

## **VACUNA ANTIGRIPIAL**

La vacunación frente a la gripe durante la pandemia ocurrida el año pasado fue cuestionada por algunos profesionales sanitarios por distintas razones. Alguna de las razones aportadas se referían a impacto real que la pandemia estaba teniendo en la sociedad medido, sobre todo, en función de la morbimortalidad que ocasionaba. Lógicamente este argumento solo pudo tomar fuerza cuando la pandemia ya estaba avanzada, dado que era imposible el predecir la población que iba a ser afectada y la gravedad de los casos.

Sin embargo parte de las críticas que se hacían tenía que ver con la propia vacuna. Se argumentó que la vacuna era cuasi experimental y de efectividad dudosa para hacer frente a la pandemia.

Sin embargo, estos argumentos carecían de fundamento, en primer lugar porque la vacuna no presentaba diferencia técnicas con las vacunas frente a la gripe estacional (excepción hecha de la utilización de un adyuvante nuevo en una de las vacunas que finalmente se utilizaron y que ya venía siendo utilizado en otras vacunas) y, además, se habían establecido protocolos de desarrollo de las vacunas pandémicas desde el año 2003 en la Unión Europea que permitieron tanto a los laboratorios fabricantes como a las autoridades regulatorias (EMA) evaluar la seguridad y eficacia de las vacunas que finalmente se utilizaron de una manera similar a la evaluación que había venido realizándose hasta ese momento con las vacuna antigripales estacionales.

El presente documento tiene como objetivo el analizar los principales datos disponibles sobre seguridad y eficacia de las vacunas antigripales con el fin de proporcionar una información científica adecuada a los profesionales sanitarios para facilitar la toma de decisiones respecto a la vacunación antigripal

### **Análisis histórico de la vacunación antigripal.**

Ya en los años 20 del siglo pasado se pueden encontrar artículos sobre la gripe y el papel que puede jugar la vacuna para el control de las epidemias<sup>1</sup>. Hasta unos años después no se plantean cuestiones relativas a las cepas a incluir en una vacuna o cuando debería recomendarse la vacunación<sup>2</sup>.

En los años '40 empiezan a publicarse artículos que analizan la efectividad vacunal<sup>3-13</sup> con distintas formulaciones. También en esas fechas encontramos artículos sobre diferentes

métodos para mejorar la efectividad, bien mediante la utilización de adyuvantes<sup>14-16</sup> bien mediante la mejora en las técnicas de fabricación<sup>17</sup>.

A finales de esta década, en distintas publicaciones se ponen de manifiesto los efectos adversos detectados con la utilización de las vacunas antigripales<sup>12,18,19</sup>

Este interés sobre la vacuna de la gripe se ha mantenido a lo largo del tiempo de manera que si se busca en PubMed con los criterios 'flu OR influenza vaccine' se encuentran un total de 41.128 referencias, buena parte de ellas relacionadas con la evaluación de la eficacia y la seguridad de las vacunas.

#### PROCEDIMIENTO DE AUTORIZACIÓN DE LA VACUNA ANTIGRIPAL

La OMS anualmente estima cual debe ser la composición de la vacuna a partir de los aislamientos recogidos por los GSIN (Global Influenza Surveillance Network) y del estudio de los datos epidemiológicos<sup>20</sup>. Las estimaciones se realizan dos veces al año, en febrero, para la vacuna que debe utilizarse en el hemisferio norte y en septiembre para la vacuna correspondiente al hemisferio sur.

En informe correspondiente al hemisferio norte para la temporada 2010-11<sup>21</sup> indica que la composición para este otoño debe incluir las siguientes cepas:

- A/California/7/2009 (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>).
- A/Perth/16/2009 (H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>).
- B/Brisbane/60/2008.

La Agencia Europea del Medicamento (EMA) es la autoridad sanitaria en la Unión Europea responsable de la regulación y autorización de los medicamentos en toda la Unión. Está formada por representantes de las distintas agencias nacionales, en el caso de España es la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), la que tiene las competencias nacionales.

La EMA establece cuales deben ser los procedimientos para que se pueda conceder la autorización de un medicamento en la Unión Europea y, por lo tanto es quien ha establecido el mecanismo para la autorización de la comercialización de cualquier vacuna antigripal<sup>22</sup>. Básicamente el procedimiento consiste en demostrar a partir de ensayos clínicos, a su vez regulados por la propia EMA, la seguridad y eficacia de las vacunas<sup>23</sup>

Además de la regulación general, y considerando las variaciones anuales de la vacuna de la gripe, en 1997 la EMA ya dictó normas de armonización de los controles a realizar por las autoridades sanitarias de los estados miembros respecto a las vacunas antigripales<sup>24</sup>. En este documento se regula cuales son los procedimientos para verificar los lotes de vacuna antigripal. Entre otros requisitos establece que los fabricantes de vacuna deben presentar anualmente ensayos clínicos de seguridad y eficacia (inmunogenicidad) que incluyan dos grupos de población diferenciada (entre 18 y 60 años y mayores de 60) y cada uno de los grupos debe incluir al menos a 50 individuos. El análisis de los datos debe incluir la respuesta inmunológica siguiente:

	De 18 a 60 años	Mayores de 60 años
Seroconversión o incremento significativo de Ac antihemaglutinina	> 40 %	> 30 %
Incremento de GMTs	> 2,5	> 2
Títulos de inhibición de hemaglutinina $\geq 40$	> 70 %	> 60%

Debiendo cumplir como mínimo uno de los tres requisitos establecidos por la EMA.

