

Vacuna inactivada en front Herpes Zòster. Debat: Hi caben més vacunes al calendari?

Segona part: Criteris d'incorporació i característiques de la vacuna de subunitat adjuvada

Dr. Luis C. Urbiztondo Perdices
Metge especialista en Immunologia i
en Medicina Preventiva i Salut Pública

Sense conflicte d'interès

- **XIX** Jornada vacunes i profilaxi CAMFiC. Les vacunes més enllà de la Pandèmia.

Recomanacions de vacunació contra l'herpes zòster

Recomendaciones de vacunación frente a
herpes zóster

Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones 2020

25 marzo 2021



Recomendaciones de vacunación frente a herpes zóster . Grupo de trabajo de vacunación frente a herpes zóster de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, marzo 2021

- **XIX** Jornada vacunes i profilaxi CAMFiC. Les vacunes més enllà de la Pandèmia.

Crterios de Evaluación para Fundamentar Modificaciones en el Programa de Vacunación en España

Ponencia de Programa y
Registro de Vacunaciones

1. Carga de enfermedad
2. Efectividad y seguridad de la vacuna
3. Repercusiones de la modificación
4. Aspectos éticos
5. Evaluación económica

Grupo de Trabajo Criterios 2011, de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Criterios de evaluación para fundamentar modificaciones en el Programa de Vacunación en España. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. 2011.

Antecedents (2018)

“Recientemente se ha autorizado en la Unión Europea una vacuna de subunidades (HZ/su) que contiene glicoproteína E de VVZ obtenida por técnica de recombinación de ADN y adyuvante AS01B (gE/AS01B) y que estará disponible en los próximos años⁶⁴. En el momento actual no se recomienda la vacunación frente a HZ en adultos sanos”

64 Ficha técnica de Shingrix. Disponible en:

http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004336/WC500246550.pdf [Consultado el 11 de junio de 2018].

Vacunación en población adulta

Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones
Septiembre 2018



Antecedents (2018)

“Herpes zóster. Utilización de vacuna con glicoproteína E (HZ/su) en las personas adultas con las siguientes condiciones de riesgo, en cuanto esté disponible. Se determinará más adelante la pauta más adecuada y el momento idóneo de la vacunación:

- *Trasplante de órgano sólido (TOS) pretrasplante o postrasplante*
- *Trasplante de progenitores hematopoyéticos*
- *Infección por el VIH*
- *Tratamiento con fármacos anti-JAK“*

Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones

Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones
Julio 2018







ANEXO 3.2. CALENDARIO DE VACUNACIÓN EN PERSONAS ADULTAS CON CONDICIONES DE RIESGO

Antecedents (2018)

CONSEJO INTERTERRITORIAL DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD
VACUNACIÓN ESPECÍFICA EN PERSONAS ADULTAS (≥18 AÑOS) CON CONDICIONES DE RIESGO
Calendario recomendado año 2018

VACUNACIÓN	CONDICIÓN DE RIESGO										
	Embarazo	Inmunodepresión (excepto VIH)	Infección por VIH		Asplenia, deficiencias de complemento y tratamiento con eculizumab	Enfermedad renal crónica avanzada y hemodiálisis	Enfermedad cardiovascular y respiratoria crónica	Enfermedad hepática y alcoholismo crónico	Personal sanitario	Tabaquismo	Hombres que tienen sexo con hombres
			<200 CD4/μl	>200 CD4/μl							
Difteria, tétanos, tosferina ¹	dTpa										Td si susceptible o vacunación incompleta
<i>Haemophilus influenzae</i> b ²					Hib						
Sarampión, rubeola, parotiditis ³	Contraindicada			TV si susceptible							TV si susceptible
Hepatitis B ⁴			HB ^(a)		HB ^(a)		HB	HB			HB
Hepatitis A ⁵			HA				HA				HA
Enfermedad meningocócica ⁶			MenACWY		MenACWY, MenB						
Varicela ⁷	Contraindicada			VVZ si susceptible							VVZ si susceptible
Herpes zóster ⁸			HZ/su								
Virus del Papiloma Humano ⁹			VPH								VPH
Enfermedad neumocócica ¹⁰		VNC13+VNP23	VNC13+VNP23	VNC13+VNP23	VNC13+VNP23	VNP23	VNP23 ^(b)				
Gripe ¹¹											gripe anual

^(a) Se utilizará vacuna de alta carga antigénica o específica para diálisis y prediálisis. Revisión serológica y revacunación cuando sea necesario.
^(b) VNC13+VNP23 si cirrosis hepática o alcoholismo crónico

	Recomendación específica por patología o condición		Contraindicada
	Recomendación general		No recomendada

“Se recomienda la utilización de esta vacuna HZ/su en pacientes con infección por el VIH en cuanto esté disponible en España (presumiblemente a partir del año 2020). A medida que se vaya disponiendo de información se determinará la pauta más adecuada y el momento idóneo de vacunación”

Grupo de trabajo vacunación en población adulta y grupos de riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, julio 2018.

- XIX Jornada vacunes i profilaxi CAMFiC. Les vacunes més enllà de la Pandèmia.

Ambiciones para el desarrollo de una vacuna frente al HZ

La vacuna frente al HZ debe dirigirse a las dos principales poblaciones con mayor riesgo de HZ



Fuente de la imagen:
Shutterstock

Adultos de ≥ 50 años

Adultos ICs ≥ 18 años



Fuente de la imagen Getty
images

Objetivos a cumplir



Alta eficacia
de la vacuna
en personas
 ≥ 50 años



Alta eficacia
de la vacuna
en personas
 ≥ 70 años



Seguridad y eficacia
en todas las
personas con riesgo
incrementado de HZ,
incluidas las
poblaciones IC



