

Efectividad de la vacuna antigripal 2017-18 en España

Estimaciones preliminares, semana 44/2017-semana 03/2018

(30 de octubre- 21 de enero 2018)

En la elaboración de este informe han participado Amparo Larrauri, Alin Gherasim, Concha Delgado, Jesús Oliva (Centro Nacional de Epidemiología), Francisco Pozo, Inmaculada Casas (Centro Nacional de Microbiología), en representación del Sistema de Vigilancia de Gripe en España.

Los participantes del estudio cyCEVA, componente español del estudio I-MOVE son:

Luis García Comas, Dirección General de Salud Pública, Comunidad de Madrid; Juan Carlos Galán (Laboratorio Hospital Ramón y Cajal), M^a Dolores Folgueira (Laboratorio Hospital Doce de Octubre); Fernando Gonzalez Carril, Rosa Sancho, Departamento de Salud, Gobierno del País Vasco; Gustavo Cilla (Laboratorio Hospital Donostia), CIBERER; Jesus Castilla, Manuel García Cenoz, Instituto de Salud Pública de Navarra, CIBERESP; Mirian Fernández-Alonso (Laboratorio de la Clínica Universitaria de Navarra); Carmen Ezpeleta (Laboratorio del Complejo Hospitalario de Navarra); Carmen Quiñones, Eva Martínez, Dirección General de Salud Pública y Consumo de La Rioja; Miriam Blasco (Laboratorio Hospital San Pedro de Logroño); Jaume Giménez, Juana María Vanrell, Servicio de Epidemiología, DGSP de Baleares; Jordi Reina (Laboratorio del Hospital Son Espases, Mallorca); Daniel Castrillejo, Servicio de Epidemiología, DGSC de Melilla; Amparo Larrauri, Alin Gherasim, Centro Nacional de Epidemiología, CIBERESP; Francisco Pozo, Inmaculada Casas, Centro Nacional de Microbiología, Laboratorio de Referencia Nacional de Gripe, ISCIII

Los participantes en el componente español del estudio I-MOVE+ son:

Madalen Oribe Amores (Subdirección de Salud Pública de Gipuzkoa, País Vasco), Amaia Aizpurua, Gustavo Cilla (Hospital Universitario Donostia – San Sebastian); Miriam Garcia (Servicio de Vigilancia Epidemiológica y Vacunas, Dirección de Salud Pública Aragon), Miriam Latorre, Ana María Milagro Beamonte (Hospital Universitario Miguel Servet – Zaragoza).

Introducción

La vacunación anual con la vacuna antigripal se considera la medida preventiva más eficaz contra la gripe estacional en los grupos de riesgo. Como cualquier intervención de salud pública, la efectividad de la vacuna (EV) antigripal y su impacto en la población deben ser evaluados. En el caso de la vacuna antigripal esta evaluación debe ser anual ya que la vacuna contra la gripe se reformula cada año para adaptarse a los cambios antigénicos frecuentes en los virus gripales circulantes. La evaluación anual de la EV antigripal es fundamental para orientar las recomendaciones anuales de vacunación, reforzar las intervenciones de salud pública si se detecta menor efectividad en ciertos grupos poblacionales y obtener una mejor estimación del impacto de la vacuna.

Desde el año 2008, España participa en la plataforma europea I-MOVE (Influenza-Monitoring Vaccine Effectiveness in Europe) cuyo objetivo es evaluar la EV antigripal frente a la gripe leve confirmada en el marco de redes centinela de vigilancia de gripe en la EU. El componente español de I-MOVE es el estudio cycEVA (casos y controles para la evaluación de la EV antigripal). En la temporada 2017-18, la décima edición del estudio cycEVA se desarrolla en el marco de seis redes centinela de vigilancia de gripe (Baleares, Madrid, Navarra, País Vasco, La Rioja y Melilla) integradas en el Sistema centinela de Vigilancia de Gripe en España (ScVGE). Las estimaciones de EV antigripal cycEVA se incluyen en el estudio europeo I-MOVE para estimar la EV en personas menores de 65 años y en el estudio I-MOVE+ para la estimación de la EV en el grupo poblacional de mayores de 64 años.