Por otro lado, la seguridad debe recoger información sobre:

- ➔ Reacciones locales:
  - Induración mayor de 50 mm persistente más de 3 días
  - Equimosis.
- ➔ Reacciones generales
  - Temperatura corporal > 38 °C durante 24 o más horas.
  - Malestar.
  - Escalofríos

Esto supone que desde que la OMS realiza la recomendación de la composición de la vacuna en febrero los laboratorios deben realizar estos ensayos clínicos para poder obtener la autorización de comercialización de sus vacunas.

#### Regulación de la fabricación de la vacuna pandémica.

Como consecuencia de los diferentes brotes de gripe producida por virus potencialmente pandémicos, en especial los brotes sucedidos en el sudeste asiático producidos por cepas H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>, la EMA estableció un procedimiento para el desarrollo de las vacuna pandémicas<sup>25,26</sup>. Esta guía pretendía básicamente establecer el procedimiento por el cual los laboratorios pudiesen desarrollar lo que se denominó vacunas molde (mock up, en la denominación

inglesa) o vacunas pre pandémicas. La idea no era tanto fabricar una vacuna con una cepa determinada, sino demostrar que los laboratorios eran capaces de fabricar una vacuna que consiguiese niveles de seguridad y eficacia aceptables a partir de una cepa que no hubiese circulado anteriormente. En definitiva se trataba de adelantar la fase de desarrollo de la vacuna hasta el momento justo anterior a conocer cuál era la cepa causante de la pandemia y de esa manera acortar los plazos de desarrollo de la vacuna pandémica una vez iniciada la epidemia. Este documento fue posteriormente actualizado en 2009<sup>27</sup>.

También en 2009 la EMA estableció un protocolo específico de farmacovigilancia para las vacunas pandémicas<sup>28</sup> que establece los procedimientos a seguir para la detección de efecto adversos asociados a la vacunación con especial interés en algunos procedimientos graves, como el síndrome de Guillain Barré, las enfermedades desmielinizantes, las convulsiones o las vasculitis. También establece la necesidad de realizar un seguimiento específico en las mujeres embarazadas que reciban la vacuna. En España la AEMPS reguló la farmacovigilancia de estas vacunas en el ámbito nacional<sup>29</sup> estableciendo las siguientes iniciativas:

1. Plan para la notificación, manejo y análisis de las sospechas de reacciones adversas comunicadas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano (SEFV-H).
2. Plan para la notificación específica de sospechas de reacciones adversas graves y médicamente relevantes dentro de los ensayos clínicos en población infantil realizados en España.
3. Registro de Síndrome de Guillain-Barré en adultos, a través de la red de neurólogos coordinada por el Instituto de Salud “Carlos III” (ISCIII).
4. Colaboración con el Consorcio Europeo VAESCO para hacer estimaciones de incidencias basales de acontecimientos de especial interés (AEI), que se realizarán por la AEMPS utilizando la base de datos BIFAP.

#### EFFECTIVIDAD DE LAS VACUNAS ANTIGRIPALES.

Desde el punto de vista de salud pública interesa más la efectividad de las vacunas antigripales que su eficacia, es decir aporta más información para la toma de decisiones cuales son los resultados que se pueden esperar cuando se utiliza en condiciones reales más que la respuesta cuando se controlan todas las variables que pueden influir en estos.

La efectividad de las vacunas antigripales está condicionada por múltiples factores, en parte ajenos a la propia composición de la vacuna y su capacidad inmunogénica. El Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)<sup>30</sup> indica que la efectividad de la vacuna antigripal está condicionada por la edad (peores resultados en las edades extremas de la vida), el estado inmunitario de las personas vacunadas, la correlación que existe entre las cepas vacunales y las cepas circulantes<sup>31</sup> y también con las variables de resultados que se tomen como referencia para valorar los efectos (respuesta inmunitaria, enfermedad diagnosticada por laboratorio, enfermedad clínica, hospitalizaciones, consultas médicas generadas...). Otros autores<sup>32</sup> también han encontrado que existen condicionantes genéticos de la respuesta a la vacunación.

La efectividad también varía cuando se compara la vacunación con vacunas inactivadas fraccionadas frente a las vacunas atenuadas<sup>30,33</sup> y cuando se comparan vacunas con adyuvantes lipídicos<sup>34</sup> o virosomales<sup>35</sup>.

Dado que en nuestro entorno solo disponemos de vacunas inactivadas no se va a revisar la información referida a las vacunas atenuadas.

#### Ficha técnica

Los datos recogidos en las fichas técnicas<sup>36</sup> de las diferentes vacunas sobre efectividad vacunal indican que son necesarios entre 2 y 3 semanas tras la administración de la vacuna para alcanzar una respuesta inmunitaria completa. Esta respuesta se mantiene durante un periodo de entre 6 y 12 meses.

#### Bibliografía.

Como se ha comentado anteriormente, la efectividad de la vacuna está condicionada, entre otros factores por la edad de administración de la vacuna. Por esta razón buena parte de los ensayos clínicos presentan sus resultados en función de la edad distinguiendo entre niños (normalmente hasta 16 años), adultos (entre 16 y 65) y personas mayores (más de 65).

La presencia de patología de riesgo solo condiciona la respuesta en la medida en que se encuentre alterado el sistema inmunitario.

#### *Efectividad en niños sanos*

La vacunación antigripal en niños se diferencia de la vacunación en personas mayores que, en los más pequeños (menores de 5 años) que no han recibido

vacuna previamente pueden ser necesarias dos dosis para alcanzar un nivel de protección adecuado (fichas técnicas).

Hay numerosos estudios que presentan resultado de la efectividad de la vacunación antigripal en niños<sup>30,37-41</sup>. Una revisión sobre la efectividad vacunal en niños sanos realizada por The Cochrane Collaboration realizada en el año 2008<sup>42</sup> incluyó un total de 51 artículos.