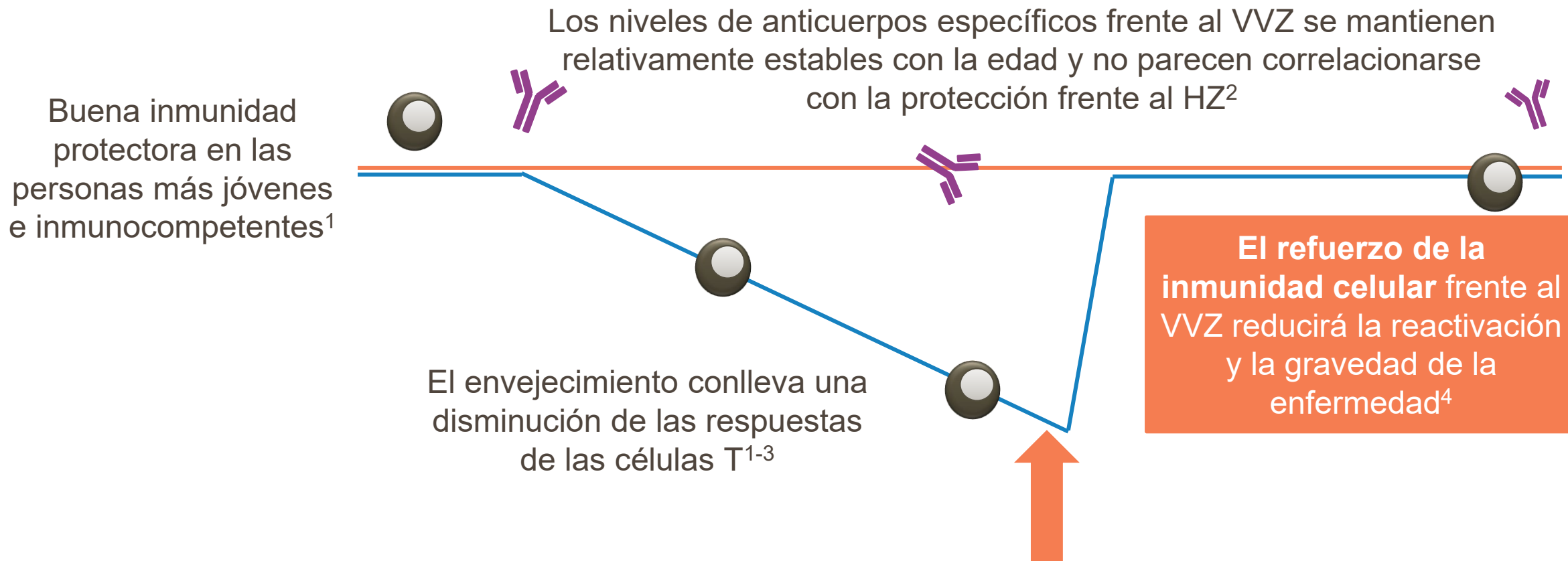
Duración
prolongada
de la
protección

HZ: herpes zóster; IC: inmunocomprometido

Ficha Técnica Shingrix

• **XIX** Jornada vacunes i profilaxi CAMFiC. Les vacunes més enllà de la Pandèmia.

Objetivo del diseño de una vacuna frente al HZ: Reforzar la inmunidad celular frente al VVZ para aumentar la protección frente a la reactivación del HZ



1. Harpaz R, et al. MMWR Recomm Rep 2008; 57:1–30; 2. Miller AE. Neurology 1980; 30:582–587; 3. World Health Organization (WHO). Wkly Epidemiol Rec 2014; 89:265–288; 4. Oxman MN. Clin Infect Dis 2010; 51:197–213.

En busca de la mejor estrategia para la prevención del HZ

Dar solución a una necesidad médica no cubierta en la prevención del zóster

Inducir una inmunidad potente y duradera frente al virus

**Solución:
desarrollar una
vacuna
recombinante de
subunidades**

Algunos antígenos pueden precisar ayuda: ¿cuándo y por qué?

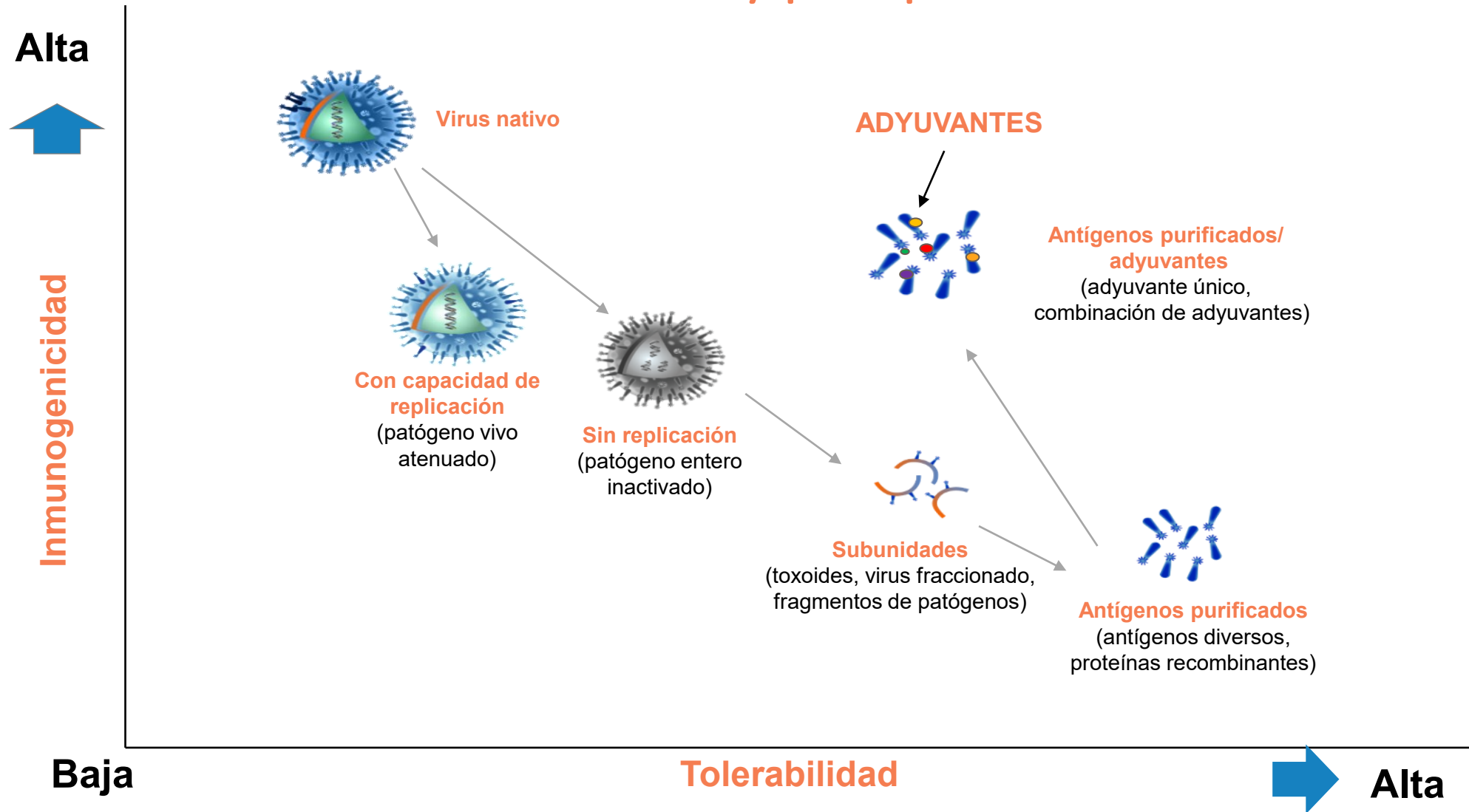
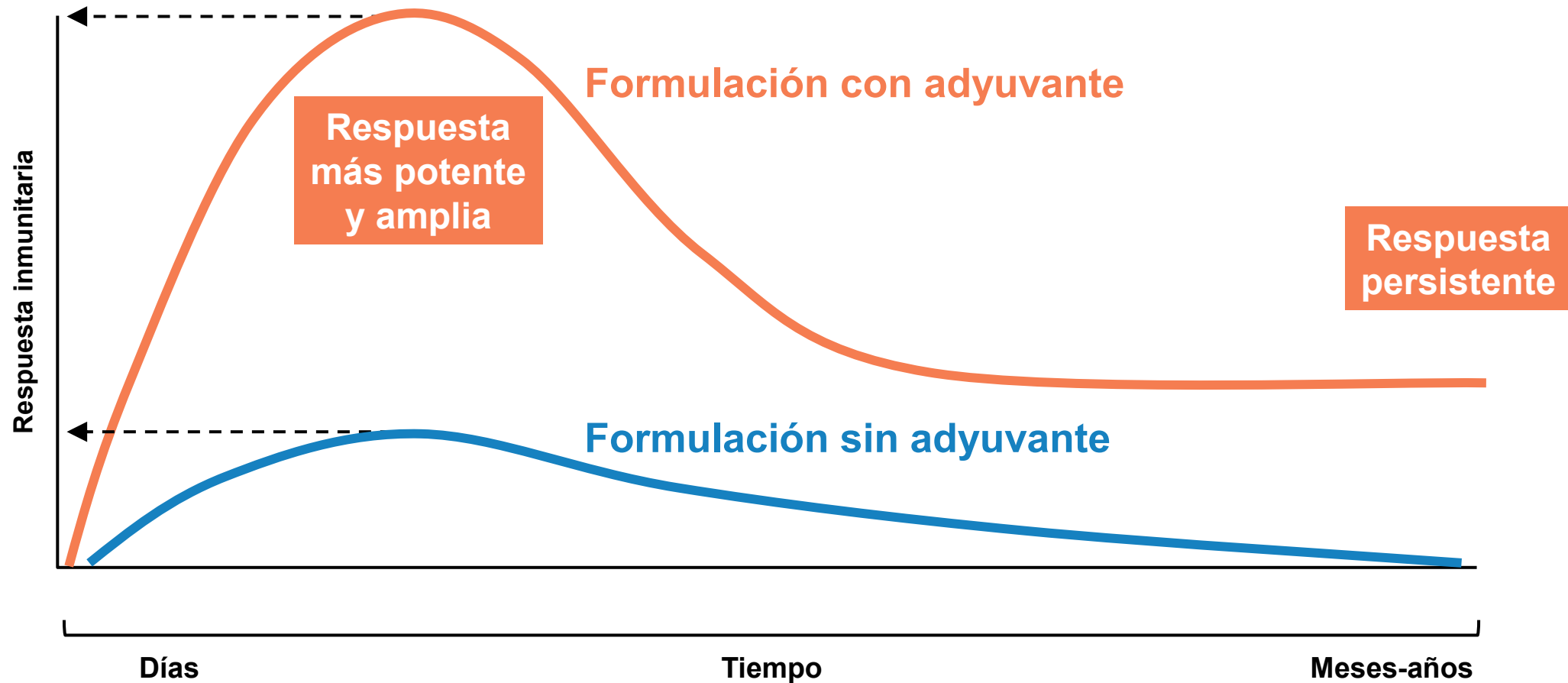


