

6

JORNADA de
ACTUALIZACIÓN
en VACUNAS
para ATENCIÓN
PRIMARIA

Barcelona, 29 octubre 2007



camfic

societat catalana de
medicina familiar i
comunitària



PAPPS

GERMIAP

Grup d'Estudi i Recomanacions
de Malalties Infeccioses en

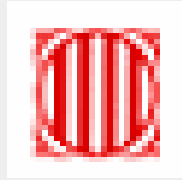
Atenció
Primària

VACUNES

VI jornada d'Actualitzacions en Vacunes per l'Atenció Primària

Grip Aviària: No news, good news?





Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

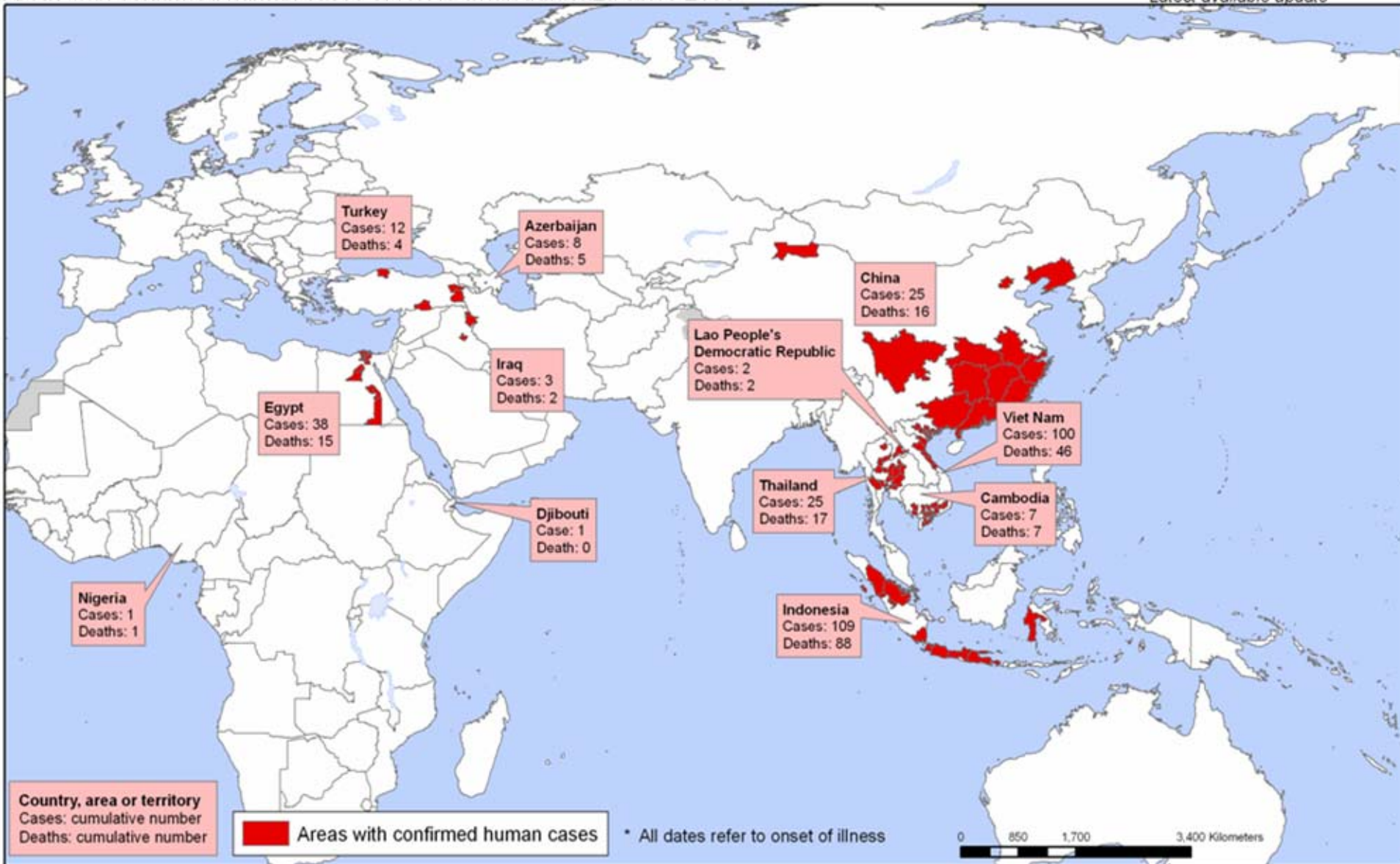
INFORMACIÓ ACTUALITZADA REFERENT A LA GRIP AVIÀRIA CAUSADA PEL VIRUS H5N1 EN HUMANS