Cuando se evalúa la efectividad considerando los casos confirmados mediante técnicas de laboratorio la eficacia referida en los diferentes estudios los resultados oscilaban entre el 44 y 91 %, mientras que si la medida de efecto era clínica los resultados oscilaban entre el 33 y el 87 %.

Hay que destacar que en la revisión de la Cochrane se encontró que no había diferencias entre la vacuna y el placebo en niños menores de 2 años. Datos similares fueron presentados por la Asociación Americana de Pediatría en una revisión publicada en 2008<sup>43</sup>.

Por otro lado, algunos estudios<sup>30,40</sup> también reflejan una reducción de los casos de otitis media aguda en los niños vacunados que estaría entre un 30 y un 38 %.

El European Center for Disease Prevention and Control (ECDC)<sup>44</sup> en el año 2007 revisó la información disponible respecto a la vacunación en niños concluyendo que a pesar de que la información disponible sobre la vacunación antigripal en niños sanos apuntaba a que era eficaz y segura, existen lagunas de:

- la carga de la enfermedad.
- los posibles efectos adversos a largo plazo.
- la efectividad en niños pequeños.
- la dosificación adecuada.
- La relación coste efectividad de la vacunación.

Por todo ello recomendó que no se incorporase la vacunación de niños de forma sistemática en las estrategias de prevención de la gripe estacional.

Esta recomendación se ha mantenido para la temporada gripal 2010-11<sup>45</sup>.

*Vacunación en adultos sanos.*

La eficacia y efectividad de la vacuna en adultos sanos ha sido revisada recientemente por la Cochrane<sup>46</sup>. Tras revisar 50 estudios sobre vacunación entre personas sanas de entre 16 y 65 años de edad los autores concluyen que 'La vacuna antigripal tiene efectos modestos en la reducción de los síntomas gripales y en el absentismo laboral. No hay evidencias que afecte a complicaciones como la neumonía o la transmisibilidad de la enfermedad'. De acuerdo con el análisis realizado la vacuna es efectiva en la prevención de síntomas gripales en un 30 % (IC 95%: 17-41), pero solo si hay una buena correlación entre el virus vacunal y el circulante, en caso contrario la efectividad baja (RR 0,93; IC 95 %:0.79- 1.09).

El efecto sobre la reducción de las consultas médicas o el absentismo laboral era similar y no se encontró efecto cuando se analizaban las hospitalizaciones, el consumo de antibióticos o las complicaciones por la gripe.

Sin embargo, en las dos revisiones realizadas por Nichol en 2003<sup>37</sup> y 2008<sup>39</sup> encuentra que la vacunación es eficaz tanto para los casos confirmados por laboratorio (rango de 63 a 80 %; IC 95%: 53-91) como para los casos clínicos (22-30 %; IC 95%: 16-41), si bien hay que tener en cuenta que los mejores resultados se encuentran cuando hay una buena correlación entre las cepas circulantes y las cepas vacunales.

Datos similares presenta en su revisión Palache<sup>40</sup>, quien añade datos sobre la efectividad medida en absentismo laboral (efectividad del 32-43 %) y consultas médicas por cuadros gripales o respiratorios (42-44 %).

#### *Vacunación en personas mayores*

Existe una práctica unanimidad en recomendar la vacunación frente a la gripe en personas mayores de 65. En el informe realizado por Mereckiene<sup>47</sup> en 2008 encontró que todos los países integrados en el proyecto VENICE (Unión Europea más Noruega e Islandia) recomendaban la vacunación en estas edades. Lo mismo ocurre en otros países como Estados Unidos (cita CDC 2010) o Canadá<sup>48</sup>.

En la revisión realizada por la Cochrane en 2006<sup>49</sup> se analizaron un total de 64 estudios seleccionados con la metodología habitual de estas revisiones. Los datos mostraban que, si bien no se encontraba diferencias significativas en la prevención de la gripe diagnosticada por laboratorio (RR 1,04; IC 95 %: 0,43 – 2,51), si que fue eficaz en la prevención de cuadros clínicos gripales (23 % IC95%: 6-36), la prevención de neumonías (46 % IC95%: 30-58) los ingresos hospitalarios (45%

IC95%: 16-64) o la muerte por gripe o neumonía (42 % IC95%: 17-59). Cuando había una buena correlación entre las cepas circulantes y las cepas de la vacuna incluso se evitaban muertes por todas las causas (42 % IC95%: 24-55). Si se ajustaban los datos obtenidos por otros factores de confusión la vacuna era efectiva para prevenir los ingresos hospitalarios por gripe, neumonía, procesos respiratorios o enfermedades cardíacas.

En nuestro entorno también se han realizado estudios que demuestran la efectividad de la vacunación de los mayores en la reducción de casos de gripe confirmada mediante laboratorio<sup>50</sup> de las neumonías<sup>51</sup> (48 % IC95%: 20-66) y de la hospitalización<sup>52</sup> por cardiopatía (87 %), accidente cerebrovascular (93 %) y neumonía (69%).

Los datos aportado por Palache<sup>40</sup> son algo mejores. Así los resultados que encontró en población ambulatoria mostraban que la vacuna era eficaz para prevenir los cuadros gripales confirmados por laboratorio (50-60 %), la hospitalización por neumonías (33% IC95%: 27-38), por infecciones respiratorias (32% IC95%: 29-40) o fallo cardíaco 27% IC95%: 25-39) o la muerte por cualquier causa (50 % IC95%: 45-56).

En otra revisión realizada por Moreno en el año 2009<sup>53</sup> y en la que se incluyeron un total de 29 estudios, se concluye que se evidenció un efecto protector en mayores. En concreto indica que en los estudios de caso-s controles la efectividad fue del 74% (IC95%: 68-81) y en los estudios de cohortes del 80 % (IC95% 68-91).