Figura ilustrativa basada en los conceptos de Garçon *et al.* Chapter 4 in: Garçon *et al.* Understanding Modern Vaccines, Perspectives in Vaccinology, Vol 1, Amsterdam

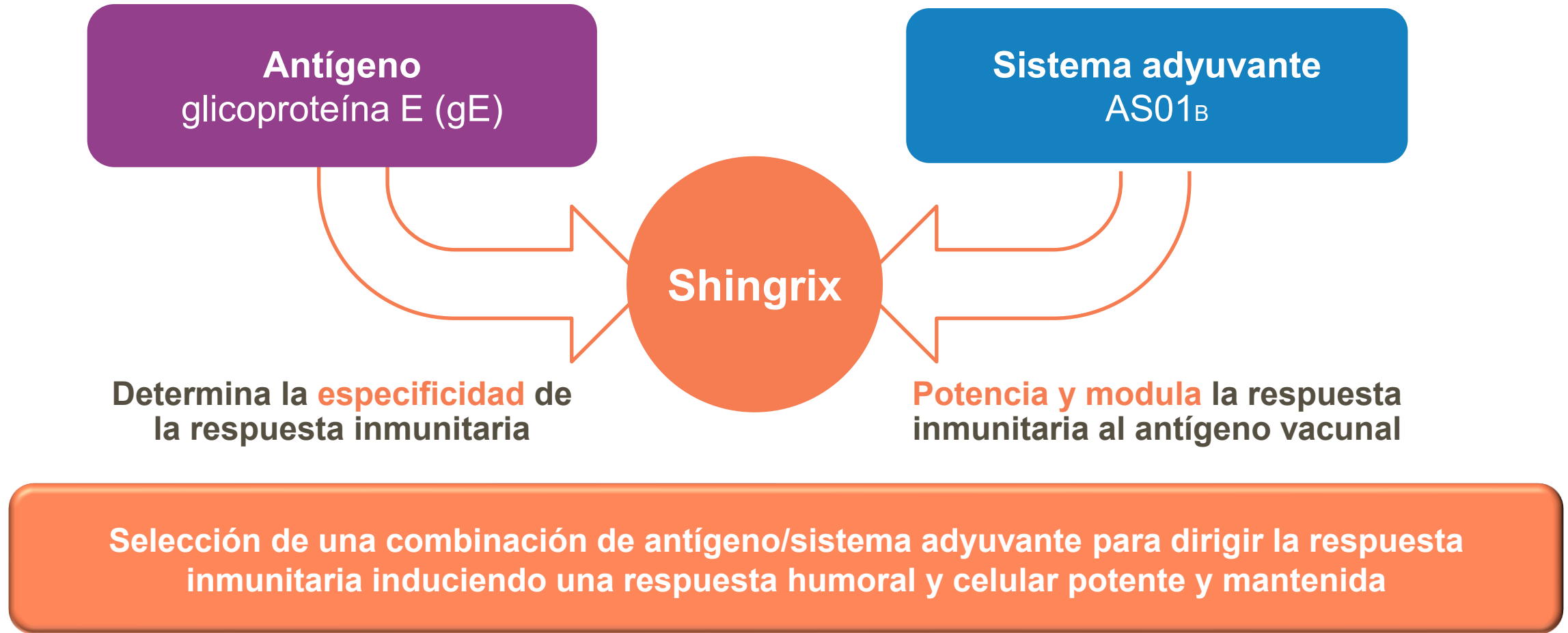
Impacto esperado del adyuvante en la respuesta inmunitaria a la vacuna



Garçon N, et al. Vaccine adjuvants. En: Garçon N, Stern PL, Cunningham AL, Standberry LR, eds. Understanding Modern Vaccines: Perspectives in vaccinology. Vol 1. Amsterdam: Elsevier; 2011:Chapt 4.

• XIX Jornada vacunes i profilaxi CAMFiC. Les vacunes més enllà de la Pandèmia.

Shingrix, una vacuna bien condimentada



Dendouga *et al.* *Vaccine* 2012;30:3126–35

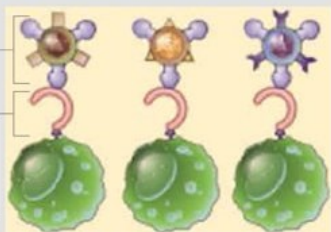
- **XIX** Jornada vacunes i profilaxi CAMFiC. Les vacunes més enllà de la Pandèmia.

