

El Centro de Gripe de la OMS del Centro Nacional de Microbiología (CNM), caracterizó genéticamente 504 virus de la gripe. El análisis filogenético mostró que de los 487 virus de la gripe A, 269 fueron virus H1N1pdm09, todos ellos semejantes a A/StPetersburg/27/2011, y 218 fueron virus A(H3N2), todos ellos semejantes a A/Texas/50/2012. Todos los virus de la gripe A caracterizados fueron del mismo grupo genético que los incluidos en la vacuna de esta temporada. Asimismo, se caracterizaron genéticamente 17 virus B, 6 pertenecientes al linaje Victoria, y 11 al linaje Yamagata (grupo genético B/Wisconsin/1/2010)³. La vacuna de la temporada 2013-2014, que incluye el linaje Yamagata, no cubriría los virus del linaje Victoria.

El análisis de la susceptibilidad a antivirales inhibidores de la neuraminidasa del CNM reveló que en los 93 virus estudiados [57 A(H1N1)pdm09, 27 A(H3N2), 5 B (Victoria) y 4 B (Yamagata)] no se identificaron resistencias a oseltamivir o zanamivir. Por otra parte el Centro de Gripe de la OMS del Hospital Clínico de Barcelona detectó el único virus de la temporada con la mutación H275Y en el gen de la hemaglutinina (H1N1pdm09), asociada a resistencia a oseltamivir, en un paciente de 5-14 años que no había sido ingresado ni se le había administrado tratamiento con antivirales previamente.

Temporada 2014-2015

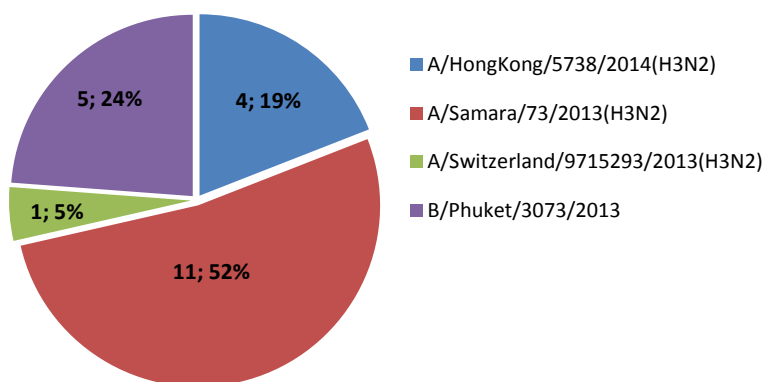
Desde el inicio de la temporada 2014-2015 hasta la semana 51/2014 de las 882 muestras centinela analizadas, 90 (10%) fueron positivas a virus gripales, 83,3% virus A,

³ Sistema de Vigilancia de la Gripe en España. Informe de Vigilancia de la Gripe en España. Temporada 2013-2014 (Desde la semana 40/2013 hasta la semana 20/2014). Instituto de Salud Carlos III, 2014. Disponible en: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/Informe_GRIPE_Temporada_2013-2014_v12092014.pdf

14,5% virus B y 2,2% virus C. Entre los 51 virus A subtipados, el 97% fueron A(H3N2) y el 3% fueron A(H1N1)pdm09⁴.

Basándose en el estudio de la hemaglutinina, el Centro Nacional de Microbiología ha caracterizado genéticamente un total de 16 virus de la gripe A(H3N2), 11 de ellos semejantes a A/Samara/73/2013 (grupo 3C.3), 4 semejantes a A/HongKong/5738/2014 (grupo 3C.2a) y 1 semejante a A/Switzerland/9715293/2013 (grupo 3C.3a). También se han caracterizado genéticamente 5 virus de la gripe B, todos ellos semejantes a B/Phuket/3073/2013 (linaje Yamagata) (Figura 1).

Figura 1. Caracterizaciones genéticas de detecciones de virus de la gripe. Temporada 2014-2015. España



Fuente: Sistema de Vigilancia de la Gripe en España

Según los estudios realizados por el Centro Colaborador de la OMS de Londres en virus de la gripe circulantes en Europa⁵, los grupos genéticos A/Switzerland/9715293/2013 (H3N2) y A/Hong Kong/5738/2014 (H3N2) presentarían diferencias antigénicas con respecto al virus vacunal A/Texas/50/2012. En España, 5 de 16 virus H3N2 caracterizados hasta ahora (31%) pertenecen a alguno de estos grupos. En lo que respecta a los virus B (linaje Yamagata), los estudios realizados identifican diferencias antigénicas en el grupo B/Phuket/3073/2013 con respecto al virus vacunal B/Massachusetts/02/2012.

El análisis de la susceptibilidad a antivirales inhibidores de la neuraminidasa indica que en los 7 virus AH3N2 estudiados hasta el momento no se ha evidenciado la identificación de virus resistentes a oseltamivir o zanamivir.

