



ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGIA

www.archbronconeumol.org



Problemática de la vacunación contra la gripe A en España

José M. Bayas Rodríguez*, Alberto L. García-Basteiro y Guillermo Mena Pinilla

Centro de Vacunación de Adultos, Servicio de Medicina Preventiva y Epidemiología, UASP, Hospital Clínic, Barcelona, España

RESUMEN

Palabras clave:

Gripe pandémica
Gripe A (H1N1) 2009
Vacunación antigripal
Adyuvantes
Seguridad
Acontecimientos adversos
España

El desarrollo de vacunas para poder dar respuesta a una nueva pandemia gripal se inició en el año 2004 ante la amenaza de una pandemia por gripe aviar A H5N1. Los posibles escenarios de pandemia contemplaban situaciones muy graves, con alta incidencia y mortalidad. Ante la necesidad de disponer en breve plazo del mayor número posible de vacunas se iniciaron estudios con vacunas "modelo", que permitieron conocer la inmunogenicidad y la seguridad antes de saber con precisión qué virus causaría la pandemia. El empleo de adyuvantes formó parte también de estas estrategias. Posteriormente, se han realizado y se están realizando estudios adicionales con la cepa pandémica A H1N1.

Las estrategias de vacunación adoptadas no han sido de contención de la infección sino de mitigación de sus efectos. La elección de los grupos candidatos a la vacunación no se ha realizado de manera precipitada, se ha hecho tras valorar gran cantidad de información acerca de la epidemiología de la enfermedad y de las características de las vacunas disponibles. La población a vacunar es básicamente la misma en que se recomienda la vacunación de gripe estacional. En el contexto ético de *primum non nocere*, se ha hecho especial énfasis en la vacunación del personal sanitario.

Toda la información disponible avala la seguridad de los adyuvantes y conservantes empleados en algunas de las vacunas autorizadas y así lo ha manifestado la Organización Mundial de la Salud, entre otras muchas instituciones de prestigio.

Tras la administración de 65 millones de dosis en todo el mundo, los distintos sistemas de vigilancia de acontecimientos adversos no han hallado problemas diferentes a los observados con otras vacunas antigripales, ni diferentes a los esperables espontáneamente entre millones de personas.

Es preciso sacar enseñanzas de la evolución de la presente pandemia y de las estrategias para hacerle frente. Habrá otras pandemias.

© 2010 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Issues in vaccination against influenza A in Spain

ABSTRACT

Keywords:

Pandemic influenza
Influenza A (H1N1) 2009
Influenza vaccination
Adjuvants
Safety
Adverse events
Spain

Given the threat of an avian influenza A (H5N1) pandemic, vaccines that could be used in a new influenza pandemic began to be developed in 2004. The possible pandemic scenarios included highly serious situations with high incidence and mortality. Due to the need for the greatest possible number of vaccines to be available in a short period of time, studies with "model" vaccines were started, which allowed the immunogenicity and safety of the vaccines to be determined before identifying which virus would cause the pandemic. The use of adjuvants also formed part of these strategies. Subsequently, studies with the pandemic A (H1N1) strain were performed and additional studies continue to be performed.

The vaccination strategies adopted have not been aimed at containing the infection but rather at ameliorating its effects. The choice of candidate groups for vaccination was not made hastily but after evaluating a large body of information on the epidemiology of the disease and the characteristics of the available vaccines. The population to be vaccinated is basically the same as that recommended to undergo seasonal influenza vaccination. In the ethical context of *primum non nocere* special emphasis has been placed on the vaccination of health personnel.

All the available information supports the safety of the adjuvants and preservatives used in some of the authorized vaccines, as stated by the World Health Organization and many other prestigious organizations.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jmbayas@clinic.ub.es (J.M. Bayas Rodríguez).

Tabla 2
Criterios del Comité para Productos Medicinales para Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para la autorización de vacunas antigripales³

| | Edad 18-60 años | Edad > 60 años |
|---|-----------------|----------------|
| Tasa de seroprotección ^a (%) | > 70 | > 60 |
| Tasa de seroconversión ^b (%) | > 40 | > 70 |
| Factor de seroconversión ^c | > 2,5 | > 2 |

^aPorcentaje de sujetos vacunados con título $\geq 1:40$ (IH: inhibición de la hemaglutinación).

^bPorcentaje de sujetos vacunados con título 4 veces superior.

^cIncremento de las GMT.

casos y 6 fallecimientos. Ello llevó al sacrificio de cientos de miles de aves domésticas. Desde 2003 se asistió a un aumento progresivo en el número de casos en humanos. Los casos confirmados y muertes ocasionadas por cepas H5N1 durante los años 2003, 2004, 2005 y 2006 fueron, respectivamente, 4 y 4, 46 y 32, 98 y 43, y 115 y 79. Aunque posteriormente los casos se han reducido hasta casi la mitad en 2009 respecto al máximo alcanzado en 2006, la realidad es que el número acumulado de casos en el período 2003-2009 (hasta noviembre) es de 444 con 262 defunciones⁹. Esta situación creó una gran preocupación en la comunidad científica ante el riesgo de que se produjera una nueva pandemia por una cepa con elevado poder patógeno¹⁰.

Los requisitos precisos para la emergencia de una pandemia gripal son 3: la existencia de un extenso reservorio salvaje; una amplia variabilidad genética (garantizada por los fenómenos de reordenamiento genético y las mutaciones), y las posibilidades de salto de especie y de transmisión eficiente en el nuevo huésped. Los 2 primeros se cumplían, y se siguen cumpliendo, sobradamente. Por el momento, afortunadamente, con las cepas aviarias H5 no se ha establecido una transmisión eficiente de humano a humano¹¹, si bien pequeños cambios en la secuencia de aminoácidos de la HA podrían permitir esta transmisión¹².