Otra revisión realizada también en el año 2009<sup>54</sup> presentaba los siguientes datos respecto a la efectividad de la vacuna inactivada:

	Residentes en la comunidad	Residentes en instituciones
Cuadro clínico de gripe	35 (19-47)	21 (6-36)
Hospitalización por neumonía o gripe	33 (27-38)	45 (16-64)
Muerte por neumonía y gripe	47 (25-62)	42 (17-59)
Muerte por cualquier causa	50 (45-56)	60 (23-79)

Eficacia vacunal (%) (IC 95%).

En definitiva, la efectividad vacunal en las personas mayores, si bien es menor que en los adultos más jóvenes, sigue siendo elevada y, unido al mayor riesgo de padecer hospitalización, complicaciones y muerte<sup>55</sup>, justifica la inclusión de este grupo de población prioritario en los programas de prevención de la gripe.

Efectividad de la vacuna pandémica.

Se han publicado algunos informes relativos a la efectividad de las vacunas pandémicas. En un estudio realizado en Alemania<sup>56</sup> se encontró que la efectividad fue muy buena en el grupo de edad de entre 14 y 59 años (96,8 %; IC 95%: 95,2-97,9) y, tal como sucede en la vacuna estacional, un poco más baja en personas mayores de 60 años (83,3 % IC95%: 71,0-90,5).

En otro estudio llevado a cabo en Escocia<sup>57</sup> se encontró que la vacuna era altamente eficaz tanto para prevenir la enfermedad como para prevenir los ingresos hospitalarios por neumonía gripe o enfermedades cardiovasculares.

En definitiva, los datos sobre la efectividad de la vacuna pandémica no difieren respecto a los obtenidos con la vacuna estacional cuando existe buena correlación entre la cepa de virus circulante y las cepas contenidas en la vacuna.

#### EFFECTOS ADVERSOS ASOCIADOS A LA VACUNCIÓN ANTIGRIPAL.

Al igual que se ha hecho en respecto a la efectividad, los daos que se van a presentar hacen referencia a las vacunas inactivadas, dado que en nuestro entorno no se utiliza la vacuna de virus atenuados.

#### Ficha técnica

Las fichas técnicas de las vacunas recogen información muy detallada sobre los datos de seguridad encontrados, no solamente en los estudios previos a la comercialización que exigen las autoridades regulatorias (EMA, AEMPS) sino también datos recogidos después de la comercialización. Se han consultado las fichas técnicas de las vacunas Chiromas<sup>®58</sup>, Inflexal-V<sup>®59</sup> e Inlfuvac<sup>®60</sup> disponibles en la AEMPS.

En los ensayos clínicos precomercialización se detectaron frecuentemente (entre 1 caso cada 100 y 1 caso cada 10) efectos adversos locales como enrojecimiento, inflamación, dolor, equimosis e induración.

También apareció con la misma frecuencia fiebre, malestar, escalofríos, cansancio, cefalea, sudoración, mialgia, artralgia. Problemas que desaparecían sin necesidad de tratamiento en 1 o 2 días.

En el seguimiento realizado después de la comercialización se encontraron prurito, urticaria o erupciones no específicas. Aunque es difícil de establecer la frecuencia al no tratarse de ensayos clínicos, se estima, de acuerdo con el número de dosis suministradas, que la frecuencia de estos trastornos es poco frecuente (entre un caso cada 1000 dosis y 1 caso cada 100 dosis).

Con menor frecuencia (entre 1 caso cada 10.000 y 1 caso cada 1.000) se ha detectado la aparición de neuralgia, parestesia, convulsiones, trombocitopenia transitoria, leucopenia transitoria. También con la misma frecuencia estimada se han detectado casos de angioedema y shock como consecuencia de alergia a alguno de los componentes de las vacunas.

Muy raramente (menos de 1 caso cada 10.000 dosis) se han detectado casos de vasculitis con implicación renal transitoria y eritema multiforme de exudación y reacciones neurológicas, como encefalomielitis, neuritis y síndrome de Guillain-Barré.

### Bibliografía

Toda la bibliografía consultada<sup>30,42-44,46,49</sup> coincide con los datos que se recogen en las fichas técnicas. En todos los casos los efectos adversos que se detectan más frecuentemente son los que aparecen en el punto de inyección, seguidos de fiebre.

Respecto al síndrome de Guillain-Barré, probablemente el cuadro clínico mas grave, después de las reacciones anafilácticas por alergia a algún componente de la vacuna, los distintos trabajos que analizan el tema<sup>30,43,44,46</sup> llegan a una conclusión similar. La frecuencia de casos de este síndrome relacionados con la vacuna se produce con una frecuencia de entre 1 y 2 casos por millón de dosis administradas.

### Seguridad de la vacuna pandémica

La cepa pandémica es la que tuvo una mayor circulación a nivel mundial durante la temporada 2009 – 10 por lo que, de acuerdo con los procedimientos que mantiene la OMS<sup>20</sup> y que han sido descritos anteriormente, se ha incorporado en la presenta campaña

a la vacuna estacional<sup>21</sup>. Es por lo tanto razonable comentar los resultados que se han obtenido respecto a la seguridad de la vacuna pandémica.