En las últimas temporadas se ha ido optimizando el ScVGE a partir de la experiencia adquirida con el estudio cycEVA. Las estimaciones de EV antigripal obtenidas con el ScVGE se han validado con los resultados obtenidos en cycEVA. El principal valor añadido de las estimaciones de EV antigripal en el marco del ScVGE es su mayor tamaño de muestra, permitiendo una mayor precisión en las estimaciones de EV.

En la temporada 2017-18 se desarrolla también la tercera edición del proyecto I-MOVE+ dentro del programa Europeo Horizon 2020, para la evaluación de la EV antigripal frente a la hospitalización con infección confirmada de gripe en personas mayores de 64 años. En el Centro Nacional de Epidemiología se coordina un componente español de I-MOVE* en el que participan dos CCAA, Aragón y País Vasco, con dos hospitales autonómicos de referencia en la vigilancia de gripe: H.U. Miguel Servet de Zaragoza y H.U. Donostia de San Sebastián.

Desde 2013 nuestros resultados de EV antigripal participan en el consorcio GIVE (The Global Influenza Vaccine Effectiveness Collaboration), resultado de colaboración internacional para compartir las estimaciones de EV antigripal entre países de los hemisferios norte y sur. Su objetivo es apoyar a la OMS en los dos procesos anuales de selección de cepas de virus gripales que se incluirán en la vacuna antigripal de la siguiente temporada de gripe¹. Los informes resultantes son confidenciales

El objetivo de este documento es ofrecer las estimaciones preliminares de EV antigripal en España frente a la infección confirmada de gripe leve, en pacientes de cualquier edad atendidos en las consultas centinela, y frente a infección grave de gripe en pacientes hospitalizados mayores de 64 años.

¹ Informes bianuales confidenciales.

Métodos

Se utiliza la información procedente del ScVGE para la estimación de la EV antigripal frente a gripe leve confirmada y la información procedente del estudio I-MOVE+ en España para la estimación de la EV antigripal frente a gripe grave en pacientes hospitalizados mayores de 64 años.

En ambos casos se utiliza un diseño de estudio de casos y controles negativos, descrito previamente², en el que los casos son síndromes gripales confirmados por laboratorio y los controles aquellos que han resultado negativos a gripe. Se incluyó en el análisis los pacientes notificados entre las semanas 44/2017 y 03/2018. El análisis se ha restringido a aquellos pacientes con un intervalo de 7 días o menos entre la fecha de inicio de síntomas y la toma de muestra. Se han considerado vacunados los pacientes que han recibido la vacuna antigripal al menos 15 días antes del inicio de síntomas, eliminándose del análisis los que están por debajo de este intervalo. La EV antigripal se ha estimado por tipo/subtipo de virus de la gripe circulante, por grupos de edad, y para toda la población y grupos recomendados de vacunación. Se calcula como (1-OR), estimándose las OR (“*odds ratio*”), puntuales y de intervalo, con un modelo de regresión logística. Para las estimaciones de OR ajustadas se han incluido en los modelos de regresión las variables de confusión habituales en los estudios de evaluación de la efectividad vacunal.

Resultados

Actividad gripal en la temporada 2017-18

En la semana 50/2017 se realizó una evaluación de riesgo de la actividad gripal en la temporada 2017-18, en la que se describía el inicio temprano de la epidemia y un nivel global bajo de actividad gripal, asociada de forma predominante a la circulación de virus de la gripe B. La intensidad de circulación de este virus era mayor en niños en edad escolar de 5-14 años, tal como se ha observado en temporadas con circulación mayoritaria de virus B³.

En la semana 03/2018, semana final del análisis de EV antigripal, podría haberse alcanzado el pico de la onda epidémica de la temporada 2017-18, con un nivel medio de intensidad gripal. Por grupos de edad, las mayores tasas de incidencia se han observado en los menores de 15 años, con una fase de ascenso considerable en mayores de 64 años. La actividad gripal ha estado asociada a la circulación de virus de la gripe B, mayoritaria desde el comienzo de la temporada, si bien su porcentaje ha decrecido paulatinamente desde un 86% hasta menos del 60% en la semana 03/2018. De entre los virus A subtipados el 58% son A(H3N2)⁴.

