

Pasado, presente y futuro de la vacuna contra la gripe, esa gran medida de salud pública

La primera vacuna para combatir el virus influenza se creó en torno a los años 30 del siglo pasado. Y es que fue entonces cuando este se pudo cultivar para así proceder a su inactivación y administración mediante inyección



I. Domato / EM

El virus de la gripe se conoce desde tiempos inmemoriales. Hipócrates, médico de la Antigua Grecia, ya describió sus síntomas allá por el año 412 a.C..

César Nombela, catedrático de Microbiología por la Universidad Complutense de Madrid, explica que “como tantas infecciones respiratorias, la gripe lleva acompañando al ser humano desde siempre. Sin embargo, el que hubiera enfermedades causadas por microbios no se demostró, ni se incorporó a la práctica médica, hasta que llegó el trabajo de Pasteur y Koch, en la segunda mitad del siglo XIX”. Y es que, según aclara el experto, “en los inicios del siglo XX, la gripe aún se consideraba producida por una bacteria (*Haemophilus influenzae*), porque los virus (microbios que no son células) apenas se podían identificar”.

Es por ello que, como co-

menta, “el manejo médico de la infección gripal se tenía que hacer exclusivamente mediante tratamiento de los síntomas y esto de acuerdo con lo que la Farmacología ha podido permitir en cada momento. A día de hoy, aparte de las vacunas que ya se fabrican y se administran, hay fármacos como el oseltamivir (tamiflu), que reducen o atenúan los síntomas de la infección por el virus gripal”.

Nombela asegura que la primera vacuna contra la gripe se creó en los años 30 del siglo pasado, que fue “cuando el virus se pudo cultivar para proceder a su inactivación y administración como vacuna mediante inyección. Todo ello con la esperanza de que los antígenos presentes en cada vacuna activaran una respuesta inmunitaria en los vacunados que evitara la infección”.

Por su parte, la doctora Inmaculada Casas y el doctor Francisco Pozo, del

Centro Nacional de Microbiología (Instituto de Salud Carlos III), afirman que “en 1931 se demostró que el virus de la gripe podía crecer en huevos embrionados de gallina. La primera vacuna antigripal se desarrolló en 1944 y se produjo por cultivo de los virus gripales en huevos embrionados de gallina. Este sistema se sigue utilizando en la actualidad para la producción masiva de virus, de donde se obtendrán las proteínas que se purifican y se dosifican”.

Sin embargo, como sigue ocurriendo en la actualidad, esta primera vacuna sufrió cierta reticencia a la hora de su implantación. “La aceptación y la demanda pública ha dependido mucho de las circunstancias epidemiológicas. Cuando sucedió la pandemia de gripe asiática a finales de los años 50, pudo registrarse una gran demanda”, declara Nombela. En cambio, “en momentos

En los inicios del siglo XX, la gripe aún se consideraba producida por una bacteria, porque los virus apenas se podían identificar

Desde las primeras vacunas, formadas por el virus muerto, casi la única novedad es que ahora existen vacunas de virus vivo atenuado

como los actuales, en que los virus estacionales de cada año no parecen revestir mucha gravedad, las autoridades sanitarias tienen que insistir, no siempre con suficiente éxito, en que se vacunen quienes tienen mayor riesgo, como los mayores, el personal sanitario, etcétera”.

Es importante señalar que la primera vacuna de la gripe, como indica el experto, a penas se diferencia de las que tenemos en la actualidad. “Desde las primeras vacunas, constituidas por el virus muerto (inactivado es el término que empleamos), prácticamente la única novedad es que ahora existen vacunas de virus vivo atenuado, en las que el virus está vivo pero ha sido tratado para perder la virulencia. No obstante, este tipo de vacuna viva no sería recomendable para enfermos inmunodeprimidos”, explica.

África González, directora del Centro de Investigaciones Biomédicas y presidenta de la Sociedad Española de Inmunología, afirma que la evolución de la vacuna desde su creación ha estado marcada por el intento de disminuir los efectos secundarios de la gripe, así como por mejorar la eficacia de esta medida de salud pública. “Se ha logrado más eficacia, más seguridad. La

En la actualidad se está tratando de controlar las cepas que circulan por el mundo, para ver si hay que cambiar o no la vacuna cada año

Cuando cambia mucho el virus de la gripe, es cuando se suelen dar las pandemias, que tienen un impacto a nivel mundial

seguridad es uno de los aspectos más importantes y donde las agencias reguladoras controlan de forma muy eficiente", asegura.