Desde el inicio de la vacunación pandémica la EMA ha venido realizando informes periódicos sobre la seguridad de las vacunas pandémicas a partir de los datos recogidos por el sistema europeo de farmacovigilancia Eudravigilance. Una vez finalizada la fase pandémica el 19 de agosto emitió su informe final<sup>61</sup> analizando los datos declarados al sistema hasta el 8 de ese mes. En esa fecha se habían declarado un total de 15.619 efectos adversos, la mitad de los cuales se habían declarado en el grupo de entre 18 y 64 años. El informe detalla los efectos adversos declarados para cada una de las vacunas comercializadas en Europa. En general los efectos adversos coinciden con los declarados para las vacunas estacionales. La tasa de efectos adversos detectados teniendo en cuenta el número de dosis suministradas fue de 0,34 por mil

Por su parte, la AEMPS también ha emitido un informe final sobre seguridad de las vacunas pandémicas utilizadas en España<sup>62</sup>, en él se indica que se han recibido un total de 1.239 comunicaciones con 3.306 reacciones adversas. De las 3.306 sospechas de reacciones adversas (0,69 por mil dosis), 1.033 correspondieron a reacciones en la zona de inyección (31%), 423 a fiebre (13%), 291 a cansancio y malestar general (9%), 283 a dolor muscular y articular (9%), 186 a cefalea (6%), 126 a reacciones alérgicas (4%) y 103 a náuseas y vómitos (3%). Todos estos síntomas fueron generalmente leves y se resolvieron al cabo de unas horas. No se ha detectado incremento de parálisis flácida o convulsiones ni del número de abortos.

Respecto al Síndrome de Guillain-Barré, se han detectado un total de 7 casos confirmados, lo que significa que no se ha producido un incremento de ellos respecto a las vacunas estacionales.

En la Comunitat se realizaron un total de 218 declaraciones que incluían 400 sospechas de efectos adversos. Esto supone una tasa de 0,96 por mil vacunados. El que estas tasas sean más elevadas que en el conjunto de España se explica porque el Sistema de Información Vacunal facilita la declaración de los efectos adversos asociados a las vacunas y, como consecuencia de esta mayor facilidad, se declaran mas efectos que en el resto del Sistema Español de Farmacovigilancia.

## ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN DE LA GRIPE.



Existen dos enfoques para la prevención de la gripe estacional. En Estados Unidos<sup>30</sup> y Canadá<sup>48</sup> la estrategia defendida es la vacunación universal anual aduciendo en ambos casos que esta estrategia es la que permitiría el control anual de la enfermedad y de las complicaciones asociadas. Los CDC<sup>30</sup>, conscientes de la dificultad que supone la puesta en marcha de esta estrategia propone como alternativa el vacunar prioritariamente a los grupos de riesgo (pacientes con patologías crónicas, embarazadas, niños entre 6 meses y 4 años, mayores de 49 años, personas entre 6 meses y 18 años en tratamiento crónico con salicilatos, personas institucionalizadas, indios americanos y nativos de Añasca, personas con obesidad mórbida, personal sanitario y personas que atienden a los grupos de riesgo.

En Europa las recomendaciones del ECDC van a favor de la prevención de las complicaciones mediante la vacunación de aquellos colectivos que o bien tienen un mayor riesgo de padecerlas cuando contraen la gripe o personas que las atienden.

En el estudio realizado en el año 2008 por el grupo VENICE citado anteriormente<sup>47</sup> encontraron las siguientes recomendaciones:

Recomendación	Países
Personas mayores (generalmente $\geq 65$ )	29
Enfermedades pulmonares	29
Enfermedades cardiocirculatorias	29
Enfermedades hematológicas o metabólicas.	28
Enfermedades renales	27
Enfermedades del sistema inmune	27
VIH / SIDA	26
Personal sanitario	24
Niños en tratamiento con salicilatos	17
Enfermedades hepáticas.	14
Trabajadores del sector avícola	13
Alteraciones de la función respiratoria	11
Servicios esenciales	10
Embarazo	8
Niños	5

Para la temporada 2010 – 11 el ECDC<sup>63</sup> ha recomendado la vacunación en los siguientes grupos:

- Personas con patologías crónicas, incluida la obesidad mórbida o los problemas de desarrollo neurológico, debida a la alta incidencia de

enfermedad y complicaciones padecidas por las personas afectadas por estos problemas en la temporada anterior.

- Personas mayores por el elevado riesgo de padecer complicaciones que tienen las personas mayores.
- Mujeres embarazadas, por el mayor riesgo de presentar complicaciones.
- Personal sanitario, para evitar que sean fuente de infección a sus pacientes.

En la Comunitat Valenciana los grupos a los que se dirige la vacunación son los siguientes:

1. Personas mayores o igual a 60 años de edad. Se hará especial énfasis en aquellas personas que conviven en instituciones cerradas.
2. Personas menores de 65 años que, por presentar una condición clínica especial tienen un alto riesgo de complicaciones derivadas de la gripe o porque el padecer la enfermedad pueda provocar una descompensación de su condición médica:
  - Niños/as (mayores de 6 meses) y adultos con enfermedades crónicas cardiovasculares o pulmonares, incluyendo: displasia bronco-pulmonar, fibrosis quística y asma.
  - Niños/as (mayores de 6 meses) y adultos con enfermedades metabólicas crónicas, incluyendo: diabetes mellitus; obesidad mórbida (índice de masa corporal igual o superior a 40); insuficiencia renal; hemoglobinopatías y anemias; asplenia; enfermedad hepática crónica; enfermedades neuromusculares graves o inmunosupresión, incluida la originada por la infección de VIH o por fármacos o en los receptores de trasplantes; enfermedades que conllevan disfunción cognitiva: síndrome de Down, demencias y otras. En este grupo se hará un especial énfasis en aquellas personas que precisen seguimiento médico periódico o que hayan sido hospitalizadas en el año precedente.
  - Personas que conviven en residencias, instituciones o en centros que prestan asistencia a enfermos crónicos de cualquier edad.
  - Niños/as y adolescentes, de 6 meses a 18 años, que reciben tratamiento prolongado con ácido acetil salicílico, por la posibilidad de desarrollar un síndrome de Reye tras la gripe.
  - Mujeres embarazadas.
3. Personas que pueden transmitir la gripe a aquellas que tienen un alto riesgo de presentar complicaciones:
  - Trabajadores de los centros sanitarios, tanto de atención primaria como especializada y hospitalaria; pública y privada. Se hará especial énfasis en aquellos profesionales que atienden a pacientes de algunos de los grupos de alto riesgo anteriormente descritos.