(26 d'octubre de 2007)

Amb data 25 d'octubre, el ministre de Salut d'Indonèsia ha comunicat un cas més d'infecció pel virus de la grip aviària H5N1. Es tracta d'una nena de 5 anys, del districte de Tangerang, a la província de Banten, que va desenvolupar simptomatologia el 14 d'octubre, va ser hospitalitzada el dia 20 i va morir el dia 22. Es va trobar aviram mort en el veïnatge durant les dues setmanes prèvies a l'inici de la malaltia.

Areas with confirmed human cases of H5N1 avian influenza since 2003 *

Status as of 17 October 2007
Latest available update



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 lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data Source: WHO / Map Production: Public Health Mapping and GIS Communicable Diseases (CDS) World Health Organization

© WHO 2007. All rights reserved

Grip Aviària: No news, good news?

- La posibilidad de una pandemia por un nuevo virus de la gripe es real.
- Disminuir el impacto de una posible pandemia gripal es un objetivo alcanzable si nos preparamos adecuadamente.
- Es importante que aprovechemos la preocupación generada para replantearnos la bondad de lo que estamos haciendo en la actualidad.



Oportunidad



- **Impulsar** la investigación:
 - Métodos de diagnóstico rápido.
 - Antivirales.
 - Tecnología para la producción de vacunas y nuevas vacunas.
- **Mejorar** los sistemas de vigilancia
- **Mejorar** nuestro conocimiento sobre:
 - Patogenia de la infección por cepas pandémicas.
 - Su ecología.
 - Las estrategias para su control.
 - Desarrollo de modelos y escenarios matemáticos.
- **Mejorar** los resultados en los periodos interpandémicos

Pandemia

- Causada por un nuevo subtipo del virus de la gripe A.
- La hemaglutinina es distinta a la de los virus de la gripe que han circulado en los años inmediatos al brote.
- No se ha originado por una mutación de los virus circulantes en humanos hasta ese momento.
- *La población carece de inmunidad*

Representación esquemática de una partícula del virus de la gripe

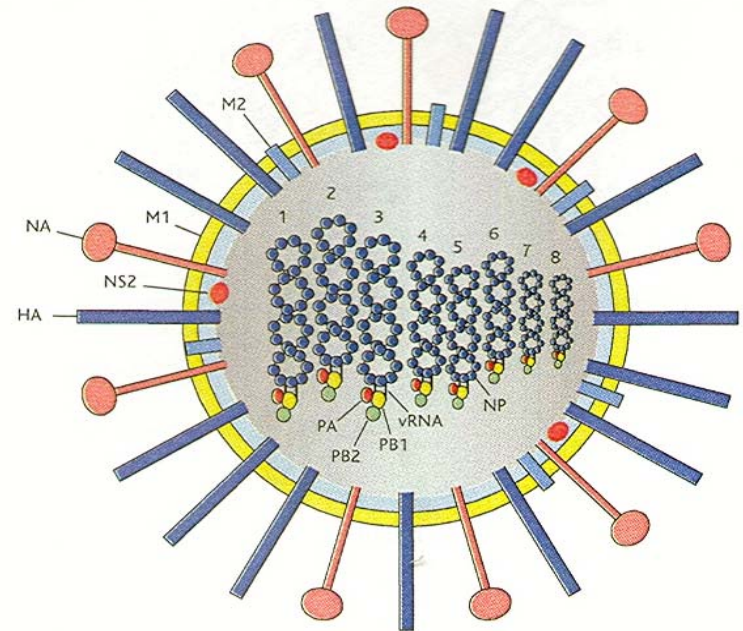
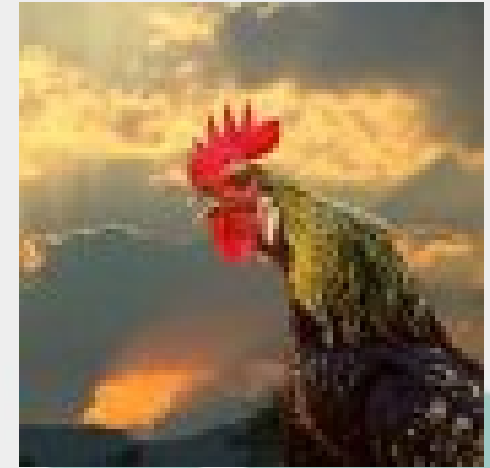