INMUNIDAD INNATA

INMUNIDAD ADAPTATIVA

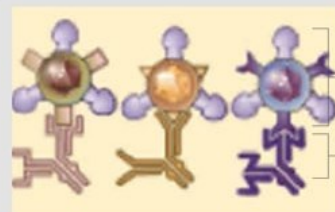
ESPECIALIDAD

Frente a estructuras compartidas por clases de microbios (patrones moleculares asociados a microorganismos patógenos)



Diferentes microbios
Receptores para manosa idénticos

Frente a detalle estructural de moléculas microbianas (antígenos); pueden reconocer antígenos no microbianos



Diferentes microbios
Moléculas de anticuerpo distintas

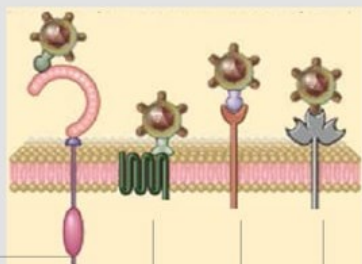
NÚMERO DE MOLÉCULAS MICROBIANAS RECONOCIDAS

Al rededor de 1.000 patrones moleculares (calculados)

< 10⁷ antígenos

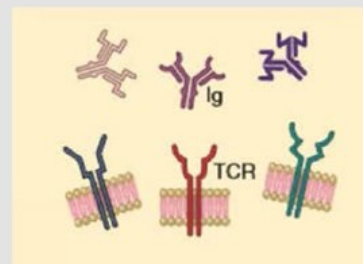
RECEPTORES

Codificado en línea germinal; diversidad limitada (receptores para el reconocimiento del patrón)



Receptor tipo toll
Receptor para N-formilmietionilo
Receptor para manosa
Receptor basurero

Codificado por genes producidos por recombinación somática de segmentos genéticos; mayor diversidad



NÚMERO Y TIPO DE RECEPTORES	
<100 tipos diferentes de receptores invariantes	Solo 2 tipos de receptores (IG y TCR), con millones de variantes cada uno
DISTRIBUCIÓN DE RECEPTORES	
No es clonal: receptores idénticos en todas las células de la misma línea	Clonal: clones de linfocitos con diferentes especialidades expresan diferentes receptores
GENES CODIFICADORES DE RECEPTORES	
Codificados en línea germinal, en todas las células	Formado por recombinación somática de segmentos genéticos solo en linfocitos T y B
DISCRIMINACIÓN ENTRE LO PROPIO Y LO AJENO	
Sí; las células sanas del hospedador no se reconocen o pueden expresar moléculas que impidan las reacciones inmunitarias innatas	Sí; en función de eliminación o inactivación de linfocitos autorreactivos; puede ser imperfecta (lo que da lugar a autoinmunidad)

El sistema inmunitario innato reconoce productos microbianos que son a menudo esenciales para la supervivencia de los microbios (**PAMP**). También reconoce moléculas endógenas que producen o liberan células dañadas (**DAMP**). Usa varios tipos de receptores celulares (**PRR**), presentes en diferentes localizaciones en las células, y moléculas solubles en la sangre y las secreciones mucosas. Las moléculas de reconocimiento celulares del sistema inmunitario innato las expresan los fagocitos (macrófagos primarios y neutrófilos), las DC, las células epiteliales que componen la interfaz de barrera entre el cuerpo y el ambiente externo, los mastocitos y muchos otros tipos de células que ocupan los tejidos y los órganos.

Los RRP se clasifican en cuatro familias:
 Receptores tipo Toll (**TLR**)
 Receptores tipo NOD (**NLR**)
 Receptores de lectinas tipo C (**CLR**)
 Receptores tipo RIG-1 (**RLR**)

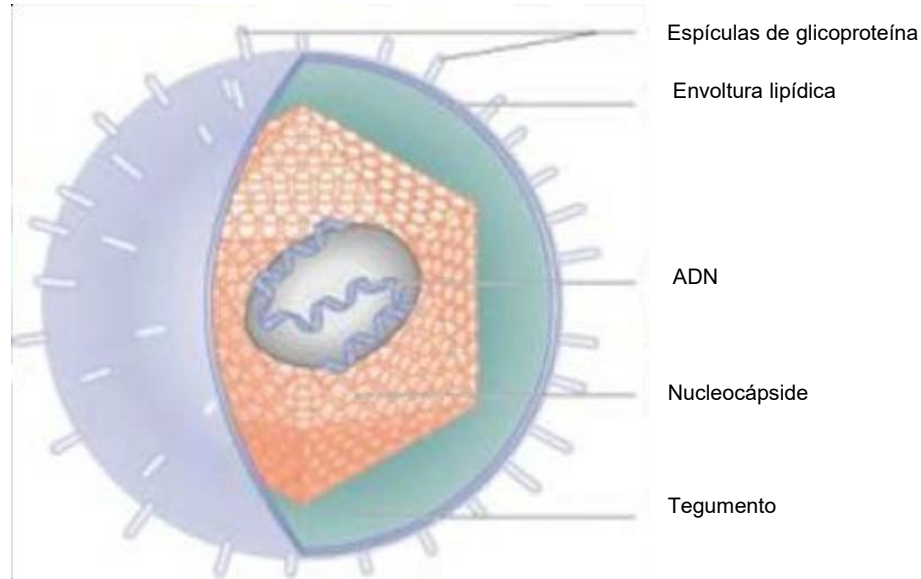
<https://www.immunology.org/es/public-information/bitesized-immunology/receptors-and-molecules/receptores-que-reconocen-patrones>

Immunología Celular y Molecular. Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman, Shiv Pillai

• **XIX** Jornada vacunes i profilaxi CAMFiC. Les vacunes més enllà de la Pandèmia.

Antígeno vacunal: ¿por qué seleccionar gE?

Especificidad de la respuesta inmunitaria



Glicoproteína E del VVZ (gE)

- Glicoproteína más abundante de VVZ
- Se expresa en lesiones dérmicas y en ganglios durante episodios de HZ
- Importante para la entrada del virus en las células, replicación y propagación viral célula-célula
- Diana de la respuesta humoral y celular