En 2004, algunos expertos, entre ellos el entonces Director General de la OMS, Lee Jong-Wook, advirtieron del carácter "inevitable y posiblemente inminente" de otra pandemia gripal¹³⁻¹⁵. Otros expertos han abundado en el carácter ciertamente impredecible de las pandemias gripales. Las consecuencias sanitarias, económicas y políticas podrían ser muy importantes y difíciles de precisar¹⁶. En este contexto de riesgo razonable de pandemia, cuyas dimensiones podían oscilar dentro de un amplio rango, se pusieron en marcha diversas estrategias de contención y de mitigación de la pandemia. Entre ellas, el desarrollo de vacunas, posiblemente la mejor medida para hacerle frente.

El desarrollo de vacunas pandémicas. Las "vacunas modelo"

Durante estos últimos años, se consideraba que los virus de la gripe A H5 eran los principales candidatos para provocar una pandemia. La inexistencia de contacto anterior con estos virus gripales (población *naïve*) haría necesario el empleo de altas dosis de antígeno vacunal y, muy presumiblemente, la administración de 2 dosis de vacuna para poder lograr una respuesta inmune adecuada. La escasa capacidad de fabricación a escala mundial de vacunas estacionales, de apenas 350 millones de dosis en 2005, en una docena de países, era un elemento adicional de preocupación¹⁷.

Una de las estrategias potenciales de vacunación para afrontar la pandemia era realizar una vacunación "prepandémica" con cepas prototipo para conseguir una protección "parcial" de la población; otra posible estrategia era almacenar dosis de vacuna para ser utilizada al inicio de la pandemia. En la asamblea de mayo de 2007, la OMS alentó la necesidad de disponer de una reserva internacional de vacunas antigripales H5N; varias compañías, como GlaxoSmithkine,

Omnivest, Baxter y Sanofi Pasteur, anunciaron su intención de contribuir a ese fondo¹⁸.

En este contexto, desde 2004 la OMS ha venido recomendando y ofreciendo diversas cepas H5N1 de los clados 1 (Vietnam) y 2 (Indonesia) a los fabricantes de vacunas¹⁹. Se ha investigado con virus inactivados completos, virus fraccionados, subunidades, virus atenuados, etc. Asimismo, la escasa eficiencia de las tecnologías basadas en huevo embrionado para la propagación del antígeno²⁰ llevó a alternativas basadas en la genética inversa²¹ y en cultivos celulares en células VERO²².

El empleo de adyuvantes fue pronto señalado como una opción prometedora, por cuanto al permitir reducir la cantidad de antígeno, hacía posible un notable incremento en la capacidad de fabricación²³. Además de los adyuvantes clásicos, como el hidróxido de aluminio, se consideraron los "nuevos" adyuvantes basados en emulsiones de aceite en agua, como el MF59 de Chiron (Novartis)²⁴ y el AS03 de GlaxoSmithKline²⁵.

En 2006, la OMS presentó un nuevo plan de acción mundial para incrementar el suministro de vacunas contra la gripe pandémica²⁶. Este plan contemplaba diversas estrategias con actividades a corto, medio y largo plazo para reducir la escasez de vacunas contra la gripe pandémica. Destacaba la importancia de aumentar el uso de la vacuna contra la gripe estacional, estimular la capacidad de producción y la necesidad de potenciar la investigación y desarrollo de vacunas más eficaces.

Durante estos últimos años, las agencias reguladoras (EMA y otras) han establecido procedimientos acelerados de autorización para que, a partir de la información de inmunogenicidad y seguridad obtenida de los ensayos clínicos con cepas prototipo, *mock-up* o "modelo", se pudiera disponer en tiempo reducido de vacunas fabricadas con la cepa pandémica, una vez identificada ésta.

Vacunas pandémicas contra el virus de la gripe A (H1N1) 2009. Estrategias de vacunación

Ya antes de la irrupción, en abril de 2009, de la cepa emergente A (H1N1) habían sido registradas (o "preautorizadas") en varios países vacunas "modelo". De este modo, iniciada la pandemia las autoridades reguladoras autorizarían la variación de la cepa de modo análogo a como se hace cada año con las vacunas estacionales. En Europa, se consideró que en el caso de las vacunas pandémicas se utilizaran preferentemente procedimientos centralizados de autorización²⁷.

Los mencionados procedimientos acelerados de autorización se fundamentan en: a) la vacuna "modelo" es idéntica en todo (contenido antigénico, excipientes, adyuvantes, etc.) a la vacuna pandémica, excepto en la cepa (H5N1 frente a H1N1); b) las pruebas clínicas fueron realizadas en sujetos inmunológicamente *naïve* a la cepa contenida en el "modelo", y c) en una población comparable, la seguridad de una vacuna antigripal no se modificaría por el cambio de la cepa.

La hipótesis en la que se sustentaban los planes pandémicos iniciales era que la cepa que produjera la pandemia sería totalmente nueva y probablemente muy patógena. En ese escenario, se consideró de importancia el desarrollo de vacunas con adyuvantes que permitieran reducir la cantidad de antígeno y potencialmente generar protección cruzada ante cierta deriva antigénica. En estos planes no se contemplaba, en la variación para la autorización, la realización de ensayos clínicos con la cepa pandémica, manteniéndose sólo estudios postautorización, ya que ante una pandemia grave era poco realista esperar a los resultados de dichos ensayos.

Afortunadamente, la cepa pandémica A (H1N1) 2009 parece ser muy estable genéticamente² y altamente inmunógena, además de presentar muy baja patogenicidad; por estos motivos, a las previsiones iniciales se han añadido ensayos clínicos con la cepa pandémica que han llevado a la conclusión de que, al menos, para la mayor parte de grupos de población una única dosis será suficiente, en lugar de

las 2 dosis inicialmente previstas a partir de los estudios con vacunas "modelo" H5N1²⁸.