- Personas que por su ocupación trabajan en instituciones geriátricas o en centros de atención a enfermos crónicos, especialmente los que tengan contacto continuo con personas vulnerables.
  - Personas que proporcionen cuidados domiciliarios a pacientes de alto riesgo o ancianos.
  - Personas que conviven en el hogar, incluidos niños/as, con otras que pertenecen a algunos de los grupos de alto riesgo, por su condición clínica especial (citados en el punto 2).
4. Otros grupos en los que se recomienda la vacunación:
- Personas que trabajan en servicios públicos esenciales, con especial énfasis en los siguientes subgrupos:
    - Fuerzas y cuerpos de seguridad del Estado, con dependencia nacional, autonómica o local.
    - Bomberos.
    - Servicios de protección civil.
    - Personas que trabajan en los servicios de emergencias sanitarias.
    - Trabajadores de instituciones penitenciarias y de otros centros de internamiento por resolución judicial.
  - Viajeros internacionales: Personas que presentan mayor riesgo de complicaciones de gripe, por su edad o por su condición clínica especial, que no fueron vacunadas durante la temporada gripal, y que se dirigen a zonas tropicales en cualquier época del año o viajen al hemisferio sur entre los meses de abril a septiembre.  
Así mismo, deberán ser vacunadas de gripe todas las personas que se dirijan a zonas donde existen brotes de gripe aviar altamente patogénica y puedan estar en contacto estrecho con granjas de aves de corral o con probabilidad de exposiciones intensas a aves.
  - Personas que, por su ocupación, pueden estar en contacto con aves sospechosas o conocidas, de estar infectadas por virus de gripe aviar altamente patogénica, especialmente:
    - las personas que están directamente involucradas en las tareas de control y erradicación de los brotes (destrucción de los animales muertos, limpieza y desinfección de las áreas infectadas).
    - las personas que viven y/o trabajan en granjas de aves donde se han notificado brotes, o se sospecha su existencia.



## BIBLIOGRAFIA

1. Simey AI, Eyre JW. The restriction of influenza epidemics in school by use of 'local' prophylactic vaccines. *Br Med J*. 1922 Mar 18;1(3194):433-434.
2. Andrewes CH. Immunity in Influenza: The Bearing of Recent Research Work: (Section of Epidemiology and State Medicine). *Proc R Soc Med*. 1939 Jan;32(3):145-52.
3. Salk JE, Lavin GI, Francis T. The antigenic potency of epidemic influenza virus following inactivation by ultraviolet radiation. *J Exp Med*. 1940 Nov 30;72(6):729-45.
4. Horsfall FL, Lennette EH, Rickard ER. A Complex vaccine against influenza virus: quantitative analysis of antibody response produced in man. *J Exp Med*. 1941 Feb 28;73(3):335-55.
5. Hirst GK, Rickard ER, Whitman L, Horsfall FL. Antibody response of human beings following vaccination with influenza viruses. *J Exp Med*. 1942 May 1;75(5):495-511.
6. Eddy BE. A study of influenza virus vaccines by a serum-virus neutralization test and by active immunization. *J Immunol*. 1947 Oct;57(2):195-202.
7. Salk JE, Suriano PC. Importance of antigenic composition of influenza virus vaccine in protecting against the natural disease; observations during the winter of 1947-1948. *Am J Public Health Nations Health*. 1949 Mar;39(3):345-55.
8. Weller TH, Cheever FS, Enders JF. Immunologic reactions following the intradermal inoculation of influenza A and B vaccine. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1948 Jan;67(1):96-101.
9. Pool BB. Does the effectiveness of influenzal and rickettsial vaccines justify their use? *N C Med J*. 1948 Jun;9(6):304-7.
10. Blanton WB, Sutphin AK. Influenza virus vaccine, types A and B; experience with it in cold prevention. *Va Med Mon (1918)*. 1948 Dec;75(12):607-9.
11. Lienke RI, Crump EP, Adams JM. Vaccination against influenza A and B; a comparison of reactions, doses and titer responses of two different vaccines in infants and children. *N Engl J Med*. 1948 Apr 22;238(17):593-5.
12. Bruyn HB, Meiklejohn G, Brainerd H. Influenza vaccine; a study of serologic responses and incidence of reactions following subcutaneous and intradermal inoculation. *Am J Dis Child*. 1949 Feb;77(2):149-63.
13. Quilligan JJ Jr, Francis T Jr, Minuse E. Reactions to an influenza virus vaccine in infants and children. *Am J Dis Child*. 1949 Sep;78(3):295-301.
14. Friedewald WF. Enhancement of the immunizing capacity of influenza virus vaccines with adjuvants. *Science*. 1944 Jun 2;99(2579):453-4.
15. Friedewald WF. Adjuvants in immunization with influenza virus vaccines. *J Exp Med*. 1944 Dec 1;80(6):477-91.
16. Salk JE. Studies on the antigenicity, in man, of calcium phosphate adsorbed influenza virus; with comments on the question of dose of virus needed in vaccines for human use. *J Immunol*. 1947 Dec;57(4):301-21.
17. Stanley WM. The preparation and properties of influenza virus vaccines concentrated and purified by differential centrifugation. *J Exp Med*. 1945 Feb 1;81(2):193-218.
18. Ratner B, Untracht S. Allergy to virus and rickettsial vaccines; allergy to influenza A and B vaccine in children. *Am Med Assoc*. 1946 Dec 14;132(15):899-905.
19. Salk JE. Reactions to concentrated influenza virus vaccines. *J Immunol*. 1948 Apr;58(4):369-95.
20. OMS. How recommendations are made on the composition on influenza vaccine. [http://www.who.int/csr/disease/influenza/qanda\\_vaccinerechow.pdf](http://www.who.int/csr/disease/influenza/qanda_vaccinerechow.pdf). Consultado el 6 de septiembre de 2010.
21. OMS: Recommended viruses for influenza vaccines for use in the 2010-2011 northern hemisphere influenza season. [http://www.who.int/csr/disease/influenza/201002\\_Recommendation.pdf](http://www.who.int/csr/disease/influenza/201002_Recommendation.pdf). Consultado el 6 de septiembre de 2010
22. EMEA. Pre-submission: Regulatory and procedural guidance.