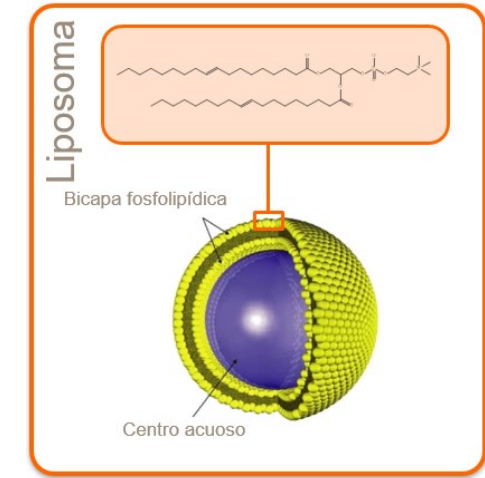
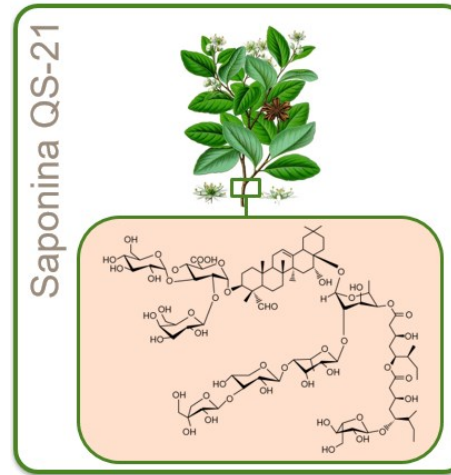
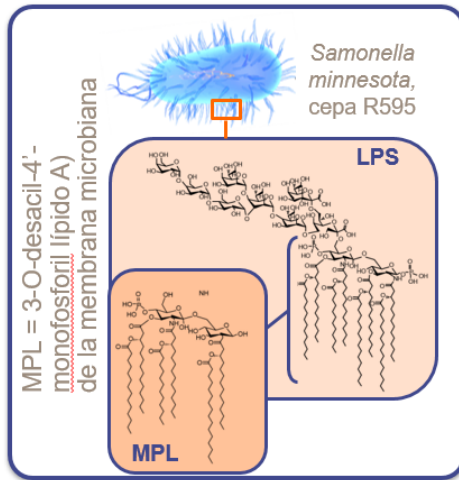
gE es una diana importante para ambas respuestas inmunitarias, celular y humoral

VVZ: virus varicela zóster; HZ: herpes zóster

1. Dendouga et al. Cell-mediated immune responses to a varicella-zóster virus glycoprotein E vaccine using both a TLR agonist and QS-21 in mice. *Vaccine*. 2012;30:3126-135.

• **XIX** Jornada vacunes i profilaxi CAMFiC. Les vacunes més enllà de la Pandèmia.

Composició del adjuvant AS01



MPL

- LPS detoxificado de *Salmonella minnesota*
- Estimula la inmunidad adaptativa (respuestas humoral y celular) a través de mecanismos de inmunidad innata (respuesta pro-inflamatoria)¹

QS21

- Saponina natural purificada
- Potencia la respuesta de LTC así como las respuestas de citocinas Th1 / 2 y células B²

Liposoma

- Vesículas artificiales: doble capa hidrofóbica de fosfolípidos que contiene un núcleo acuoso
- Libera el adjuvante MPL/QS21 a la CPA³

La composición del AS01 permite la inducción sinérgica y transitoria de la respuesta inmunitaria innata y adaptativa

CPA=célula presentadora de antígeno; LTC=linfocitos T citotóxicos; LPS=lipopolisacárido; MPL=3-0-desacil- 4'-monofosforil lípido A

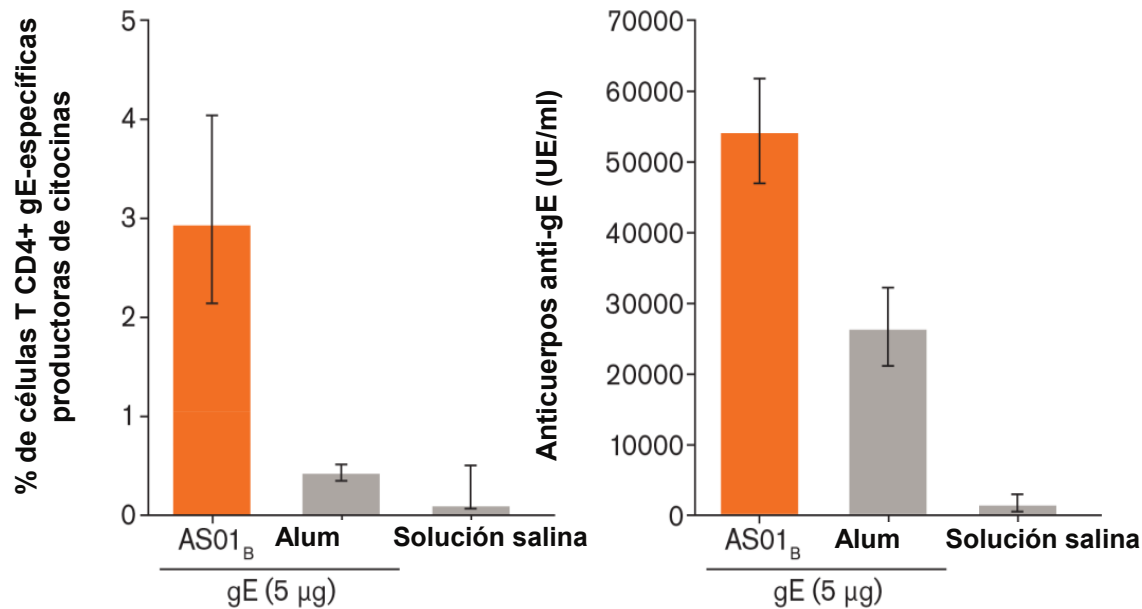
1. Didierlaurent et al. *J Immunol* 2009;183:6186–97. 2. Kensil et al. *Front Biosci* 2004;9:2972–88. 3. Garçon et al., *Expert Rev Vaccines* 2007;6:723–39

• **XIX** Jornada vacunes i profilaxi CAMFiC. Les vacunes més enllà de la Pandèmia.

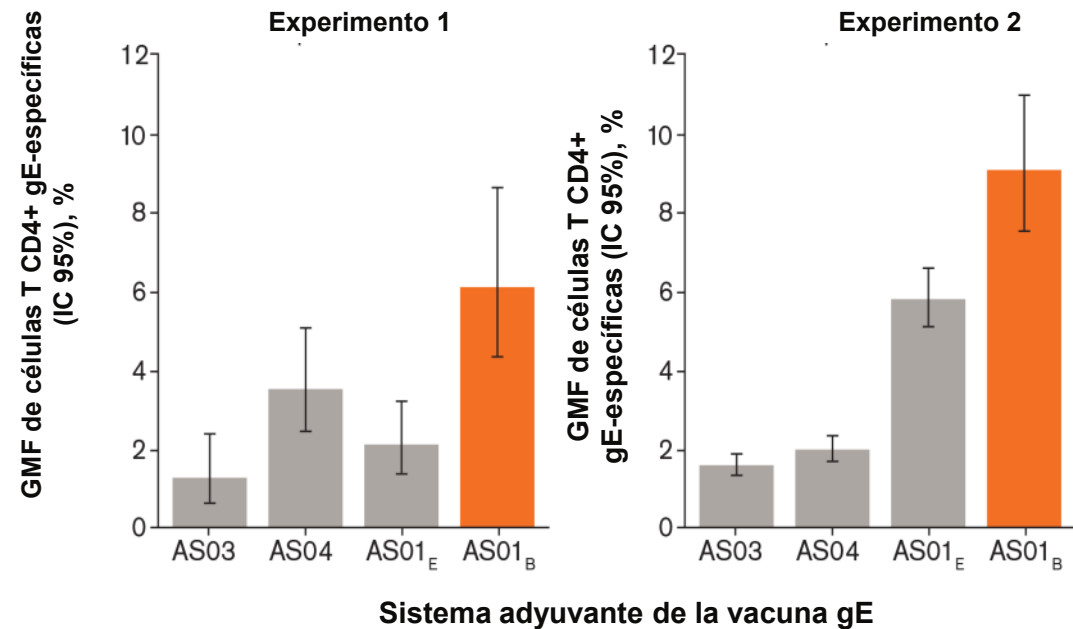
AS01 induce una respuesta celular más potente que otros adyuvantes