⁴ Instituto de Salud Carlos III. Informe semanal de Vigilancia de la Gripe en España. Sistema de Vigilancia de la Gripe en España. Semana 51/2014. Nº 415. 25 de Diciembre 2014.

⁵ European Centre for Disease Prevention and Control. Influenza virus characterisation, summary Europe, November 2014. Stockholm: ECDC; 2014. Disponible en: <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/ERLI-Net%20report%20November%202014.pdf>

Vacunación antigripal

La formulación más común de la vacuna antigripal es la trivalente con dos cepas de virus A (una A(H3N2) y otra A(H1N1)pdm09) y una cepa de virus B (perteneciente a uno de los linajes B, Yamagata o Victoria). En algunos países europeos está disponible la vacuna tetravalente que incluye los dos linajes de virus de la gripe B.

Estos tipos/subtipos de virus gripales circulan todos los años, si bien la proporción en la que se presentan difiere en cada temporada gripal. La inmunidad frente a virus A es específica para cada subtipo. Aunque la inmunidad desarrollada en una temporada puede proporcionar protección frente a los virus que circulan en temporadas posteriores, los virus gripales evolucionan continuamente y acumulan sustituciones en sus aminoácidos capaces de ocasionar cambios antigénicos (antigenic drift), que podrían llegar a eludir la inmunidad inducida por la vacuna. Debido a esto, la OMS emite recomendaciones sobre la composición de la vacuna antigripal de la siguiente temporada, en las reuniones del Comité de Selección de cepas vacunales - en febrero para el hemisferio norte y en septiembre para el hemisferio sur -, basadas en los datos de circulación de virus gripales generados por el Sistema Global de Vigilancia y Respuesta de Gripe de la OMS (WHO Global Influenza Surveillance and Response Systems (GISRS)).

Durante la temporada 2013-14 no se observaron cambios antigénicos sustanciales para ninguno de los componentes de la vacuna, hasta febrero de 2014, por lo que la recomendación de la vacuna 2014-15 no introdujo cambios en relación a la de la temporada previa⁶. La consulta de la OMS en septiembre de 2014 recomendó un cambio de dos componentes vacunales, los virus A(H3N2) y B, para la temporada 2015 en el hemisferio sur. Los datos mostraron que dos nuevos grupos genéticos emergentes de A(H3N2) (grupos 3C.2a y 3C.3a) eran escasamente inhibidos por el suero obtenido en hurón tras la infección con el virus vacunal A/Texas/50/2012, tanto si éste se obtenía de hurones infectados con virus crecidos en huevo o en cultivos celulares.

Evaluación de riesgo para España

La información virológica de la que se dispone en Europa indica que la mayoría de los virus A(H3N2) caracterizados hasta el momento muestran una discordancia antigénica con la cepa vacunal A(H3N2) que se utiliza esta temporada en Europa. Todos los virus A(H1N1)pdm09 caracterizados concuerdan con los incluidos en la vacuna y en cuanto a los virus B se han realizado todavía pocas caracterizaciones para llegar a una conclusión sobre su concordancia con las cepas vacunales.

En España, el 31% de los virus A(H3N2) caracterizados hasta el momento presentarían diferencias antigénicas con respecto al virus vacunal A/Texas/50/2012. En lo que respecta al virus B, los estudios realizados señalarían diferencias antigénicas en el grupo identificado circulante con respecto al virus vacunal B/Massachusetts/02/2012.

⁶ World Health Organization. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2014-2015 northern hemisphere influenza season. February 2014. Disponible en: http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/201402_recommendation.pdf

Con estas observaciones podría esperarse un efecto protector de bajo a moderado de la vacuna antigripal en la temporada 2014-15. Sin embargo, es importante señalar que aunque la efectividad de la vacuna (EV) antigripal se relaciona en muchas ocasiones con la concordancia antigénica entre las cepas circulantes y las vacunales, en algunas temporadas gripales ocurren cambios antigénicos sin una aparente pérdida de efectividad de la vacuna⁷. En la actualidad no se conoce con exactitud en qué medida los cambios antigénicos resultan en una menor efectividad vacunal y se han descrito resultados inconsistentes de EV antigripal cuando los virus circulantes concuerdan o difieren de las cepas vacunales^{8,9,10}. En este sentido, desde Febrero de 2013, los resultados de efectividad de la vacuna antigripal de diferentes países del hemisferio norte y sur, resultantes del acuerdo de colaboración internacional GIVE (Global Influenza Vaccine Effectiveness), apoyan a la OMS en el proceso anual de selección de cepas de virus gripales para la vacuna de la siguiente temporada, aportando datos epidemiológicos de EV antigripal¹¹.