El Centro Nacional de Microbiología, ha caracterizado 74 virus de la gripe A(H3N2), 48 del grupo genético 3C.2a1 (A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016), componente H3 de la vacuna del

² Gherasim A et al. Waning protection of influenza vaccine against mild laboratory confirmed influenza A(H3N2) and B in Spain, season 2014-15. *Vaccine*. 2016 Apr 29;34(20):2371-7. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.03.035. Epub 2016 Mar 25.

³ Evaluación de riesgo sobre la evolución de la actividad gripal en la temporada 2017-18 22 de diciembre de 2017 (semana 50/2017). Centro Nacional de Epidemiología y Centro Nacional de Microbiología. ISCIII. 22 de diciembre de 2017. Disponible en: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/pdf_2017/ISCIII_Evaluacion_riesgo_actividad_gripal_2017-18_22Dic2017.pdf

⁴ Instituto de Salud Carlos III. Informe semanal de Vigilancia de la Gripe en España. Sistema de Vigilancia de la Gripe en España. Semana 03/2018. Nº 529. 25 de enero de 2018. Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/fd-gripe/informes-semanales-vigilancia-gripe.shtml>

hemisferio Sur en la temporada 2018, y 26 del grupo genético 3C.2a (A/HongKong/4801/2014). Aún no se ha determinado la concordancia antigénica de estos grupos con la cepa vacunal de la temporada 2017-18. Se han caracterizado también 41 virus A(H1N1), del grupo genético 6B.1 (A(Michigan/45/2015), concordante antigénicamente con la cepa vacunal. En lo que respecta a virus B, se han caracterizado 210 virus, 30 de ellos del linaje Victoria y 180 virus del linaje Yamagata. Nueve de los virus Victoria pertenecen al grupo B/Brisbane/60/2008, concordantes antigénicamente con el virus vacunal, mientras que 21 presentaron una delección en los aminoácidos 162 y 163 de la hemaglutinina, principal característica de los virus del nuevo grupo representado por la cepa B/Norway/2409/2017. Según datos del Centro Colaborador de la OMS, este nuevo grupo de virus no muestran reactividad antigénica con el suero producido con la cepa vacunal Brisbane⁵. Los resultados antigénicos de este nuevo grupo de virus realizados en Centro Nacional de Microbiología demuestran discordancia con la cepa vacunal.

Efectividad de la vacuna antigripal frente a casos confirmados de gripe leve en la temporada 2017-18. Estimaciones preliminares

Los resultados preliminares de EV antigripal 2017-18 sugieren una protección moderada de la vacuna para toda la población frente a virus B, 52% (95%CI: 27; 68), con un valor similar en adultos de 15-61 años, 51% (95%CI: 13; 72), mayor para niños menores de 15 años, 83% (95%CI: 54; 94) y una estimación algo menor en grupos recomendados de vacunación, 38% (95%CI: -5; 63). La EV antigripal muestra un valor puntual menor en pacientes mayores de 64 años, 15 (95%CI: -114; 66) (Tabla 1).

Entre los casos de gripe B genéticamente caracterizados, 83% pertenecen al linaje Yamagata y 17% al linaje Victoria, éste último incluido en la vacuna trivalente 2017-18. Los resultados preliminares de este estudio con estimaciones moderadas de EV antigripal están en línea con las publicadas para Canadá⁶ y podría relacionarse con una posible protección cruzada entre los dos linajes circulantes de gripe B. Este fenómeno ha sido previamente descrito por varios autores⁷. Estos resultados deben ser confirmados al final de la temporada cuando se disponga de los resultados de las caracterizaciones antigénicas de los virus circulantes. Las estimaciones de EV antigripal frente a los 2 linajes específicos de los virus B posiblemente ayuden a la interpretación de los resultados obtenidos.

⁵ European Centre for Disease Prevention and Control. Influenza virus characterisation, summary Europe, December 2017. Stockholm: ECDC; 2018.