Comparado con las **sales de aluminio**, AS01_B indujo respuestas más elevadas de células T CD4⁺ gE-específicas y de anticuerpos anti-gE¹

El antígeno gE formulado con AS01_B indujo respuestas más elevadas de células T CD4⁺ gE-específicas vs gE formulado con otros **sistemas adyuvantes**²



Frecuencias de células T CD4⁺ gE-específicas: 30 d post-II



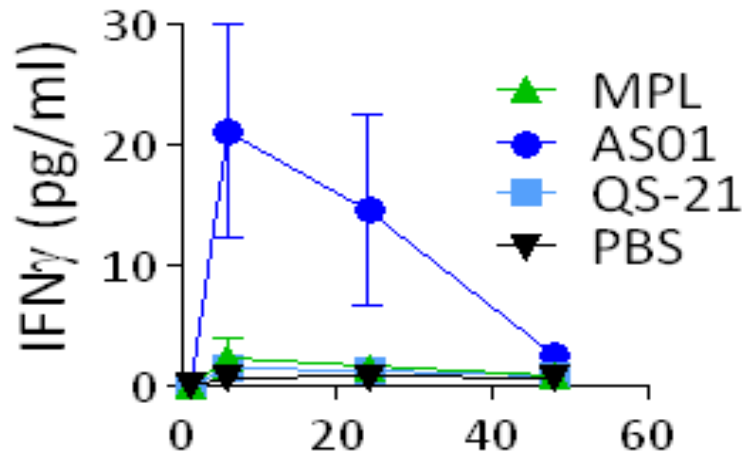
GMF: media geométrica de la frecuencia

1. Dendouga N et al. Vaccine 2012;30:3126–35; 2. Fochesato M et al. Hum Vacc Immunother 2016;12:2092–95

La combinación de MPL y QS-21 fundamental para una respuesta inmunitaria óptima

Respuesta innata (0-72 h)

- Gran impacto en la respuesta inmunitaria innata
- Sinergia entre MPL y QS21
- Activación transitoria

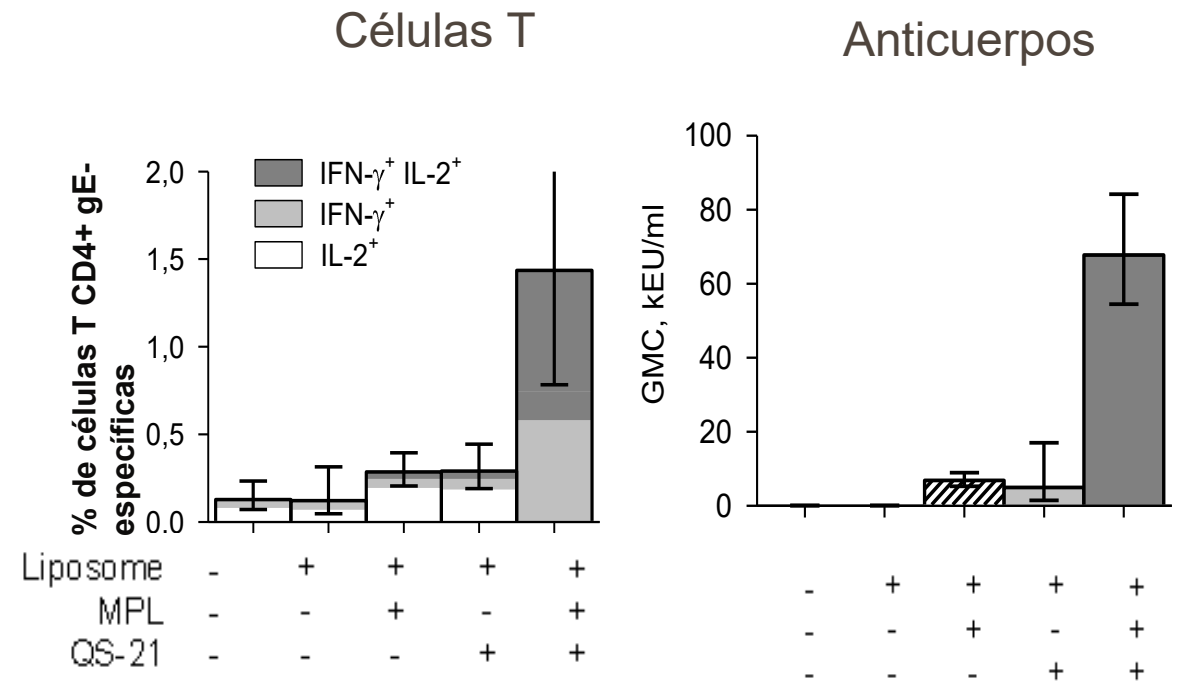


Tiempo después de la inmunización (h)