Las estrategias de vacunación en España (y en Europa) han tenido como objetivo mitigar el impacto de la pandemia, enfocando la vacunación a las personas con riesgo elevado de enfermedad grave, protegiendo y asegurando la capacidad de respuesta a la pandemia y protegiendo las infraestructuras críticas para el funcionamiento del país. De este modo, se pretende reducir la mortalidad, los casos graves, las hospitalizaciones y la transmisión a las personas de riesgo (vacunando a los sanitarios)²⁹. Estas estrategias están lógicamente basadas en el comportamiento benigno, hasta ahora, de la pandemia, en las estrategias habituales en la gripe epidémica y en la disponibilidad de vacunas y sus características. En cualquier caso, debe mantenerse una actitud vigilante y adaptar la respuesta a las circunstancias epidemiológicas, que pueden cambiar.

Todas las vacunas autorizadas emplean la cepa propuesta por la OMS: A/California/07/2009 (H1N1)v. En Europa, mediante procedimiento centralizado, se han autorizado 3 vacunas contra la gripe A (H1N1): Pandemrix®, Focetria® y Celvapan®. La información de calidad preclínica y clínica se obtuvo fundamentalmente de los ensayos clínicos realizados con cepas A (H5N1); posteriormente, se ha aportado información adicional, todavía en curso, con la nueva cepa A (H1N1). Las fichas técnicas de estas vacunas fueron aprobadas por el CHMP-EMA y la Comisión Europea a finales de septiembre y primeros de octubre^{30,32}. En la tabla 3 se muestran algunas características destacadas de las 2 vacunas disponibles en España. Ambas vacunas se obtienen mediante tecnología tradicional de huevo embrionado, están adyuvadas con emulsiones de aceite en agua, lo que permite una sustancial reducción de la carga antigénica por dosis y emplean tiomersal en su presentación multidosis. La tercera vacuna autorizada mediante procedimiento centralizado, Celvapan® de Baxter, lo ha sido a partir de estudios *mock-up*, emplea virus enteros inactivados propagados en cultivo celular, la dosis de antígeno es de 7,5 µg y no contiene ni adyuvantes ni tiomersal. La información disponible con relación a coadministración, embarazo y lactancia es equiparable a la de las otras 2 vacunas.

En España, mediante procedimiento de reconocimiento mutuo, se ha autorizado una tercera vacuna: Panenza®, de Sanofi Pasteur MSD³³, específicamente dirigida a embarazadas. Esta vacuna ha sido desarrollada desde cero (*from "Scratch"*) a partir directamente de estudios con la cepa emergente H1N1, emplea virus fraccionado propagado en huevo embrionado. La dosis de antígeno es de 15 µg y no contiene adyuvantes. Hay en presentación unidosis sin tiomersal y multidosis con tiomersal. La información disponible con relación a coadministración, embarazo y lactancia es equiparable a la de las otras vacunas.

Aspectos "polémicos" de las vacunas pandémicas

Número de dosis

Como ya se ha comentado anteriormente, la mayor inmunogenicidad de la cepa pandémica A (H1N1) 2009 respecto a las cepas H5N1 ha permitido revisar a la baja el número de dosis a administrar, de modo que para la mayor parte de grupos de población, una única dosis será suficiente²⁸. Así lo ha manifestado la OMS recogiendo las recomendaciones de diversos expertos, consistentes con las indicaciones de las agencias reguladoras. Los niños de entre 6 meses y 9 años de edad podrían requerir la administración de 2 dosis. Es preciso realizar estudios adicionales que analicen el número de dosis necesario para las personas no inmunocompetentes³⁴.

Adyuvantes

Los adyuvantes basados en emulsiones oleoacuosas que contienen escualeno utilizados en las vacunas antigripales pandémicas son

Tabla 3

Vacunas de gripe pandémica A (H1N1) disponibles en España

| | Pandemrix® | Focetria® |
|------------------|---|---|
| Compañía | GlaxoSmithkline | Novartis |
| Autorización | Estudios "mock up" H5N1 Datos con H1N1 (en 18-60 años) | Estudios "mock up" H5N1 |
| Propagación | Huevo embrionado Virus fraccionado | Huevo embrionado Subunidades |
| Adyuvante | AS03 | MF59 |
| HA por dosis | 3,75 µg | 7,5 µg |
| Presentación | Multidosis (10 dosis) Vial adyuvante + vial antígeno | Multidosis (10 dosis) y unidosis |
| Conservante | Tiomersal | Tiomersal en multidosis |
| Posología | 1 dosis (v. texto) | 1 dosis (v. texto) |
| Coadministración | Lugares separados Posible mayor reactogenicidad | Datos con vacuna estacional Lugares separados Posible mayor reactogenicidad |
| Embarazo | No datos Recomendaciones oficiales | No datos Recomendaciones oficiales |
| Lactancia | Puede usarse | Puede usarse |
| Estabilidad | Usar viales multidosis en 24 h | Usar viales multidosis en 24 h |

HA: hemaglutinina.

el MF59 y el AS03. El primero de ellos se ha utilizado desde 1997 en vacunas antigripales estacionales, de las que se han administrado más de 45 millones de dosis en el mundo y se ha utilizado en algunas comunidades autónomas en España desde 2004 en las campañas de vacuna antigripal estacional. El otro adyuvante no se ha usado hasta ahora en ninguna vacuna comercializada, pero ha sido probado en ensayos clínicos en miles de personas en los últimos años. Ambos con muy buen perfil de seguridad^{28,35,36}.