⁶ Skowronski D et al. Early season co-circulation of influenza A(H3N2) and B(Yamagata): interim estimates of 2017/18 vaccine effectiveness, Canada, January 2018. Euro Surveill. 2018;23(5):pii=18-00035. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.5.18-00035>

⁷ Tricco AC, Chit A, Soobiah C, et al. Comparing influenza vaccine efficacy against mismatched and matched strains: a systematic review and meta-analysis. BMC Med 2013; 11:153.
McLean HQ, Thompson MG, Sundaram ME, Kieke BA, Gaglani M, Murthy K, et al. Influenza Vaccine Effectiveness in the United States During 2012-13: Variable Protection by Age and Virus Type. J Infect Dis 2014 Nov 18.

Tabla1. Efectividad de la vacuna antigripal 2017-18 frente a casos de gripe leve confirmados, por tipo/subtipo de virus, grupos de edad y en grupos recomendados de vacunación. Semanas 44/2017 a 03/2018. Sistema centinela de Vigilancia de Gripe en España, España.

	Virus B	Virus A(H3N2)
Toda población		
Total Pacientes	1969	1180
Vacunados/total Casos (%)	72/1022 (7,1)	22/233 (9,4)
Vacunados/ total Controles (%vacunados)	75/947 (7,9)	75/947 (7,9)
EV Ajustada* (% (95%CI))	52 (27; 68)	7 (-74; 51)
0-14 años		
Total Pacientes	810	-
Vacunados/total Casos (%)	10/440 (2,3)	-
Vacunados/ total Controles (%vacunados)	13/370 (3,5)	-
EV Ajustada* (% (95%CI))	83 (54; 94)	-
15-64 años		
Total Pacientes	1014	-
Vacunados/total Casos (%)	31/503 (6,2)	-
Vacunados/ total Controles (%vacunados)	40/ 511 (7,8)	-
EV Ajustada* (% (95%CI))	51 (13; 72)	-
65+ años		
Total Pacientes	145	-
Vacunados/total Casos (%)	31/79 (39,2)	-
Vacunados/ total Controles (%vacunados)	22/66 (33,3)	-
EV Ajustada* (% (95%CI))	15 (-114; 66)	-
Elegibles		
Total Pacientes	387	-
Vacunados/total Casos (%)	53/207 (25,6)	-
Vacunados/ total Controles (%vacunados)	50/180 (27,8)	-
EV Ajustada** (% (95%CI))	38 (-5; 63)	-

*EV ajustada por edad (RCS), inicio de síntomas (RCS), sexo, enfermedad crónica, red centinela.

** EV ajustada por edad (RCS), inicio de síntomas (RCS), sexo, red centinela.

Dada la escasa circulación de virus de la gripe A(H3N2) hasta la semana 03/2018 sólo se pudo estimar la EV antigripal frente a virus A(H3N2) en toda la población, mostrando un valor de 7% (IC95%: -74; 51). De las cepas A(H3N2) caracterizadas e incluidas en este análisis el 60% pertenecen al clade 3c.a1 representado por A/Singapore/16-0019/2016 (H3N2) y el 40% a A/HongKong/4801/2014, componente de la vacuna 2017-18. Según los datos más recientes del Centro Colaborador de la OMS los anticuerpos generados frente al virus A(H3N2) vacunal reaccionan escasamente con el clade 3c.a1. Este hecho podría relacionarse con la baja EV antigripal estimada frente a A(H3N2). Sin embargo estos resultados son preliminares y deben ser interpretados con cautela. Otros aspectos que pueden ser incorporados en el análisis final de temporada como mayor tamaño de muestra, el efecto de la vacunación previa y una posible estimación de EV antigripal específica de clade, ayudarán a la interpretación de los resultados obtenidos.

Efectividad de la vacuna antigripal frente a casos graves confirmados de gripe en pacientes mayores de 64 años hospitalizados, en la temporada 2017-18. Estimaciones preliminares.

Los resultados de efectividad de la vacuna antigripal frente a casos graves confirmados de gripe en pacientes mayores de 64 años hospitalizados, en la temporada 2017-18 se muestran en la tabla 2. La EV ajustada en mayores de 64 años frente a virus de la gripe B es 22% (IC95%: 45; 58), con valores cercanos para los grupos de 65-74 y mayores de 74 años. Frente a virus de la gripe A(H3N2) la EV frente a hospitalización grave con gripe confirmada ofrece valores puntuales algo superiores de 32% (IC 95%: -60; 71) que aumenta a 49% (IC 95%: -51; 83) en los mayores de 74 años.