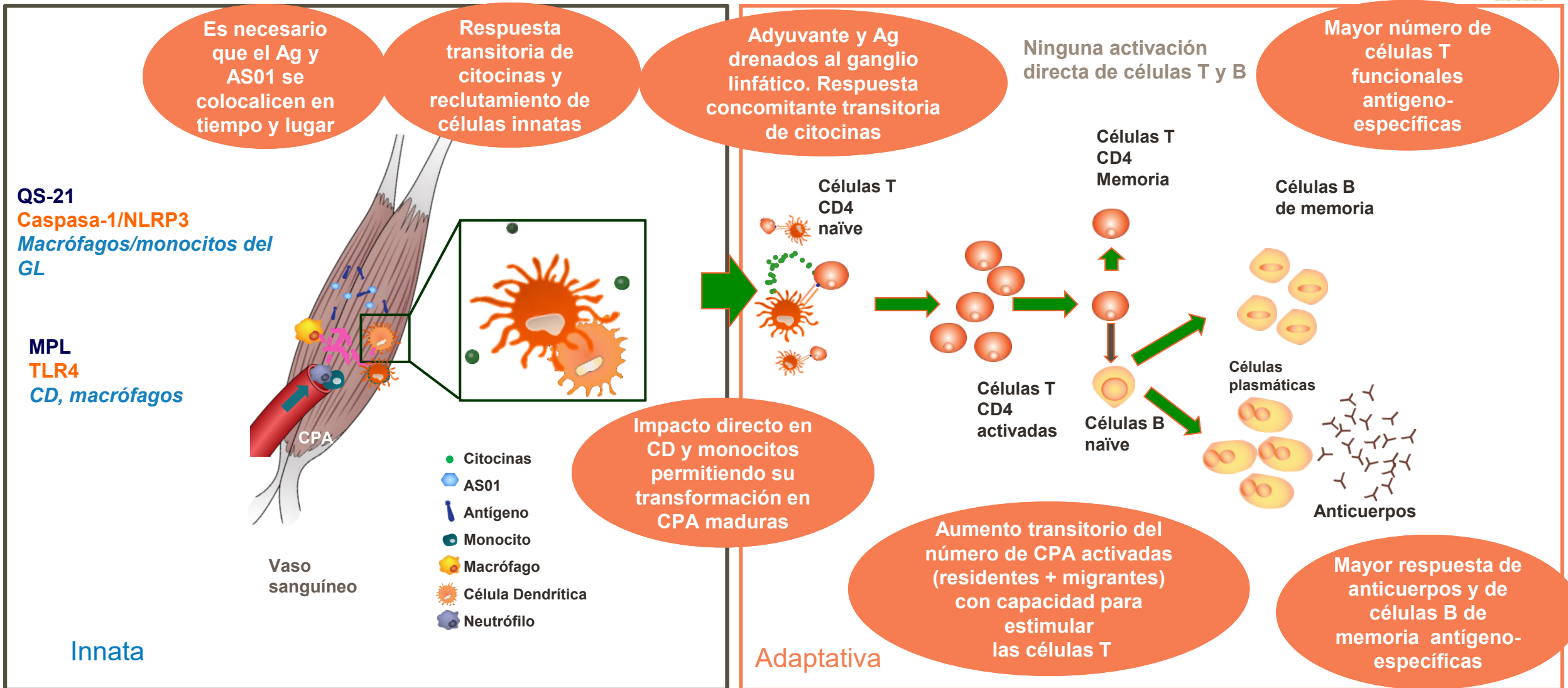
Coccia et al., NPJ Vaccines 2018

Respuesta adaptativa (día 1-semanas)

- Inducción potente de la respuesta inmunitaria adaptativa
- Inducción de anticuerpos e inmunidad celular



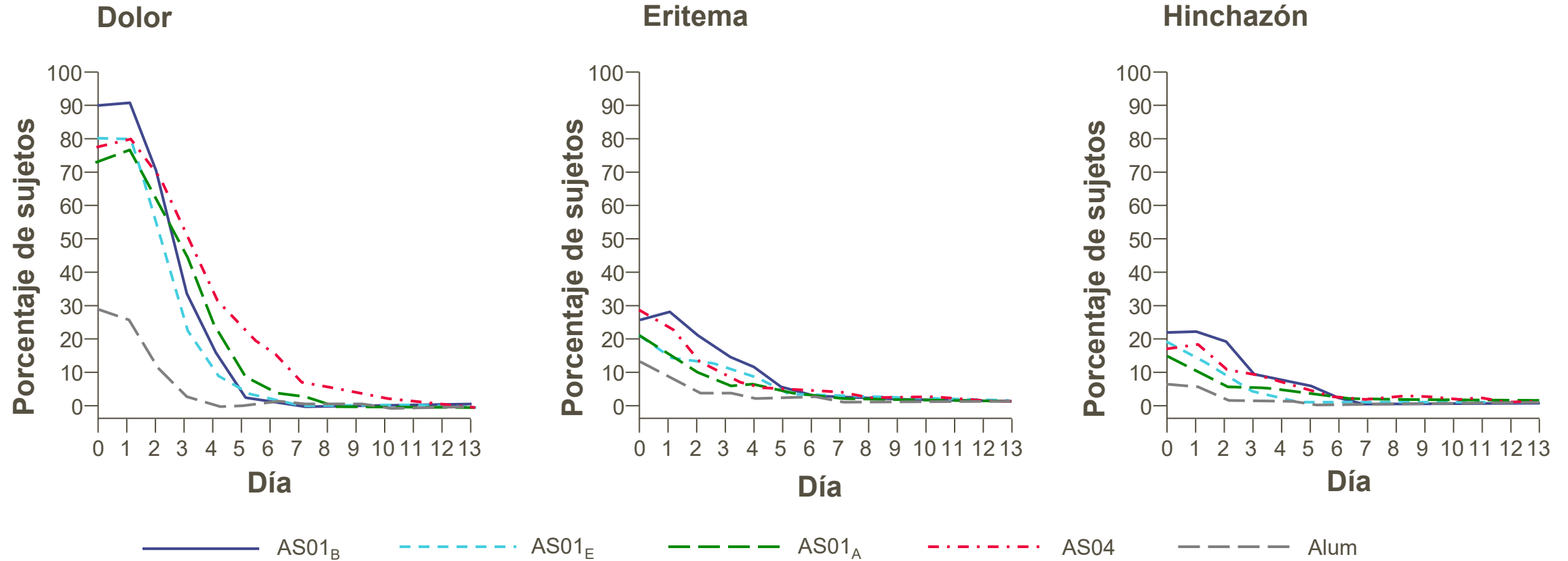
AS01 potencia la respuesta inmunitaria frente a gE



GL: ganglio linfático; CPA: células presentadora de antígeno; CD: célula dendrítica
 Garçon N et al. *Expert Rev Vaccines* 2011;10:471–86; Didierlaurent AM et al. *J Immunol* 2014;193(4):1920–30

Mayor reactogenicidad local de las vacunas adyuvadas

Reacciones locales solicitadas



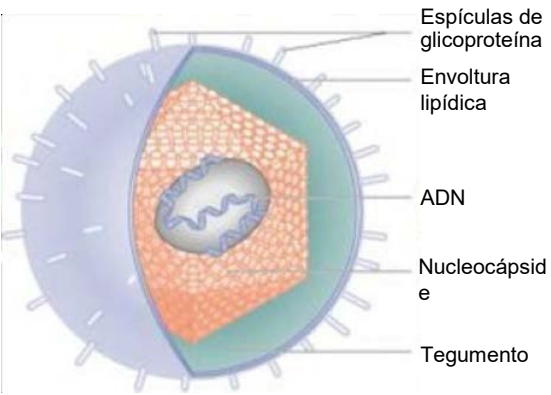
Reproducido de Leroux-Roels G et al. *Clin Immunol* 2016;169:16–27 under Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

Leroux-Roels G et al. *Clin Immunol* 2016;169:16–27

El VZV interactúa y manipula las respuestas antivirales innatas tempranas en los tipos de células críticas para la enfermedad por VZV

La detección de componentes virales y el daño subsiguiente de la célula huésped puede iniciar la muerte celular, la producción de IFN tipo I y citocinas proinflamatorias para restringir la propagación viral.

VZV produce múltiples ORF como ORF12, ORF66 y ORF63 para inhibir la apoptosis en células críticas para la diseminación viral y el **establecimiento de una latencia de por vida**. Además, el VZV puede **interferir con** la vía del IFN tipo 1 y la **producción de citocinas proinflamatorias** a través de la inhibición de componentes de la vía como IRF3 y NFκB.