Como indica el Global Advisory Committee on Vaccine Safety de la OMS³⁵, el escualeno, principal componente de ambos adyuvantes, es una sustancia de origen natural presente en plantas, animales y seres humanos. Se elabora en el hígado de todas las personas y circula por la sangre. El escualeno está también presente en diversos alimentos, productos cosméticos, medicamentos que se dispensan sin receta y complementos alimenticios.

Otro componente del AS03 es el DL- α -tocoferol, es decir, la vitamina E, molécula cuya potencial toxicidad parece poco plausible. AS03 y MF59 contienen también polisorbato 80, aditivo utilizado en muchos medicamentos, incluidos los inyectables. No ha mostrado ningún daño al embrión o feto, ni mayor riesgo de aborto espontáneo en ratas y conejos³⁷.

Conservantes

El tiomersal o 2-(etilmercurio) benzoato de sodio, que contiene un 49,6% de mercurio, se viene utilizando como conservante de vacunas desde 1931, para prevenir la contaminación fúngica y bacteriana, especialmente en los viales multidosis³⁸, jugando un papel capital en la logística de la vacunación DTP y otras vacunas, en el Expanded Program on Immunization de la OMS. En 1999, en Estados Unidos, se recomendó la retirada de tiomersal de todas las vacunas del calendario infantil por su potencial toxicidad³⁹. Aunque se ha señalado que el mercurio contenido en el tiomersal podría estar relacionado con el autismo y otros trastornos del desarrollo infantil⁴⁰, hasta el momento, la comunidad científica no ha encontrado ninguna evidencia que respalde tal riesgo.

Desde 1999 hay varios estudios de cohortes prospectivas y retrospectivas en Reino Unido^{41,42}, Estados Unidos^{43,44} y un estudio ecológico en Canadá⁴⁵ que han excluido esta asociación. Curiosamente, alguno de estos estudios ha encontrado una asociación negativa entre tiomersal recibido en vacunas y autismo^{41,42} y un estudio ecológico en Dinamarca halló un incremento en los diagnósticos de autismo a partir de la retirada del tiomersal⁴⁶. Únicamente un trabajo ha encontrado asociación estadística entre tiomersal y tics en la infancia⁴¹.

Otras revisiones científicas al respecto tampoco han encontrado ninguna relación⁴⁷⁻⁴⁹. Más recientemente, la OMS, el CDC de Atlanta, la EMEA y la AAP, entre otras prestigiosas asociaciones científicas, se han pronunciado a favor del uso de tiomersal en las vacunas incluidas en el calendario infantil⁵⁰⁻⁵³.

A la evidencia epidemiológica de la inocuidad del mercurio contenido en el tiomersal se une el mejor conocimiento de la farmacocinética del etilmercurio. Desde hace años, se ha relacionado la exposición a mercurio en madres a la aparición de trastornos motores y cognitivos en el desarrollo fetal e infantil⁵⁴. Sin embargo, esta relación se basaba en la toxicidad del metilmercurio, que no puede ser extrapolada al etilmercurio del tiomersal. El etilmercurio se metaboliza y excreta con mayor rapidez que el metilmercurio y, por ende, su perfil de toxicidad es sustancialmente menor⁵⁵.

En conclusión, 10 años después de la controversia generada por el uso de tiomersal en vacunas y su hipotética toxicidad, la comunidad científica experta y las instituciones sanitarias internacionales avalan unánimemente el uso del tiomersal como conservante de vacunas. Este apoyo es, por supuesto, extensible a las vacunas contra la gripe pandémica.

Grupos de población que se deben vacunar en España

Como ya se ha comentado, la finalidad de las estrategias de vacunación antigripal en España ha sido mitigar el impacto de la pandemia protegiendo a las personas con mayor riesgo de presentar enfermedad grave. Así, los grupos prioritarios propuestos para recibir la vacuna pandémica son²⁹:

1. Trabajadores sociosanitarios: trabajadores de centros sanitarios de atención primaria y hospitalaria, tanto públicos como privados, y trabajadores de residencias de la tercera edad y de centros de atención a enfermos crónicos.
2. Personas que trabajan en servicios públicos esenciales: fuerzas y cuerpos de seguridad del estado con dependencia nacional, autonómica o local, bomberos, servicios de protección civil, personas que trabajan en servicios de urgencias sanitarias, trabajadores de instituciones penitenciarias y de otros centros de internamiento por resolución judicial.
3. Personas mayores de 6 meses de edad que, por presentar una condición clínica especial, tienen un alto riesgo de complicaciones:
 - Enfermedades cardiovasculares crónicas (excluyendo la hipertensión).
 - Enfermedades respiratorias crónicas (incluyendo displasia broncopulmonar, fibrosis quística y asma moderada-grave persistente).
 - Diabetes mellitus tipos I y II con tratamiento farmacológico.
 - Insuficiencia renal moderada-grave.
 - Hemoglobinopatías y anemias moderadas-graves.
 - Asplenia.
 - Enfermedad hepática crónica avanzada.
 - Enfermedades neuromusculares graves.
 - Pacientes con inmunosupresión (incluida la originada por infección por virus de la inmunodeficiencia humana o por fármacos o en los receptores de trasplantes).
 - Obesidad mórbida (índice de masa corporal ≥ 40).
 - Niños/as y adolescentes, menores de 18 años, que reciben tratamiento prolongado con ácido acetilsalicílico por la posibilidad de desarrollar un síndrome de Reye.
4. Mujeres embarazadas.

De acuerdo a las recomendaciones oficiales²⁹, para los 3 primeros grupos se ha previsto emplear, preferentemente, Focetria® para el grupo de 6 meses a 17 años de edad y para los mayores de 60, y

Pandemrix® para el grupo de 18 a 60 años. Para las embarazadas se ha considerado preferible usar la vacuna no adyuvada Panenza®.