Las estimaciones de efectividad de la vacuna antigripal 2013-2014 frente a casos confirmados por laboratorio mostraron un efecto protector sub-óptimo en España^{12,13} y otros países europeos¹⁴. En general, la efectividad vacunal frente a A(H1N1)pdm09 fue mayor que frente a A(H3N2), en consonancia con estimaciones en temporadas previas¹⁵. Estos resultados refuerzan la importancia de tener en cuenta los datos epidemiológicos de EV antigripal en las decisiones sobre la composición de la vacuna en la próxima temporada. No obstante, se necesitan todavía muchos estudios en diferentes países y temporadas gripales para poder establecer una relación clara entre los posibles cambios genéticos y antigénicos de los virus gripales circulantes y el efecto protector de la vacuna antigripal.

⁷ Centers for Disease Control and Prevention: Interim within-season estimate of the effectiveness of trivalent inactivated influenza vaccine--Marshfield, Wisconsin, 2007--08 influenza season. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2008, 57(15):393--398. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5715a1.htm>.

⁸ Ohmit SE, Victor JC, Rotthoff JR, Teich ER, Truscon RK, Baum LL, et al. Prevention of antigenically drifted influenza by inactivated and live attenuated vaccines. N Engl J Med 2006;355(24):2513--22.

⁹ Kelly H, Sullivan SG, Grant KA, Fielding JE. Moderate influenza vaccine effectiveness with variable effectiveness by match between circulating and vaccine strains in Australian adults aged 20--64 years, 2007--2011. Influenza Other Respir Viruses 2012, <http://dx.doi.org/10.1111/irv.12018>.

¹⁰ Savulescu C, et al. Higher vaccine effectiveness in seasons with predominant circulation of seasonal influenza A(H1N1) than in A(H3N2) seasons: Test-negative case-control studies using surveillance data, Spain, 2003-2011. Vaccine (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.06.063>

¹¹ European Centre for Disease Control and Prevention (ECDC). WHO Recommendation on influenza virus vaccines for the

Northern Hemisphere 2013-2014 season. Stockholm: ECDC; 15 March 2013. Available from:

http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/sciadvise/ layouts/forms/Review_DispForm.aspx?ID=737&List=a3216f4c-f040-4f51-9f77-a96046dbfd72

¹² Jimenez-Jorge S, et al. Influenza vaccine effectiveness in Spain 2013/14: subtype-specific early estimates using the cycEVA study. Euro Surveill 2014;19(9). Disponible en:

<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20727>

¹³ Castilla J, Martinez-Baz I, Navacues A et al. Vaccine effectiveness in preventing laboratory-confirmed influenza in Navarre, Spain: 2013/14 mid-season analysis. Euro Surveill 2014;19(6). Disponible en:

<http://www.eurosurveillance.eu/images/dynamic/EE/V19N06/art20700.pdf>

¹⁴ Lytras T, Kossyvakis A, Melidou A, Exindari M, Gioula G, Pogka V, et al. Influenza vaccine effectiveness against laboratory confirmed influenza in Greece during the 2013-2014 season: A test-negative study. Vaccine. 18 Nov 2014.

¹⁵ Andrews N, McMenamin J, Durnall H, Ellis J, Lackenby A, Robertson C, et al. Effectiveness of trivalent seasonal influenza vaccine in preventing laboratory-confirmed influenza in primary care in the United Kingdom: 2012/13 end of season results Euro Surveill 2014 Jul 10;19(27):5-13 [18 Dec 2014]. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20851>.

Cabe señalar que, a pesar del efecto protector sub-óptimo de la vacuna antigripal en la temporada 2013-14, la vacuna disminuía en un 40% el riesgo de infecciones confirmadas de gripe en población diana a riesgo de complicaciones por gripe, lo que seguía reforzando las recomendaciones oficiales de vacunación antigripal anual en dicha población.

Se ha señalado que las observaciones sobre las cepas circulantes hasta el momento en Europa y EUA^{16,17} indican que la temporada gripal 2014-15 podría estar asociada a un mayor número de casos graves de gripe, dada la alta proporción de cepas A(H3N2) discordantes identificadas hasta el momento. A favor de esta predicción está el hecho de que la EV frente a virus de la gripe A(H3N2) se ha revelado en estudios recientes menor que frente a otros tipos/subtipos de virus gripales. Sin embargo, es necesario puntualizar de nuevo que la evidencia de un cambio antigénico no es siempre indicativo de una reducción en el efecto protector de la vacuna.

Por otra parte, en temporadas en las que predomina la circulación del virus A(H3N2) se concentra una mayor proporción de casos graves en personas mayores de 64 años¹⁸. Ahora bien, diversas características de mayor gravedad se han observado en las infecciones gripales causadas por el virus A(H1N1)pdm09^{19,20}, en relación a las infecciones por otros virus gripales, además de concentrar un mayor número de casos graves de gripe en adultos jóvenes.