Las estimaciones preliminares de EV antigripal 2017-18 sugieren hasta el momento una mejor protección de la vacuna antigripal 2017-18 frente a pacientes hospitalizados mayores de 64 años con infección grave confirmada de gripe, que frente a la infección leve de gripe en pacientes atendidos en consultas centinela de atención primaria. Estos resultados se han observado previamente en la temporada 2015-16 en la que predominó la circulación de A(H1N1)pdm09⁸ y dada la diversificación en la circulación viral en las distintas epidemias gripales deben ser corroborados con subsiguientes evaluaciones de la EV antigripal en próximas temporadas de gripe.

Tabla 2. Efectividad de la vacuna antigripal 2017-18 frente a casos graves confirmados de gripe en pacientes mayores de 64 años hospitalizados. Estudio I-MOVE+, España, España.

	Virus B	Virus A(H3N2)
Mayores de 64 años		
Total Pacientes	254	162
Vacunados/total Casos (%)	49/89 (55,1)	19/35 (54,3)
Vacunados/ total Controles (%vacunados)	94/165 (57,0)	78/127 (61,4)
EV Ajustada* (% (95%CI))	22 (-45; 58)	32 (-60; 71)
65-79 años		
Total Pacientes	123	64
Vacunados/total Casos (%)	25/52 (48,1)	6/10 (60,0)
Vacunados/ total Controles (%vacunados)	34/71 (47,9)	27/54 (50,0)
EV Ajustada* (% (95%CI))	33 (-71; 74)	N/A
>79 años		
Total Pacientes	131	98
Vacunados/total Casos (%)	24/37 (64,9)	13/25 (52,0)
Vacunados/ total Controles (%vacunados)	60/94 (63,8)	51/70 (72,9)
EV Ajustada* (% (95%CI))	28 (-83; 72)	49 (-51; 83)

*EV ajustada por edad (RCS), inicio de síntomas (RCS), enfermedad crónica, sexo, hospital. El análisis se restringe a la semanas 48/2017-02/2018 para virus B y a las semanas 50/2017-01/2018 para virus A(H3N2)

⁸ CNE y CNM, ISCIII. Efectividad de la vacuna antigripal en España frente a la infección confirmada de gripe en atención primaria y en pacientes hospitalizados, temporada 2015-16. (Documento interno).

Conclusiones

Las estimaciones preliminares de EV antigripal en la temporada 2017-18 muestran valores moderados de protección frente casos leves de gripe B atendidos en atención primaria que podrían sugerir una protección cruzada entre los dos linajes circulantes de gripe B.

La EV antigripal ofrece valores subóptimos frente a pacientes con infección leve de gripe A(H3N2).

Los valores de EV antigripal frente a B y A(H3N2), en pacientes hospitalizados graves mayores de 64 años, son puntualmente mayores que frente a casos leves de gripe atendidos en atención primaria, lo que subraya la importancia de la inmunización especialmente para prevenir episodios graves de gripe en grupos poblacionales de alto riesgo como son los mayores de 64.

Este resultado está de acuerdo con la estrategia oficial de vacunación antigripal para prevenir complicaciones graves y mortalidad atribuible a gripe, especialmente en grupos de riesgo de complicaciones derivadas de una infección gripal.

Los virus circulantes son susceptibles a los antivirales oseltamivir y zanamivir. Se recomienda la administración temprana del tratamiento de antivirales en pacientes que hayan sido hospitalizados por sospecha de gripe o gripe confirmada y/o presenten una enfermedad grave o que progresa de forma complicada.

Los resultados de este informe son preliminares, podrían variar al final de la temporada gripal y deben ser interpretados con cautela. Otros factores como un mayor tamaño de muestra, el efecto de la vacunación previa y una estimación de la EV antigripal específica de grupo genético ayudarán a la interpretación de los resultados obtenidos en el análisis final de la temporada.

En condiciones de una efectividad vacunal moderadas/bajas, el impacto de la vacunación antigripal en términos de salud pública es importante, ya que se puede prevenir un número considerable de complicaciones graves de la gripe y muertes en un segmento poblacional de alto riesgo como son los mayores de 64 años⁹.

⁹ Estudios en desarrollo. Centro Nacional de Epidemiología.