Es preciso remarcar que la recomendación de vacunar a las embarazadas se fundamenta en el mayor riesgo de complicaciones tras la infección gripal, especialmente en etapas avanzadas del embarazo⁵⁶. Se dispone de amplia experiencia acerca de la seguridad y eficacia de vacunas antigripales estacionales no adyuvadas^{57,58}. En Europa, algunos países como España han optado por recomendar vacunas no adyuvadas para las embarazadas, mientras que otros, como Reino Unido, han recomendado vacunas adyuvadas⁵⁹. La OMS ha remarcado que todas las vacunas autorizadas por las agencias reguladoras son seguras y se pueden administrar a las mujeres embarazadas⁶⁰.

Respecto a la vacunación de los profesionales de la salud, la recomendación se fundamenta en los siguientes aspectos: a) evitar la transmisión del virus a los pacientes y a otros sanitarios⁶¹, ya que aunque los propios pacientes hayan sido vacunados (algunos como los neonatos no pueden serlo), la respuesta puede ser deficiente; b) evitar el absentismo para conseguir un mantenimiento de los servicios acorde a las necesidades; c) evitar el "presentismo", es decir, que los sanitarios infectados pero asintomáticos o con síntomas menores continúen trabajando y propagando así la infección, y d) jugar un rol "ejemplar", ya que es difícil recomendar lo que uno mismo no practica. Cabe añadir que el sanitario vacunado obtiene el beneficio adicional de conseguir protección personal y familiar.

De acuerdo al principio de *primun non nocere*, la aceptación de la vacunación por los sanitarios, muy especialmente de aquellos en contacto frecuente con pacientes de alto riesgo (neonatos, trasplantados, etc.) es, además, una cuestión de ética profesional.

Seguridad de las vacunas pandémicas

Como cabía esperar, los informes de distintos organismos nacionales e internacionales revelan que los acontecimientos adversos (AA) tras la vacunación no difieren de los de la vacuna antigripal estacional⁶². El último informe de la OMS acerca de la seguridad de las vacunas pandémicas disponible a 13 de diciembre de 2009, data del 19 de noviembre de 2009. Este informe estimaba que se habían vacunado 65 millones de personas. Los AA más frecuentemente reportados han sido locales, como enrojecimiento y dolor en el lugar de la inyección, así como síntomas generales como fiebre, dolor de cabeza y dolor muscular, entre otros⁶³, de acuerdo a lo contemplado en las fichas técnicas³⁰⁻³³.

Los sistemas de vigilancia de AA difieren de un país a otro. Aunque estos sistemas infraestiman el número real de casos, son la mejor herramienta para detectar AA potencialmente asociados a la vacunación que por su rareza escaparían al seguimiento de los ensayos clínicos. Además, constituyen sistemas de alerta que abren paso a investigar hipotéticos acontecimientos graves. La información de AA en diversos países se puede consultar en la página web del Centro Colaborador de la OMS para la Monitorización de AA de Uppsala (Suecia)⁶⁴.

En España, se estima que desde el 16 de noviembre hasta el 10 de diciembre se ha administrado 1 millón y medio de dosis de vacuna pandémica. En ese período se ha recibido un total de 441 casos de sospecha de AA, la mayoría reacciones locales y sistémicas inespecíficas como cansancio, dolores musculares, articulares y mareos. Ha habido 8 casos de reacciones de hipersensibilidad (descritas como posibles AA de la vacuna). También ha habido 1 caso de síndrome de Guillan Barré, 2 casos de parálisis facial y 1 caso de aborto espontáneo que están siendo investigados. No hay evidencia de que estos casos se relacionen con la vacuna, si bien ha habido relación temporal entre la vacunación y el inicio de los síntomas⁶⁵.

Hasta el 24 de noviembre, se han distribuido cerca de 52 millones de dosis de vacuna antigripal en Estados Unidos. El Sistema de Notificación de AA Vacunales (VAERS) ha recibido 3.783 informes de AA y el 95% ha sido catalogado como no grave. Ha habido 13 muertes

que no se han relacionado causalmente con la vacuna y 10 casos de síndrome de Guillain Barré que están siendo investigados⁶⁶.

En Suiza, hasta el 4 de diciembre, con cerca de 3 millones de dosis de vacunas distribuidas, se habían notificado 289 casos de AA. Entre ellos, 3 casos de muerte intrauterina tras la vacunación, en 2 casos se han encontrado otras causas como probables desencadenantes del aborto y se sigue investigando el tercer caso. Se han registrado 8 muertes, todas ellas en pacientes con enfermedades previas graves que por sí solas explican el fatal desenlace⁶⁷.

En Reino Unido se dispone de información hasta el 1 de diciembre. Sobre cerca de 2 millones de dosis se han notificado 4.520 AA. Entre los graves constan 5 muertes, entre ellas 1 caso de muerte intrauterina, aunque sin evidencia de relación causal con la vacuna. También se ha notificado 1 caso de síndrome de Guillain Barré, que sigue siendo investigado. Los AA más frecuentes han sido reacciones locales, síndrome pseudogripal, reacciones psicogénicas y fiebre. La duración de la mayoría de ellos ha sido breve⁶⁸.

En Suecia se han repartido alrededor de 3,4 millones de dosis hasta el 17 de noviembre. Se han recibido cerca de 1.000 informes de AA. Entre ellos, 3 casos de reacciones anafilácticas; 2 de ellos eran alérgicos previamente conocidos (1 al huevo) y el tercero no tenía historia de alergias conocida. En total, ha habido 249 informes relacionados con hipersensibilidad, de los cuales 46 ya tenían historia de alergias conocida. Ha habido 4 abortos espontáneos, si bien se han vacunado más de 31.000 mujeres embarazadas. También destacan 2 reacciones de rechazo a trasplante tras la vacunación, aunque en ambos hay otros argumentos más plausibles que explicarían el rechazo. De las 12 muertes asociadas temporalmente con la vacuna, en ninguna se ha establecido relación causal⁶⁹.