La vacunación frente a los virus de la gripe continúa siendo la medida más efectiva para prevenir la infección o minimizar síntomas y complicaciones en caso de infección gripal. La protección de aquellos grupos de población con alto riesgo de complicaciones por gripe continua siendo la prioridad fundamental de los programas de vacunación antigripal, en especial de las personas mayores y de aquellas con enfermedades subyacentes o factores de riesgo para la enfermedad gripal grave.

En términos de prevención, después de la vacunación, la profilaxis con antivirales se considera la forma más efectiva de proteger a las personas mayores y grupos de riesgo frente a la enfermedad grave de gripe, si se utilizan en las primeras 48 horas desde el inicio de síntomas de gripe. En este sentido, los virus de cada tipo/subtipo analizados hasta el momento en Europa, y en España, muestran susceptibilidad a los inhibidores de la neuraminidasa, oseltamivir y zanamivir.

¹⁶ ECDC Rapid Risk Assessment. Circulation of drifted influenza A(H3N2) viruses in the EU/EEA. 22 December 2014. Disponible en: http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/_layouts/forms/Publication_DispForm.aspx?List=4f55ad51-4aed-4d32-b960-af70113dbb90&ID=1234

¹⁷ CDC Health Advisory Regarding the Potential for Circulation of Drifted Influenza A (H3N2) Viruses. Disponible en: <http://emergency.cdc.gov/HAN/han00374.asp>

¹⁸ Delgado C, Jiménez-Jorge S, López-Perea N, Pozo F, Gómez-Barroso D, Flores V, de Mateo S, Larrauri A. Vigilancia de la gripe en España. Temporada 2011-12 (Desde la semana 40/2011 hasta la semana 20/2012). Bol Epidemiol Semanal 2012; 20(16):153-76. Disponible en: <http://revista.isciii.es/index.php/bes/article/view/756/855>

¹⁹ Sistema de Vigilancia de la Gripe en España. Informe de Vigilancia de la Gripe en España. Temporada 2013-2014 (Desde la semana 40/2013 hasta la semana 20/2014). Instituto de Salud Carlos III, 2014. Disponible en: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/Informe_GRIPE_Temporada_2013-2014_v12092014.pdf

²⁰ Chaves SS et al. Patients hospitalized with laboratory-confirmed influenza during the 2010-2011 influenza season: exploring disease severity by virus type and subtype. J Infect Dis. 2013 Oct 15;208(8):1305-14. Disponible en: <http://jid.oxfordjournals.org/content/208/8/1305.full.pdf+html>

Conclusiones y recomendaciones

Tanto en EUA como en Europa, los virus A(H3N2) circulantes en las primeras semanas de la temporada 2014-15 incluyen cepas que difieren antigénicamente de la cepa A(H3N2), A/Texas/50/2012, que fue recomendada para la vacuna antigripal 2014-15 en el hemisferio norte en Febrero de 2014.

La información obtenida por el Sistema de Vigilancia de Gripe en España indica que en las primeras doce semanas de la temporada 2014-15, el virus A(H3N2) ha circulado de forma predominante. En España, el 31% de las cepas A(H3N2) caracterizados hasta el momento presentarían diferencias antigénicas con respecto al virus vacunal A/Texas/50/2012.

La efectividad de la vacuna 2014-15 frente al virus A(H3N2) no sólo dependerá de su concordancia antigénica con la cepa vacunal. Además, la protección de la vacuna antigripal de esta temporada puede ser diferente frente a los distintos tipos/subtipos de virus incluidos en la vacuna.

En una temporada con predominio de virus A(H3N2) cabe esperar una mayor proporción de casos graves en personas mayores de 60 años. Sin embargo, se ha observado una mayor gravedad de la enfermedad gripal en infecciones causadas por virus A(H1N1)pdm09, además de una mayor afectación de adultos jóvenes, en relación a aquellas causadas por otros virus gripales.

Incluso con un efecto protector sub-óptimo de la vacuna antigripal frente a A(H3N2) se deben mantener las recomendaciones de vacunación antigripal, ya que la vacuna puede ser efectiva frente a los virus no discordantes, así como minimizar los síntomas y prevenir las complicaciones graves y la mortalidad causadas por la infección con un virus discordante. La protección de aquellos grupos de población con alto riesgo de complicaciones por gripe continúa siendo la prioridad fundamental de los programas de vacunación antigripal, en especial las personas mayores y aquellas con enfermedades subyacentes o factores de riesgo de enfermedad gripal grave.

Los virus circulantes son susceptibles a los antivirales oseltamivir y zanamivir. Se debe considerar el tratamiento con estos antivirales en personas mayores y grupos de riesgo de enfermedad grave de gripe.