- [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000089.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac0580027254](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000089.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac0580027254). Consultado 12 de septiembre de 2010.
23. EMA. Clinical efficacy and safety guidelines introduction.  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000085.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac0580027549](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000085.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac0580027549). Consultado el 12 de septiembre de 2010.
24. EMA. CPMP. Harmonization of requirements for influenza vaccines (CPMP/BWP/214/96).  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003945.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003945.pdf) Consultado el 6 de septiembre de 2010.
25. EMEA. Mock-up authorisation procedure.  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special\\_topics/general/general\\_content\\_000468.jsp&mid=WC0b01ac05801dbba0&murl=menus/special\\_topics/special\\_topics.jsp&isenabled=true](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000468.jsp&mid=WC0b01ac05801dbba0&murl=menus/special_topics/special_topics.jsp&isenabled=true). Consultado el 6 de septiembre de 2010.
26. EMA.CPMP. Guideline on submission of marketing authorization applications for pandemic influenza vaccines through the centralized procedure (EMEA/CPMP/VEG/4986/03).  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003815.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003815.pdf) . Consultado el 6 de septiembre de 2010
27. EMA. CPMP. Guideline on dossier structure and content for pandemic influenza vaccine marketing authorization application .  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003869.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003869.pdf). Consultado el 6 de septiembre de 2010.
28. EMA. CHMP. CHMP Recommendations for the Pharmacovigilance Plan as part of the Risk Management Plan to be submitted with the Marketing Authorisation Application for a Pandemic Influenza Vaccine. EMEA/359381/2009.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2010/01/WC500051739.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/01/WC500051739.pdf). Consultado el 6 de septiembre de 2010.
29. AEMPS. Plan de farmacovigilancia de las vacunas pandémicas. 14 octubre de 2009 (versión 3.2).  
[http://www.aemps.es/profHumana/farmacovigilancia/planVacunasPandemicas\\_gripeA\\_H1N1.htm](http://www.aemps.es/profHumana/farmacovigilancia/planVacunasPandemicas_gripeA_H1N1.htm)  
*Consultado 12 de septiembre de 2010.*
30. CDC. Prevention and Control of Influenza with Vaccines. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. MMWR 2010; 59 (RR 8)
31. Gupta V, Earl DJ, DeemMW. Quantifying influenza vaccine efficacy and antigenic distance. Vaccine 24 (2006) 3881–3888
32. Poland GA, Ovsyannikovaa IG, Jacobsonb RM. Immunogenetics of seasonal influenza vaccine response. Vaccine 26S (2008) D35–D40
33. Monto AS, Ohmit SE, Petrie JG, Johnson E, Truscon R, Teich E, Rotthoff J, Boulton M and Victor JC. Comparative Efficacy of Inactivated and Live Attenuated Influenza Vaccines. N Engl J Med 2009;361:1260-7.
34. Frey S, Poland G, Percell S, Podda A. Comparison of the safety, tolerability, and immunogenicity of a MF59-adjuvanted influenza vaccine and a nonadjuvanted influenza vaccine in non-elderly adults. Vaccine 2003;21(October (27–30)):4234–7.
35. Herzog C, Hartmann K, Künzi V, Kürsteiner O, Mischler R, Lazar H, Glück R Eleven years of Inflexal V-a virosomal adjuvanted influenza vaccine. Vaccine\_ 2009 Jul 16;27(33):4381-7.
36. DGSP. Sistema de Información Vacunal. Consulta de fichas técnicas de vacunas.  
<http://www.sp.san.gva.es/rvn/fichas.jsp>. Consultado el 12 de septiembre de 2010
37. Nichol KL. The efficacy, effectiveness and cost-effectiveness of inactivated influenza virus vaccines Vaccine 21 (2003) 1769–1775.