En resumen, los distintos sistemas de vigilancia de AA a las vacunas pandémicas contra la gripe A (H1N1) muestran, hasta la fecha, resultados similares a los hallados con otras vacunas antigripales. Los AA graves detectados no difieren tampoco sustancialmente de los problemas de salud que cabe esperar que sucedan entre millones de personas⁷⁰, buena parte de ellas con patologías de base de gravedad variable.

Comentario final

Una declaración de la Asociación Española de Vacunología^{36,71} de 1 de diciembre de 2009, concluye: "... el trabajo conjunto realizado por la comunidad científica internacional, la OMS, las agencias que regulan la autorización de las vacunas y nuestras autoridades sanitarias supone un esfuerzo coordinado, dirigido también a los países en vías de desarrollo que es absolutamente encomiable. Nunca antes la humanidad se había situado en un momento de conocimiento e investigación global que permitiese una respuesta tan rápida como la actual. Además, la reducida gravedad actual permite aprender lecciones para un futuro.

La vacunación es probablemente la mejor herramienta de que disponemos para poder combatir esta pandemia, sería lamentable perder los beneficios que puede proporcionar este recurso por no actuar con racionalidad".

Conflicto de intereses

José M. Bayas ha investigado sobre vacunas de GlaxoSmithKline y Sanofi Pasteur MSD (vacunas antigripales y otras vacunas).

Alberto L. García-Basteiro y Guillermo Mena declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. WHO. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2009-2010 influenza season (northern hemisphere winter). *Wkly Epidemiol Rec.* 2009;84:65-72.
2. WHO. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2010 influenza season (southern hemisphere winter). *Wkly Epidemiol Rec.* 2009;84:421-31.
3. EMEA. Note for guidance on harmonisation of requirements for influenza vaccines [consultado 11-12-2009]. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/bwp/021496en.pdf>
4. EMEA. Guideline on dossier structure and content for pandemic influenza vaccine marketing authorization application [consultado 17-12-2009]. Disponible en: <http://archives.who.int/prioritymeds/report/append/62EMEAguidelines.pdf>
5. EMEA. Guideline on dossier structure and content for pandemic influenza vaccine marketing authorization application (revisión) [consultado 17-12-2009]. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/vwp/471703enfin.pdf>
6. Schafer W. Vergleichende Sero-immunologische Untersuchungen Über die viren der Influenza and Klassischen Goflugelpest Zestschr. *Natur für Schung.* 1955;10b:81-91.
7. World Organisation for Animal Health [consultado 11-12-2009]. Disponible en: http://www.oie.int/download/AVIAN%20INFLUENZA/A_AI-Asia.htm
8. Beigel JH, Farrar J, Han AM, Hayden FG, Hyer R, De Jong MD, et al; Writing Committee of the World Health Organization (WHO) Consultation on Human Influenza A/H5. Avian influenza A (H5N1) infection in humans. *N Engl J Med.* 2005;353:1374-85.
9. Cumulative Number of Confirmed Human Cases of Avian Influenza A(H5N1) Reported to WHO [consultado 11-12-2009]. Disponible en: http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2009_11_27/en/index.html
10. Belshe RB. The Origins of Pandemic Influenza - Lessons from the 1918 Virus. *New Eng J Med.* 2005;353:2209-11.
11. Ungchusak K, Auewarakul P, Dowell SF, Kitphati R, Auwanit W, Puthavathana P, et al. Probable person-to-person transmission of avian influenza A (H5N1). *N Engl J Med.* 2005;352:333-40.
12. Yamada S, Suzuki Y, Suzuki T, Le MQ, Nidom CA, Sakai-Tagawa Y, et al. Haemagglutinin mutations responsible for the binding of H5N1 influenza A viruses to human-type receptors. *Nature.* 2006;444:378-82.
13. Webby RJ, Webster RG. Are we ready for pandemic influenza? *Science.* 2003;302:1519-22.
14. Lazzari S, Stöhr K. Avian influenza and influenza pandemics. *Bull World Health Organ.* 2004;82:242 [consultado 11-12-2009]. Disponible en: <http://www.who.int/bulletin/volumes/82/4/242.pdf>
15. WHO. World is ill-prepared for "inevitable" flu pandemic. *Bull World Health Organ.* 2004;82:317-8 [consultado 11-12-2009]. Disponible en: <http://www.who.int/bulletin/volumes/82/4/who%20news.pdf>
16. Banco Mundial [consultado 11-12-2009]. Disponible en: <http://web.worldbank.org/WBSITE/EXTERNAL/BANCOMUNDIAL/EXTTEMAS/EXTTOPHEANUTPOPINSPA/EXTTOPAVIFLUINSPA/0,menuPK:1811988-pagePK:64168427-piPK:64168435-theSitePK:1811953,00.html>
17. Bayas Rodríguez JM, Campíns Martí M. Estado actual de las vacunas frente a la gripe pandémica. *Enfer Infecc Microbiol Clin.* 2008;26 Supl 1:78-85.
18. WHO [consultado 11-12-2009]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2007/s14/en/index.html>
19. WHO [consultado 11-12-2009]. Disponible en: http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/recommendationvaccine.pdf
20. Stephenson I, Bugarini R, Nicholson KG, Podda A, Wood JM, Zambon MC, et al. Cross-reactivity to highly pathogenic avian influenza H5N1 viruses after vaccination with nonadjuvanted and MF59-adjuvanted influenza A/Duck/Singapore/97 (H5N3) vaccine: a potential priming strategy. *J Infect Dis.* 2005;191:1210-5.
21. Webby RJ, Pérez DR, Coleman JS, Guan Y, Knight JH, Govorkova EA, et al. Responsiveness to a pandemic alert: use of reverse genetics for rapid development of influenza vaccines. *Lancet.* 2004;363:1099-103.
22. Ehrlich HJ, Müller M, Oh HM, Tambyah PA, Joukhadar C, Montomoli E, et al. A clinical trial of a whole-virus H5N1 vaccine derived from cell culture. *N Engl J Med.* 2008;358:2573-84.
23. Rümke HC, Bayas JM, De Juanes JR, Caso C, Richardus JH, Campins M, et al. Safety and reactogenicity profile of an adjuvanted H5N1 pandemic candidate vaccine in adults within a phase III safety trial. *Vaccine.* 2008;26:2378-88.
24. Stephenson I, Nicholson KG, Colegate A, Podda A, Wood J, Ypma E, et al. Boosting immunity to influenza H5N1 with MF59-adjuvanted H5N3 A/Duck/Singapore/97 vaccine in a primed human population. *Vaccine.* 2003;21:1687-93.
25. Leroux-Roels I, Borkowski A, Vanwolleghe T, Dramé M, Clement F, Hons E, et al. Antigen sparing and cross-reactive immunity with an adjuvanted rH5N1 prototype pandemic influenza vaccine: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;370:580-9.
26. WHO. Global pandemic influenza action plan to increase vaccine supply [consultado 11-12-2009]. Disponible en: http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/CDS_EPR_GIP_2006_1.pdf
27. EMEA. Guideline on submission on Marketing Authorisation application for pandemic influenza vaccines through the centralised procedure [consultado 15-12-2009]. Disponible en: www.emea.europa.eu/pdfs/human/vwp/498603en.pdf
28. EMEA. Pandemic influenza A(H1N1)v vaccines authorised via the core dossier procedure. Explanatory note on scientific considerations regarding the licensing of pandemic A(H1N1)v vaccines [consultado 15-12-2009]. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/pandemicinfluenza/60825909en.pdf>
29. Subcomité de Vacunas y Antivirales del Plan de Preparación ante una Pandemia de Gripe. Vacunas pandémicas. Consideraciones y recomendaciones de su utilización en el contexto actual [consultado 15-12-2009]. Disponible en: http://www.extfiles.murciasalud.es/recursos/ficheros/167160-msc_vacunas_pandemicas_30octubre09.pdf
30. Ficha técnica de Pandemrix [consultado 15-12-2009]. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/pandemrix/emea-combined-h832es.pdf>