Figura 1. Se representa la membrana viral (amarillo) con las glicoproteínas mayoritarias (hemaglutinina –HA- y neuraminidasa –NA-) y la proteína M2. La capa de proteína M1 se representa en azul claro, con las proteína NS2 (NEP) asociada. En el interior se representan 8 ribonucleoproteínas con la nucleoproteína (NP) y las subunidades de la polimerasa (PB1, PB2 y PA).

Pandemia

- Rapidísima transmisión, con la consecuente extensión global
- Ocurre fuera de la época habitual, incluyendo el verano
- Alto número de afectados de todas las edades
- Según el virus causante, alta mortalidad en jóvenes sanos
- La inmunidad previa frente a la neuraminidasa puede conferir cierto grado de protección





Emergency hospital during the 1918 influenza epidemic at Camp Funston, Kansas.

Photo: [National Museum of Health and Medicine, Armed Forces Institute of Pathology](#)

Número básico de reproducción (R_0)

- Número de personas con capacidad de infectar a otras por cada caso, en una población susceptible.
- Algunos determinantes del número básico de reproducción :
 - Número de contactos por unidad de tiempo.
 - Duración del período de contagiosidad.
 - Probabilidad de transmisión por contacto.
- Cuanto mayor es R_0 más difícil es el control de la enfermedad.
- Si se consigue que $R_0 < 1$, se interrumpe la cadena de transmisión de la enfermedad.

¿Cómo podemos disminuir R_0 ?

1. Reduciendo las tasas de contactos:

- Medidas de aislamiento
- Cuarentena
- Cierre de escuelas, empresas,...
- Restricción de los desplazamientos
- Protección individual mascarillas, guantes,...



Australian Red Cross Voluntary Aid Detachment members wearing protective face masks, working as flu doctors in Sydney, 1918.

Photo Australian War Memorial

¿Cómo podemos disminuir R_0 ?

2. Reduciendo la capacidad infectiva de los casos

- Tratamiento
- Aislamiento



3. Reduciendo la susceptibilidad de la población:

- Antivirales en los expuestos (*targeted antiviral prophylaxis*)
- Vacunación.



El papel de los Antivirales

Mientras se fabrica una vacuna pueden, durante un tiempo limitado retrasar la extensión de la enfermedad

- En los casos
 - acortando la duración de los síntomas
 - tratamiento para prevenir complicaciones
- Reduciendo la susceptibilidad de la población
 - Profilaxis post-exposición
 - Para reducir la probabilidad de infección en contactos
 - Para reducir la probabilidad de transmisión en los ya infectados

El papel de los Antivirales

Profilaxis Antiviral Dirigida

Targeted Antiviral Prophylaxis (TAP)

2004. Emory University's Rollins School of Public Health
Departamento de bioestadística

- Desarrolló un modelo de simulación dinámico que podría contener la pandemia en sus inicios
- Su eficacia se basa en
 - la identificación sistemática y precoz de los casos índices
 - QPX de los contactos idealmente en las primeras 24h del contacto

El papel de los Antivirales

Profilaxis Antiviral Dirigida

Targeted Antiviral Prophylaxis (TAP)

El modelo EMORY simula cuales serían los efectos sobre una población usando diferentes estrategias de TAP

Incluyendo los efectos indirectos sobre la gente que no recibiera intervención directa

TAP durante 8 semanas administrada en las primeras 24h, solo enfermaría el 2% de la población y la mortalidad sería solo del 0,04 por 1.000

- Am J Epidemiol. 2004 Apr 1;159 (7):623-33 15033640
Containing pandemic influenza with antiviral agents.

El papel de los Antivirales

Profilaxis Antiviral Dirigida

Targeted Antiviral Prophylaxis (TAP)

Requiere:

- Diagnóstico precoz de los enfermos
- Identificación de los contactos
- Disponibilidad de las dosis necesarias de fármaco
- Canales de distribución eficientes

El papel de los Antivirales

Profilaxis Antiviral Dirigida

Targeted Antiviral Prophylaxis (TAP)

Aunque sugerida por muchos expertos en gripe, esta estrategia no se ha ensayado nunca

No hay ningún precedente de medidas tendentes a modificar el curso natural de una pandemia en su origen

OMS 2005



El papel de los Antivirales

En Pandemia

TAP ya no tiene ningún sentido.