38. Gupta V, Earl DJ, Deem MW. Quantifying influenza vaccine efficacy and antigenic distance. *Vaccine* 24 (2006) 3881–3888.
39. Nichol KL. Efficacy and effectiveness of influenza vaccination. *Vaccine* 26S (2008) D17–D22.
40. Palache B. New vaccine approaches for seasonal and pandemic influenza. *Vaccine* 26 (2008) 6232–6236.
41. Jose Rameta C, Weil-Olivier, W, Sedlak C. Influenza vaccination: The paediatric perspective. *Vaccine* 25 (2007) 780–787.
42. Jefferson Tom, Rivetti Alessandro, Harnden Anthony, Di Pietrantonj Carlo, Demicheli Vittorio. Vacunas para la prevención de la gripe en niños sanos (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
43. Committee on Infectious Diseases. Prevention of Influenza: Recommendations for Influenza Immunization of Children, 2007\_2008. *Pediatrics* 2008;121:e1016-e1031
44. ECDC. Infant and children seasonal immunisation against influenza on a routine basis during inter-pandemic period. TECHNICAL REPORT OF THE SCIENTIFIC PANEL ON VACCINES AND IMMUNISATION. Stockholm, January 2007. [http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0701\\_TER\\_Scientific\\_Panel\\_on\\_Vaccines\\_and\\_Immunitisation.pdf](http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0701_TER_Scientific_Panel_on_Vaccines_and_Immunitisation.pdf)
45. Nokleby H, Nicoll A. Risk groups and other target groups – preliminary ECDC guidance for developing influenza vaccination recommendations for the season 2010-11. *Euro Surveill.* 2010;15(12):pii=19525. <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19525>.
46. Jefferson T, Di Pietrantonj C, Rivetti A, Bawazeer GA, Al-Ansary LA, Ferroni E. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 7. Art. No.: CD001269. DOI: 10.1002/14651858.CD001269.pub4.
47. Mereckiene J, Cotter S, Nicoll A, Lévy-Bruhl D, Ferro A, Tridente G, Zanoni G, Berra P, Salmaso S, O’Flanagan D, O’Flanagan D, on behalf of the VENICE project gatekeepers group. National Seasonal Influenza Vaccination Survey in Europe, 2008. *Euro Surveill.* 2008;13(43):pii=19017. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19017>.
48. National Advisory Committee on Immunization (NACI). Statement on Seasonal Trivalent Inactivated Influenza Vaccine (TIV) for 2010-2011. *CCDR* 2010. 36, ACS 6.
49. Rivetti D, Jefferson T, Thomas R, Rudin M, Rivetti A, Di Pietrantonj C, Demicheli V. Vacunas para la prevención de la gripe en ancianos (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
50. Savulescu C, Valenciano M, de Mateo S, Larrauri A, the cycEVA Study Team. Estimating the influenza vaccine effectiveness in elderly on a yearly basis using the Spanish influenza surveillance network—Pilot case-control studies using different control groups, 2008–2009 season, Spain. *Vaccine* (2010) In press
51. Puig-Barberá J, Díez-Domingo J, Pérez Hoyos S, Belenguier Varea A, González Vidal A. Effectiveness of the MF59-adjuvanted influenza vaccine in preventing emergency admissions for pneumonia in the elderly over 64 years of age. *Vaccine* 23 (2004) 283–289.
52. Puig-Barberá J, Díez-Domingo J, Belenguier Varea A, Schwarz Chavarri G, Lluch Rodrigo JA, Pérez Hoyos S, González Vidal D. Effectiveness of MF59TM-adjuvanted subunit influenza vaccine in preventing hospitalisations for cardiovascular disease, cerebrovascular disease and pneumonia in the elderly. *Vaccine* 25 (2007) 7313–7321
53. Moreno J, De la Hoz F, Rico A, Cotes K, Porras A. Efectividad de la vacuna contra influenza: metanálisis de literatura. *Biomédica* 2009;29:87-97

54. Monto AS, Ansaldib F, Aspinallc R, McElhaneyd JE, Montañó LF, Nicholg KL, Puig-Barberà J, Schmitti J, Stephensonk I. Influenza control in the 21st century: Optimizing protection of older adults. *Vaccine* 27 (2009) 5043–5053
55. Nicoll A, Ciancio BC, Tsolova S, Blank PR, Yilmaz C. The scientific basis for offering seasonal influenza immunisation to risk groups in Europe. *Euro Surveill.* 2008;13(43):pii=19018. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19018>.
56. Wichmann O, Stöcker P, Poggensee G, Altmann D, Walter D, Hellenbrand W, Krause G, Eckmanns T. Pandemic influenza A(H1N1) 2009 breakthrough infections and estimates of vaccine effectiveness in Germany 2009-2010. *Euro Surveill.* 2010;15(18):pii=19561. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19561>
57. Simpson CR, Ritchie LD, Robertson C, Sheikh A, McMenemy J. Vaccine effectiveness in pandemic influenza - primary care reporting (VIPER): an observational study to assess the effectiveness of the pandemic influenza A (H1N1)v vaccine. *Health Technol Assess.* 2010 Jul;14(34):313-46.
58. Chiromas®  
<https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=63566&formato=pdf&formulario=FICHAS>
59. Inflexal-V®  
<https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=64459&formato=pdf&formulario=FICHAS> .
60. Influvac®  
<https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=57523&formato=pdf&formulario=FICHAS>
61. EMA. Twenty-second pandemic pharmacovigilance update. 19 August 2010 EMA/527985/2010 Patient Health Protection.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2010/08/WC500095870.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/08/WC500095870.pdf)
62. AEMPS. INFORME FINAL SOBRE SEGURIDAD DE LAS VACUNAS FRENTE A LA GRIPE A H1N1 PANDÉMICA EN ESPAÑA Resultados del Plan de Farmacovigilancia de las vacunas pandémicas 16 de noviembre de 2009 a 15 de marzo de 2010.  
[http://www.aemps.es/profHumana/farmacovigilancia/docs/infoReAdver\\_SEFV-H/infoFinal\\_gripeA\\_H1N1.pdf](http://www.aemps.es/profHumana/farmacovigilancia/docs/infoReAdver_SEFV-H/infoFinal_gripeA_H1N1.pdf)
63. Nokleby H, Nicoll A. Risk groups and other target groups – preliminary ECDC guidance for developing influenza vaccination recommendations for the season 2010-11. *Euro Surveill.* 2010;15(12):pii=19525. <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19525>