31. Ficha técnica de Focetria [consultado 15-12-2009]. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/focetria/emea-combined-h710es.pdf>
32. Ficha técnica de Celvapan [consultado 15-12-2009]. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/celvapan/spc/emea-spc-h982pu06es.pdf>
33. Ficha técnica de Panenza [consultado 22-12-2009]. Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=71626&formato=pdf&formulario=FICHAS>
34. WHO. Use of the pandemic (H1N1) 2009 vaccine [consultado 16-12-2009]. Disponible en: http://www.who.int/csr/disease/swineflu/frequently_asked_questions/vaccine_preparedness/use/en/index.html
35. OMS. Vacunas con adyuvantes que contiene escualeno [consultado 16-12-2009]. Disponible en: http://www.who.int/vaccine_safety/topics/adjuvants/squalene/es/index.html
36. Declaración de la Asociación Española de Vacunología sobre la vacunación antigripal pandémica [consultado 16-12-2009]. Disponible en: http://www.vacunas.org/index.php?option=com_content&task=view&id=9920&Itemid=360
37. Paul-Ehrlich-Institut. Pandemic vaccines in pregnancy. Safety aspects [consultado 16-12-2009]. Disponible en: http://www.pei.de/cln_109/nn_1509734/DE/infopresse/presse-briefing-statement.html#doc1647442bodyText4
38. U.S. Patent 1,672,615 "Alkyl Mercuric Sulphur Compound" [consultado 16-12-2009]. Disponible en: http://www.google.com/patents?id=Dlt5AAAAEBA&printec=abstract&zoom=4&source=gbs_overview_r&cad=0#v=onepage&q=&f=false
39. CDC. Thimerosal in vaccines: a joint statement of the American Academy of Pediatrics and the Public Health Service. MMWR. 1999;48:563-5.
40. Bernard S, Enayati A, Redwood L, Roger H, Binstock T. Autism: a novel form of mercury poisoning. Review. Med Hypotheses. 2001;56:462-71.
41. Heron J, Golding J; ALSPAC Study Team. Thimerosal exposure in infants and developmental disorders: a prospective cohort study in the United Kingdom does not support a causal association. Pediatrics. 2004;114:577-83.
42. Andrews N, Miller E, Grant A, Stowe J, Osborne V, Taylor B. Thimerosal exposure in infants and developmental disorders: a retrospective cohort study in the United Kingdom does not support a causal association. Pediatrics. 2004;114:584-91.
43. Verstraeten T, Davis RL, DeStefano F, Lieu TA, Rhodes PH, Black SB, et al. Safety of thimerosal-containing vaccines: a two-phased study of computerized health maintenance organization databases. Pediatrics. 2003;112:1039-48. Erratum in: Pediatrics. 2004;113:184.
44. Thompson WW, Price C, Goodson B, Shay DK, Benson P, Hinrichsen VL, et al. Early thimerosal exposure and neuropsychological outcomes at 7 to 10 years. N Engl J Med. 2007;357:1281-92.
45. Fombonne E, Zakarian R, Bennett A, Meng L, McLean-Heywood D. Pervasive developmental disorders in Montreal, Quebec, Canada: prevalence and links with immunizations. Pediatrics. 2006;118:e139-50.
46. Madsen KM, Lauritsen MB, Pedersen CB, Thorsen P, Plesner AM, Andersen PH, et al. Thimerosal and the occurrence of autism: negative ecological evidence from Danish population-based data. Pediatrics. 2003;112:604-6.
47. Miller L, Reynolds J. Autism and vaccination-the current evidence. Review. J Spec Pediatr Nurs. 2009;14:166-72.
48. Clements CJ. The evidence for the safety of thiomersal in newborn and infant vaccines. Vaccine Review. 2004;22:1854-61.
49. Jeffrey S, Gerber JS, Offit PA. Vaccines and autism: a tale of shifting hypotheses. Clinical Infectious Diseases. 2009;48:456-61.
50. CDC - Seasonal Influenza (Flu). Thimerosal in Seasonal Influenza Vaccine [consultado 16-12-2009]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/Flu/about/qa/thimerosal.htm>
51. EMEA Public Statement on Thiomersal in vaccines for human use. Recent evidence supports safety of thiomersal containing vaccines [consultado 16-12-2009]. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pus/119404en.pdf>
52. AAP. Facts for Parents About Autism and Vaccine Safety From the American Academy of Pediatrics (AAP), July 2009 [consultado 16-12-2009]. Disponible en: <http://www.aap.org/advocacy/releases/autismfactsforparents.pdf>