Es prioritario tener unos criterios de administración tanto a los enfermos como a los contactos.

Podrán ser modificados

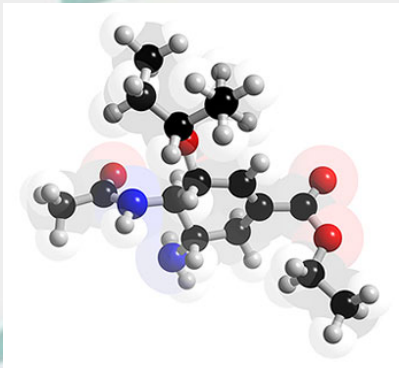
- de las características del virus causante
- sensibilidad al antiviral, aparición de resistencias...
- Distribución geográfica, tasas de morbi-mortalidad, grupos de población y edad de los afectados
- Efectividad de las estrategias implantadas

El papel de los Antivirales

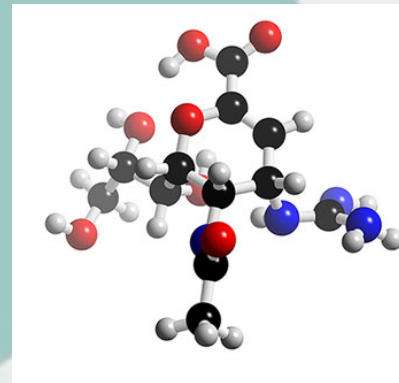
Persisten numerosos interrogantes

- la limitada eficacia actual sobre el H5N1
- la aparición de resistencias
- la poca experiencia en profilaxis
- aún actualmente, su limitada producción y distribución

Oseltamivir



Zanamivir



Antivirales



- Oseltamivir
- antivírico de primera elección
- administración oral

WHO. Clinical management of human infection with avian influenza A (H5N1) virus. Updated advice 15 August 2007

www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/clinicalmanage07/en/index.html

resistencia de los inhibidores de M2 (amantadina y rimantadina)



- zanamivir
vía inhalatoria

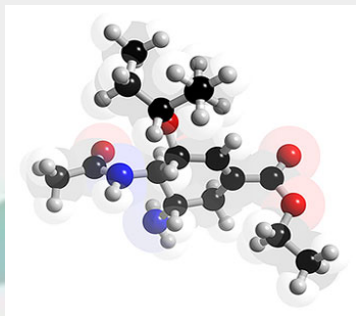


El papel de los Antivirales

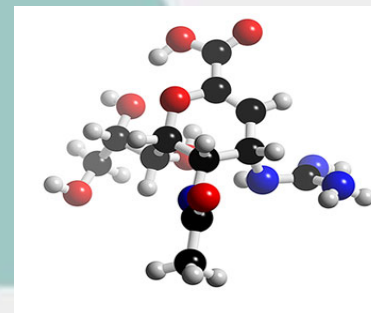
Los inhibidores de la neuraminidasa actúan bloqueando la replicación del virus

- inhibiendo la liberación de los viriones de la célula infectada
 - por lo que previene la infección de nuevas células
 - interrumpe la difusión de la infección en el tracto respiratorio

Oseltamivir



Zanamivir



UTILIZACIÓN DE ANTIVIRALES EN FUNCIÓN DE LAS FASES DE LA EVOLUCIÓN DE LA PANDEMIA



FASES DE ALERTA PANDÉMICA (FASES 3, 4 Y 5)

El objetivo fundamental en estas fases es evitar la **difusión** de la infección.

- Se administrará **tratamiento curativo precoz** a todos los casos confirmados
- Se administrará **profilaxis post-exposición** a todos los contactos cercanos.