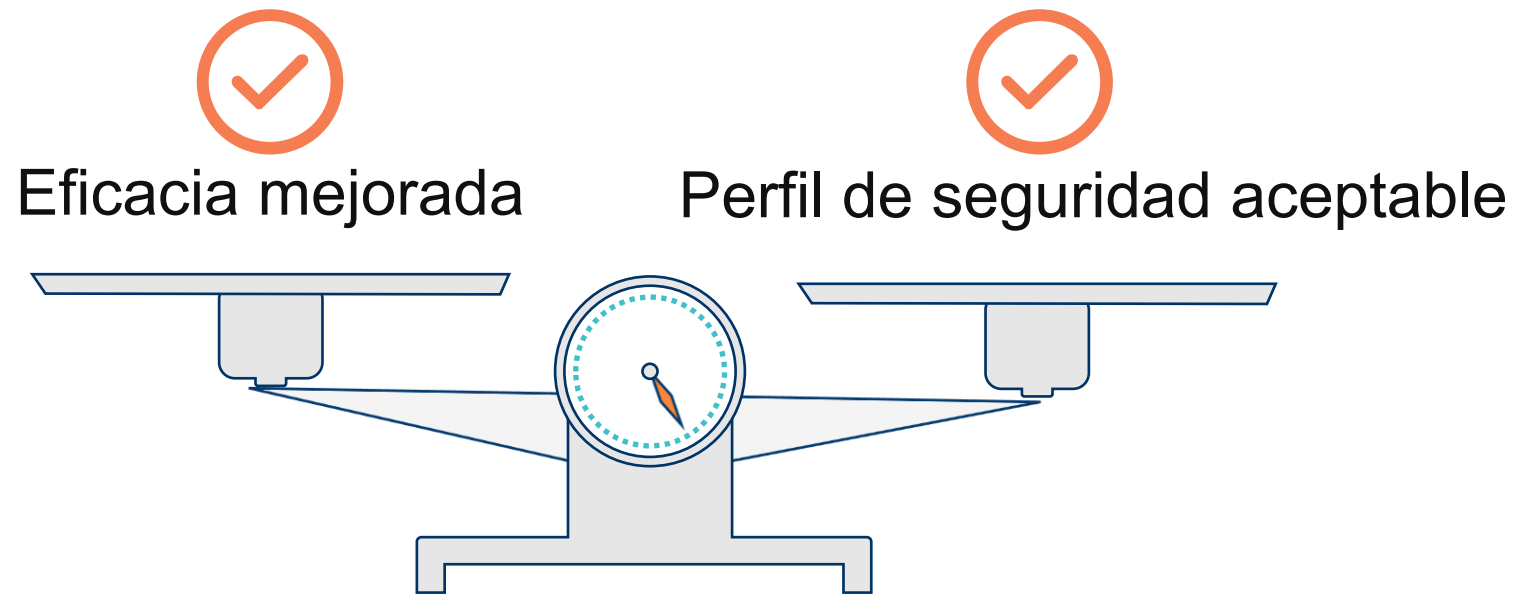
Con la producción de citocinas y quimiocinas proinflamatorias, las células inmunitarias innatas como los monocitos, macrófagos, DC y células NK pueden atacar las células infectadas por VZV.

VZV infecta estas células inmunitarias clave y es capaz de modular su función:

- VZV modula la expresión de moléculas inmunes clave en las **CD**, **afecta su capacidad como APC**
- VZV influye en el potencial de presentación de antígenos de los **monocitos** e **impacta sustancialmente en su longevidad** y en **su capacidad para generar macrófagos específicos del sitio**
- VZV **altera la función de las células NK** en su capacidad para secretar citocinas y **para lisar las células diana infectadas por virus a través de la citotoxicidad dependiente de las células NK**.

Las combinaciones innovadoras de adyuvantes se asocian a perfiles favorables de beneficio-riesgo¹

El desarrollo de nuevos adyuvantes se basa en potenciar y modular las respuestas inducidas por las vacunas sin afectar a la seguridad añadiendo de manera selectiva moléculas y/o formulaciones bien conocidas ²



1. Garçon N, Di Pasquale A. *Hum Vacc Immunother* 2017;13:19–33; 2. Reed SG et al. *Nature Med* 2013;19:1597–1608

Hi caben més vacunes al calendari?

Calendari de vacunacions sistemàtiques 2020												
	Diftèria Tètanus Tos ferina	Polio- mielitis	Malaltia per <i>Haemophilus influenzae</i> b	Hepatitis B	Malaltia per meningococ	Hepatitis A	Xarampió Rubèola Paroditis	Infecció pel virus del papil·loma humà	Varicel·la HZ	Grip	Malaltia per pneumococ	COVID-19
2 mesos	Hexavalent										Contra el pneumococ conjugada	
4 mesos	Hexavalent				Contra el meningococ C conjugada					?	Contra el pneumococ conjugada	
11 mesos	Hexavalent									?	Contra el pneumococ conjugada	
12 mesos					Contra el meningococ C conjugada		Triple vírica			?		
15 mesos						Contra l'hepatitis A			Contra la varicel·la			
3 anys							Triple vírica		Contra la varicel·la			
6 anys	DTPa-PI ¹					Contra l'hepatitis A						
11-12 anys					Contra el meningococ conjugada tetravalent ²	Contra l'hepatitis A ³		Contra el virus del papil·loma humà ⁴	Contra la varicel·la ³			Vacuna contra la COVID-19
14 anys	Td				Contra el meningococ conjugada tetravalent ²							
Embarassades	dTpa ⁵									Contra la grip		
40 anys	Td											
A partir de 60 anys										Contra la grip cada any		
65 anys	Td								HZ/su		Contra el pneumococ 23-valent	?

¹ S'ha d'administrar la vacuna DTPa-PI als 6 anys d'edat als infants vacunats als 2, 4 i 11 mesos. Els vacunats amb la pauta anterior, als 2, 4 i 11 mesos rebran una dosi de dTpa. ² Vacuna contra el meningococ conjugada tetravalent (MACWY). Es vacunaran els adolescents d'11-12 anys d'edat que no hagin rebut cap dosi de MACWY des dels 10 anys d'edat. També es vacunaran, durant els propers dos anys, els nens i noies de 14 anys als centres educatius i es farà repesa fins als 18 anys d'edat als centres de salut. ³ Vacuna contra l'hepatitis A (HA) i vacuna contra la varicel·la (V). Només es vacunaran als 11-12 anys els infants no vacunats o parcialment vacunats (la pauta vacunal consta de dues dosis). ⁴ Vacuna contra el virus del papil·loma humà (VPH). Es vacunaran només les noies amb dues dosis. ⁵ S'ha d'administrar la vacuna dTpa a les embarassades, en cada embaràs, al més aviat possible a partir de la setmana 27 de gestació.

Per a més informació:

061/Salut

canalsalut.gencat.cat

/Salut

Generalitat de Catalunya

- XIX Jornada vacunes i profilaxi CAMFiC. Les vacunes més enllà de la Pandèmia.

Moltes gràcies

- **XIX** Jornada vacunes i profilaxi CAMFiC. Les vacunes més enllà de la Pandèmia.