El presente de la vacuna contra la gripe

César Nombela, dice que, en la actualidad, la problemática que se da sigue siendo la misma que se producía cuando se empezó a desarrollar la vacuna contra el virus: "La variabilidad del virus gripe hace que la estrategia más común sea tratar de anticipar qué cepa será la que afecte cada año en la estación de otoño-invierno, para cultivarla industrialmente y preparar la vacuna. A pesar de todo, la vacuna administrada no suele proteger a más del 60% de vacunados y, en ocasiones, no pasa del 10%. Incluso la protección que se adquiere al padecer la infección, desde la infancia, responde a pautas no muy explicadas. Con ello, sigue siendo un objetivo definir y preparar



antígenos del virus gripe que puedan proteger frente a todo tipo de cepas. La ingeniería genética debe hacer posible su logro".

África González explica que "las vacunas de la gripe incluyen componentes del virus, mostrando al sistema inmunitario sobre todo la parte externa del virus, donde existen unas proteínas, denominadas Neuraminidasa y Hemaglutinina. Lo que se pretende es producir células de memoria (linfocitos T y B) y también la producción de anticuerpos, que sean ca-

paces de neutralizar el virus cuando este entre".

Sin embargo, comenta, "estas proteínas (con las siglas H y N) pueden mutar (cambiar) de un año para otro, y obliga a tener que cambiar la vacuna prácticamente cada todos los años". "Cuando cambia mucho el virus, habitualmente por recombinar con virus que afectan a otras especies (virus porcino, aviar), el nuevo virus es muy diferente, y es cuando se suelen producir pandemias (afecta a mucha gente a escala mundial). Se

han producido grandes pandemias a lo largo de la historia, con mucha mortalidad, sobre todo en la de 1918. La cepa que suele producir las pandemias son del tipo A, siendo las estacionales más frecuentes las de tipo B y las C son las más leves", indica. En este sentido, afirma que "la pandemia más reciente, la llamada gripe A, afectó a casi todos los países, aunque fue mucho más leve de lo que se pensaba en un principio".

Es por esto que, según dice González, una de las

líneas de actuación más importantes que se llevan en la actualidad es el control de las cepas que circulan por el mundo. "Para ello se controlan los virus que están circulando en el hemisferio sur (cuando allí es invierno), para desarrollar la vacuna que se va a necesitar en el hemisferio norte, y viceversa. Se lleva un control muy exhaustivo de las cepas que van infectando, para ver si hay que cambiar o no la vacuna cada año", señala.

Una de las cuestiones que surgen al abordar esta temática es por qué no es posible crear una vacuna efectiva a todas las cepas. En esta línea, es interesante destacar que recientemente, científicos del Instituto Jenner de la Universidad de Oxford, en Reino Unido, empezaron a probar una vacuna experimental contra la gripe que tiene precisamente ese objetivo.

En relación a esto, África González aclara que "si consiguen que el sistema inmunitario genere memoria y respuestas que protejan, sería eficaz frente a todas las cepas del virus de la gripe". Sin embargo, asegura, "los investigadores han empleado una parte del virus que no cambia, no está en la superficie del virus, y por tanto todas las cepas del virus la tienen igual".

Con respecto a si en el futuro pudieran reemplazar a las vacunas estacionales, Inmaculada Casas y Francisco Pozo explican que esta "es una cuestión que



Sigue en la página 66

Viene de la página 65

Ya hay alternativas a la inyección. Así, en Estados Unidos ya se ha probado con éxito una vacuna de la gripe por vía intranasal

Se está trabajando para que la vacuna no cambie año a año, es decir, que se pueda emplear en varias cepas del virus influenza

necesita muchos estudios adicionales en diferentes tipos de población dividida, por ejemplo, por grupos de edad, o en pacientes con riesgo de complicaciones, para poder confirmar con seguridad su sustitución. Existe, en la actualidad, una carrera por conseguir una aproximación a la vacuna universal que presente muchas más ventajas que inconvenientes y que permita una única vacunación frente a la gripe estacional e incluso la posible nueva gripe o gripe pandémica”.

González cree posible que se llegue a generar una vacuna para varias cepas, “pero va a ser difícil que pueda ser una vacuna universal, teniendo en cuenta la gran variabilidad del virus. Por otra parte, esta vacuna no va a inducir respuestas de anticuerpos, solo de linfocitos T frente a partes internas del virus, por lo que la protección que inducirá esta vacuna será diferente a las habituales y habrá que ver si ejercen una protección completa frente al virus”.

González confirma que también se está trabajando en el desarrollo de nuevos adyuvantes, que son sustancias que ayudan a la vacuna, para que activen mejor el sistema inmunitario.

Otra de las líneas de trabajo pasa por “mejorar la estabilidad de las vacunas, de forma que puedan transportarse con todas las garantías”, explica. También se está tratando de reducir “el tiempo en hacer y legalizar una nueva vacuna. Suelen tardarse unos seis meses en hacer una vacuna convencional, y se está intentando acortar los tiempos, tanto desde el punto de vista de la propia vacuna (las vacunas de ADN se pueden realizar en mucho menos tiempo), y también desde el punto de vista de las agencias reguladoras para la aprobación de la nueva vacuna”.