JUSTIFICACIÓN DEL USO DE ANTIVIRALES EN LOS GRUPOS PRIORITARIOS



- 1.a Tratamiento curativo precoz** de los enfermos incluidos en grupos de mayor riesgo de presentar complicaciones, antes de las 48 horas del inicio de síntomas, *para reducir morbilidad y mortalidad.*
- 1.b Tratamiento curativo precoz** de los enfermos que debuten con formas graves (hospitalizados antes de las 48 horas del inicio de síntomas), *para reducir morbilidad y mortalidad.*
- 1.c Tratamiento** de los casos en **trabajadores de la salud, de emergencia y servicios esenciales** que sean identificados antes de las 48 del inicio de síntomas, *para garantizar la respuesta a la pandemia.*

JUSTIFICACIÓN DEL USO DE ANTIVIRALES EN LOS GRUPOS PRIORITARIOS



- 2.- ***Profilaxis post-exposición*** de los trabajadores de la salud y servicios esenciales para la población, necesarios para mantener la respuesta a la pandemia.
3. ***Profilaxis post-exposición*** de las personas que tienen un alto riesgo de presentar complicaciones.
4. ***Tratamiento curativo*** de los enfermos de gripe antes de las 48 horas del inicio de síntomas, para reducir morbilidad y mortalidad.
5. ***Profilaxis post-exposición*** para el control de brotes en instituciones cerradas de personas vulnerables, especialmente personas con alto riesgo de presentar complicaciones, para reducir la morbilidad, mortalidad y la demanda de atención médica.

El papel de los Antivirales

- Actualmente no disponemos de datos de ensayos clínicos controlados sobre el tratamiento con oseltamivir u otros antivirales en pacientes infectados por el virus H5N1.
- Las evidencias clínicas sugieren que la administración temprana de oseltamivir se asocia con una reducción de la mortalidad.
- La enfermedad por el virus A(H5N1) se asocia con niveles mayores y más duraderos de viremia que en los de la gripe estacional por lo que parece razonable recomendar dosis más altas y una mayor duración del tratamiento

El papel de los Antivirales

Conclusiones

- Existen antivirales fáciles de usar, con pocos efectos secundarios o reacciones adversas y poca facilidad en adquirir resistencia
- Bien usados según el Plan de Preparación de la Pandemia (PPP) podrían ser útiles en contenerla en sus inicios
- Desde la AP deberíamos
 - colaborar en su mejor conocimiento y uso
 - Implicarnos en la racionalidad de su distribución
 - Conocer el PPP y solventar los problemas

Papel de las Vacunas en una pandemia



Limitaciones: esperar a producirla cuando se identifique el virus circulante y productor

- Tecnología actual WHO 2 semanas- 4-6 meses
- Población sin inmunidad quiere decir que se precisarían dos dosis o altas dosis de antígeno
- Población “target” toda la humanidad: 6000 millones



Papel de las Vacunas en una pandemia



1. Disponibilidad
2. Estrategias de ***utilización*** adecuadas



Disponibilidad de las vacunas

Conocer el virus para iniciar la fabricación

¿Dónde?

Actualmente la vacuna trivalente estacional se produce en:

Australia, Canadá, Japón, Estados Unidos, Francia, Alemania, Holanda, Reino Unido, Italia, Rumania y Rusia



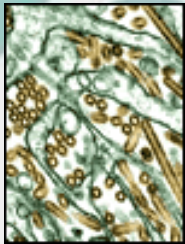
Otros países están considerando desarrollar su capacidad local de producción (Noruega, Suecia, Dinamarca, Suiza, España ...).

Capacidad Actual de Producción de Vacunas Antigripales

- 350⁶ dosis (trivalente con 15 µg de HA)
- Optimizar la producción actual
 - 500⁶ dosis
- Plan de Expansión de la capacidad de producción en los próximos 2–3 años
 - 780⁶ dosis
- Asumir la producción de vacuna pandémica
 - 2.340⁶ monovalente con 15 µg de HA

Global Vaccine Action Plan for Pandemic Influenza Vaccines

Identifica y prioriza soluciones prácticas para mitigar el intervalo entre la identificación del virus pandémico y la disponibilidad de las vacunas con estrategias a corto, medio y largo plazo



WHO Global Vaccine Action Plan para incrementar la capacidad de producción de vacunas antigripales

- Desde 2004, los virus prototípicos para la producción de la vacuna frente a H5N1 están siendo preparados en laboratorios de la OMS
- Estos virus prototípicos serán suministrados por la OMS a los fabricantes para la producción de la vacuna.
- No se usarán hasta que realmente la mutante H5N1 pase de persona a persona.
- Los laboratorios no producirán esta vacuna a gran escala hasta ese momento