53. WHO. The Global Advisory Committee on Vaccine Safety. Statement on Thiomersal. World Health Organization [consultado 16-12-2009]. Disponible en: http://www.who.int/vaccine_safety/topics/thiomersal/statement_jul2006/en/index.html
54. Myers GJ, Davidson PW. Does methylmercury have a role in causing developmental disabilities in children? Environ Health Perspect. 2000;108 Suppl 3:413-20.
55. Pichichero ME, Gentile A, Giglio N, Umido V, Clarkson T, Cernichiari E, et al. Mercury levels in newborns and infants after receipt of thimerosal-containing vaccines. Pediatrics. 2008;121:208-14.
56. Jamieson D, Honein M, Rasmussen S, Williams J, Swerdlow D, Biggerstaff M, et al. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. Lancet. 2009;374:451-8.
57. Muñoz F, Greisinger A, Wehmanen O, Mouzoon M, Hoyle J, Smith F, et al. Safety of influenza vaccination during pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2005;192:1098-106.
58. Zaman K, Roy E, Arifeen S, Rahman M, Raqib R, Wilson E, et al. Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. N Eng J Med. 2009;359:1555-64.
59. Department of Health. The H1N1 swine flu vaccination programme 2009-2010 [consultado 20-12-2009]. Disponible en: http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@en/documents/digitalasset/dh_107190.pdf
60. WHO. Safety of pandemic (H1N1) 2009 vaccines [consultado 20-12-2009]. Disponible en: http://www.who.int/csr/disease/swineflu/frequently_asked_questions/vaccine_preparedness/safety_approval/en/index.html
61. Pareek M, Clark T, Dillon H, Kumar R, Stephenson I. Willingness of healthcare workers to accept voluntary stockpiled H5N1 vaccine in advance of pandemic activity. Vaccine. 2009;27:1242-7.
62. CDC. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. MMWR Recomm Rep. 2009;58:1-52.
63. WHO. Safety of pandemic vaccines. Global Alert and Response. 10 November, 2009 [consultado 20-12-2009]. Disponible en: http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/briefing_20091119/en/index.html
64. Uppsala Monitoring Centre: WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring. A/H1N1 Flu Vaccine Monitoring [consultado 20-12-2009]. Disponible en: <http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=85898>
65. Informe sobre sospechas de reacciones adversas asociadas a las vacunas pandémicas frente a la gripe A/H1N1 notificadas al Sistema Español de Farmacovigilancia Humana. 10 de Diciembre, 2009. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, MSPS [consultado 13-12-2009]. Disponible en: http://www.aemps.es/profHumana/farmacovigilancia/docs/infoReAdver_SEFV-H/infoReAdver_gripeA_H1N1_30n-8d09.pdf
66. Summary of 2009 monovalent H1N1 Influenza Vaccine Data-Vaccine Adverse Event Report System. 24 de Noviembre, 2009 [consultado 13-12-2009]. Disponible en: http://vaers.hhs.gov/resources/2009H1N1Summary_Dec4.pdf
67. Swiss Agency for Therapeutic Products. Latest Information about Vigilance for H1N1 flu vaccines in Switzerland. 4 Diciembre 2009 [consultado 13-12-2009]. Disponible en: <http://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00091/01046/01055/index.html?lang=en>
68. Suspected adverse drug reaction (ADR) analysis: swine flu vaccines - H1N1 (Celvapan and Pandemrix) 10 de Diciembre, 2009. Swine flu information. Safety Information. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency [consultado 13-12-2009]. Disponible en: <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Swinefluinformation/index.htm>
69. Summary of Adverse Drug Reaction reports in Sweden with Pandemrix received through November 20. 26 de Noviembre 2009. Medical Products Agency [consultado 13-12-2009]. Disponible en: <http://www.lakemedelsverket.se/english/All-news/NYHETER--2009/Summary-of-Adverse-Drug-Reaction-reports-in-Sweden-with-Pandemrix-received-through-November-20/>
70. Black S, Eskola J, Siegrist CA, Halsey N, Macdonald N, Law B, et al. Importance of background rates of disease in assessment of vaccine safety during mass immunisation with pandemic H1N1 influenza vaccines. Lancet. 2009. Epub ahead of print.
71. Asociación Española de Vacunología. Disponible en: <http://www.vacunas.org/>