En Australia se ha desarrollado un prototipo de nanoparche con agujas más pequeñas y que no se conservan en frío

Por su parte, Inmaculada Casas y Francisco Pozo, señalan que una de las mejoras que se está viendo con respecto a esta vacuna afecta a uno de los principales grupos de riesgo, que son las personas mayores de 65 años. Concretamente, dicen, “se han variado las dosis de proteína o antígeno para aumentar la respuesta de anticuerpos y se ha incluido un coadyuvante (ingrediente que ayuda a crear una respuesta inmunitaria más fuerte)”.

Asimismo, indican que “otra modificación dirigida a controlar el suministro de vacunas en periodo de vacunación ha sido el desarrollo de la forma farmacéutica por inyección intradérmica, que requiere una menor cantidad de antígenos para

ofrecer una respuesta inmunitaria equivalente”. Además comentan que “recientemente, se han introducido las vacunas antigripales que no necesitan crecer el virus en huevos embrionados de gallina lo que agiliza enormemente el proceso de fabricación y no necesita este tipo de material biológico y su producción a escala industrial”.

“La inclusión de vacunas tetravalentes (de cuatro componentes) aumenta la protección contra los dos grupos de virus de la gripe B y por ello aumenta la protección frente a los dos virus que pueden circular. Finalmente, mediante ingeniería genética se producen virus reorganizados que son capaces de producir una gran cantidad del antígeno de la gripe que circula cada año de una manera muy rápida y eficaz”, aseguran.

Una mirada al futuro

África González considera que en un futuro próximo se conseguirán: vacunas combinadas para varios virus, que no requieran de varias inyecciones; vacunas que no empleen inyección; vacunas más estables, que puedan enviarse más fácilmente de unos países a otros y más fáciles de producir; y vacunas de ADN/péptidos que no requieran del uso del virus, que permiten hacerlas de forma más rápida y fácil. De hecho, dice: “Las vacunas que no requieren inyección ya son una realidad. De hecho en Estados Unidos ya se ha probado con

éxito una vacuna de la gripe por vía intranasal”.

“Otro paso será no tener que emplear el virus completo y tener una vacuna que proteja totalmente, y sin efectos secundarios”, afirma.

En cambio, Inmaculada Casas y Francisco Pozo apuntan a que, aunque en la actualidad ya existen diferentes alternativas tecnológicas para modificar la forma farmacéutica más común que es la inyección intradérmica, “los equipos de I+D+I trabajan en distintas maneras de aplicar vacunas sin dolor”. “Una inyección con microaguja indolora ya ha sido aprobada para uso en Estados Unidos, mientras que en Australia se desarrolló un prototipo de nanoparche con agujas aún más pequeñas que las de esta vacuna para la gripe. Además no necesitan mantenerse en frío para su conservación, lo que las dota de una enorme ventaja”, dicen. En este sentido, señalan: “Podríamos concluir que las expectativas de futuro contemplan la vacunación sin dolor. Es un tema de trabajo de muchos equipos de investigación para muchas de las vacunas disponibles en la actualidad”.

En esta línea, África González destaca el uso de la nanotecnología, pues “está abriendo posibilidades (nuevas rutas de administración, nuevos y más potentes adyuvantes, más estabilidad de la vacuna, liberación controlada...). Nosotros estamos trabajando en nanopartículas

biodegradables que puedan proteger los componentes del patógeno y que permitan una correcta activación del sistema inmunitario. Hemos probado eficazmente vacuna de hepatitis B por vía intranasal y también intramuscular, por lo que es posible que en el futuro muchas vacunas puedan emplear rutas diferentes a la inyección que se usa actualmente”.

Por último, y en referencia a si en el futuro será posible que la dosis de vacuna no tenga que ser repuesta cada año, sino que tenga una durabilidad mayor, González concluye que “el empleo en la vacuna de elementos comunes a muchas cepas de virus que no cambien año a año, puede hacer que la vacuna pueda emplearse para varios años, y no solo como ahora que se cambian anualmente. De todas formas, considero que habrá que revacunar a los pacientes, aunque sea cada cierto tiempo (cinco-diez años), ya que el sistema inmunitario de los pacientes mayores está ya algo afectado (se conoce como inmunosenescencia), por lo que no responden a las vacunas igual que los niños”.

No ha pasado ni un siglo desde su creación y los avances en lo que a la vacuna contra el virus de la gripe se refiere han sido mayúsculos, sobre todo teniendo en cuenta que salva miles de vidas cada año. Los expertos consultados han demostrado que los avances en la materia nunca cesan, dejando el futuro abierto a todo tipo de posibilidades.