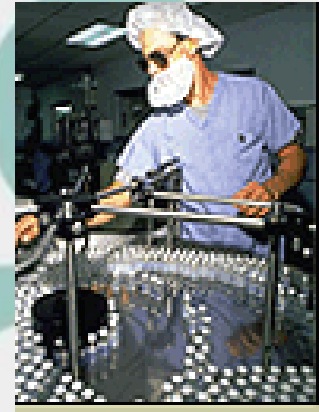
Vacunas pre- pandémicas

- Con la tecnología actual es posible fabricar y almacenar vacunas frente a virus “similares” antes de la aparición del virus pandémico.
- Estas vacunas pueden preparar al sistema inmunitario
 - Para producir una respuesta más rápida
 - Más específica
 - Menos dañina para el organismo frente a la infección por un virus pandémico similar al incluido en la vacuna.
- Las limitaciones son de tipo económico y político (no técnico)



Investigación y desarrollo de Vacunas pre-pandémicas

- Aumentar la capacidad de producción
- Aumentar el número de laboratorios
- Estudio de adyuvantes
- Nuevas formulaciones (acelular)
- Nuevas vías (intradérmica)
- Mas inmunogénicas (una sola dosis)
- Inmunidad más duradera



Investigación y desarrollo de Vacunas pre-pandémicas

¿Cuál será su efectividad?

- Modelos animales y bio-matemáticos demuestran la efectividad de una vacuna, aun con una “modesta” eficacia

SI

se administra en el momento adecuado y con las coberturas adecuadas





Investigación y desarrollo de Vacunas pre- pandémicas

¿Cuándo?

- En epizootias, vacunar a las personas en contacto con las aves (granjeros, veterinarios,...)
- Nunca antes de que se inicie la pandemia pero podemos prepararnos, estudiar y tener ya garantizados unos circuitos para administrarla a grandes grupos de población en el menor tiempo posible

Estrategias de utilización de las vacunas



- ¿Qué grupos de población deben ser vacunados primero?
- ¿Con qué criterios?
 - ¡El que llega primero!
 - ¡Sorteo!

Estrategias de utilización de las vacunas

- Salvar el mayor número de vidas.
- Asegurar años de vida.
- Capitalizar con la esperanza de vida la inversión realizada
- Mantener el orden público.
- Criterios epidemiológicos



¿Qué grupos de población deben ser vacunados primero?

¿Con qué criterios?



Criterios epidemiológicos

Según fase pandemia:

Fase 3.

Limitada a aves y casos humanos esporádicos

- Vacunar con H5N1 a las personas en contacto con las aves (granjeros, veterinarios)



¿Qué grupos de población deben ser vacunados primero?



- Según fase pandemia:
F 4/ 5. Inicio transmisión interhumana
- probabilidad de exposición
 - Sanitarios
 - personal de laboratorio
 - Agentes sociales
- Población vulnerable
Grupos de indicación
vacuna estacional



niños

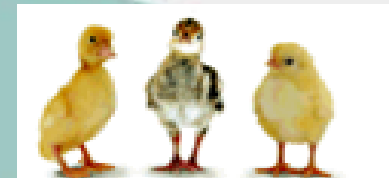
¿Qué sabemos?



- Vacunar a $2n$ sujetos con una sola dosis con objeto de ***disminuir la transmisión*** puede ser más efectivo para reducir el impacto de la pandemia que vacunar a n sujetos con dos dosis para ***conseguir protección***
- Esta estrategia será aún más efectiva si la vacunación se dirige preferentemente a la población escolar (3 a 18 a)
- Las medidas de “distanciamiento social” combinadas con el resto de medidas serán útiles “*para ganar tiempo para la vacunación*” aun en presencia de virus con un alto poder de transmisibilidad ($R_0 \geq 1,9$)
- La combinación de todas estas medidas puede reducir las tasas de afectación a las habituales

¿Qué podemos hacer desde la AP?

- Vacunar contra las cepas circulantes de gripe humana para evitar el riesgo de co-infección y recombinación genética entre las dos cepas de virus A de la gripe a los posibles contactos con aves infectadas
- Optimizar la distribución, almacenamiento y administración de la vacuna estacional
- Recomendar la vacunación de las personas con alto riesgo de exposición a aves infectadas
- Familiarizarse con el plan estratégico de preparación para la pandemia de nuestra zona



6

JORNADA de
ACTUALIZACIÓN
en VACUNAS
para ATENCIÓN
PRIMARIA

Barcelona, 29 octubre 2007



camfic

societat catalana de
medicina familiar i
comunitària



PAPPS

GERMIAP

Grup d'Estudi i Recomanacions
de Malalties Infeccioses en

Atenció
Primària

VACUNES