

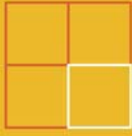


## 7.- MANEJO TERAPÉUTICO Y PREVENTIVO

### 7.1 Utilización de los fármacos antivirales en el tratamiento y profilaxis de los pacientes infectados por el virus de la influenza H1N1

#### ¿Qué pacientes deberán recibir tratamiento antiviral frente a la gripe pandémica?

- **Fármacos antivirales en el tratamiento.** Se trata de un grupo de fármacos que se han venido utilizando desde hace tiempo en el tratamiento de la gripe estacional. Existen dos grandes grupos: las **adamantinas** (amantadina, rimantadina) y los pertenecientes al grupo de los **inhibidores de la neuraminidasa (IN)**, oseltamivir y zanamivir. El **virus H1N1 es resistente a las adamantinas**, por lo que en este proceso no está indicado en ningún caso su empleo. Con la aparición de la pandemia de virus de la gripe A (H1N1) han sido ampliamente recomendados para su tratamiento por los organismos internacionales responsables de la vigilancia y control de la misma.
- **Mecanismo de acción y resistencia de los IN.** Los IN inhiben de forma selectiva la neuraminidasa viral. La neuraminidasa rompe el enlace entre los residuos de ácido siálico de las glucoproteínas de la superficie de la célula huésped y la hemaglutinina viral, para que se produzca la liberación de los viriones desde las células infectadas. De esta forma, la inhibición de la neuraminidasa impide la liberación de nuevas partículas virales y la propagación de la infección por el epitelio respiratorio.
- **Eficacia de los IN en el tratamiento de la gripe.** No existen ensayos clínicos publicados sobre la eficacia de los IN en la profilaxis y el tratamiento de la gripe A H1N1. Las pruebas de su eficacia provienen de ensayos clínicos realizados en personas afectadas por gripe estacional.
  - **Tratamiento de gripe estacional:** Existen *dos revisiones sistemáticas* que evalúan el efecto de estos fármacos.
    1. **Revisión Cochrane (2006)** concluye que hay una **reducción de la duración de los síntomas de gripe** en pacientes sanos que en el caso de oseltamivir supone una reducción de la duración de los síntomas en 21 horas. También acortó **el tiempo de reincorporación al trabajo. En pacientes sanos encuentra una reducción de las complicaciones respiratorias, fundamentalmente bronquitis**, de 4.9% en el grupo placebo frente a 2.0% en el grupo de oseltamivir con un riesgo relativo (RR) de 0.42. La reducción absoluta de riesgo (RAR) fue del 2.9% (IC 95% 1.3% a 4.4%) con un NNT de 35 (IC 95% 23 a 78). Estos datos se deben tomar con precaución dado que se obtienen de un número reducido de eventos (48).
    2. **Revisión realizada por Burch y cols (2009)** evalúa los efectos del tratamiento con IN en **adultos sanos y adultos con factores de**



**riesgo** de complicaciones con síntomas gripales. Hubo una **reducción en la duración de los síntomas** de 0,98 días de media para zanamivir y de 0,74 días para oseltamivir en los pacientes de riesgo y de 0,57 días para el zanamivir y 0,55 días para el oseltamivir **en pacientes sanos**. No existen datos suficientes para determinar el efecto sobre la aparición de complicaciones de la gripe. El **consumo de antibióticos disminuyó en ambos grupos**, pero los datos no fueron consistentes por el tamaño pequeño de los estudios analizados. No encontró beneficios en cuanto a la disminución de complicaciones respiratorias que pueden requerir el uso de antibióticos en el análisis por intención de tratar, aunque en pacientes con gripe confirmada la disminución de complicaciones fue significativa (12.2% vs 18.5%), NNT de 16 (IC 95% 9 a 89) (49).

- En resumen, **los IN acortan modestamente la duración de los síntomas** tanto en pacientes **previamente sanos** como con **factores de riesgo de complicaciones** por gripe estacional **sin aportar datos concluyentes** en cuanto a su efecto sobre la disminución **de complicaciones respiratorias, progresión a enfermedad severa o necesidad de hospitalización**.
- **Tratamiento de la gripe AH1N1**. Aunque no se dispone de ensayos clínicos sobre la reducción de la morbilidad con el uso de antivirales en gripe AH1N1, en series de casos de pacientes publicadas recientemente en **pacientes infectados por el virus AH1N1 que han sido hospitalizados el uso de antivirales parece ser beneficioso**, sobre todo cuando se inicia en las primeras 48 horas del comienzo de los síntomas disminuyendo el número de admisiones en la UCI y de fallecimientos (17). El tratamiento con oseltamivir se asoció con una mayor supervivencia en pacientes hospitalizados por neumonía por gripe AH1N1 (50).
- En las series de caso publicadas el **tratamiento inmediato** con medicamentos antivirales para las personas infectadas con el virus A (H1N1) se ha asociado a un mejor pronóstico de la enfermedad y a mayores posibilidades de supervivencia (17, 35).
- **Seguridad-Efectos adversos**. No hay una tendencia clara a la presentación de mayores efectos adversos en los grupos tratados con IN que en los controles. Cuando aparecen, en general son bien tolerados con pocos efectos adversos graves o que ocasionen retiradas de tratamiento por efectos adversos (51).
  - Oseltamivir **produce náuseas en un 11%** de los adultos frente a un 7% del placebo (NND: 25). La incidencia de **vómitos es del 8%** frente al 3% (NND: 20). (52)



- Otros efectos adversos descritos menores pero graves incluyen reacciones cutáneas importantes (como síndrome de Stevens-Johnson y angioedema), aumento de transaminasas y hepatitis, confusión y convulsiones. Se han notificado casos de arritmia y trastornos visuales. También se han comunicado casos de muerte súbita durante el sueño y casos de trastornos graves del comportamiento, incluido suicidios en adolescentes.
- El zanamivir se ha asociado ocasionalmente a broncospasmo grave y con deterioro de la función respiratoria, sobre todo en pacientes con asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Los niños y las personas de edad avanzada pueden tener dificultad para utilizar el sistema de inhalación del zanamivir.
- **Resistencias.**
  - **En el año 2008 en EEUU se detectó resistencia de alto nivel del virus de la gripe AH1N1 estacional al oseltamivir (más del 90% de los casos).** Esta cepa mantenía su sensibilidad frente a zanamivir (53). La prevalencia de la resistencia a oseltamivir de los virus AH1N1 en la Región europea de la OMS era del 25%. La resistencia a oseltamivir es debida a alteraciones de la composición de aminoácidos de la neuraminidasa (H275Y) por mutaciones en el gen que la codifica la neuraminidasa. La ECDC comenta que a partir de los datos disponibles parece improbable que exista una relación directa entre la exposición a oseltamivir y la aparición a nivel individual de estas resistencias. También parece improbable su existencia a nivel comunitario. Se trataría de una resistencia natural
  - Aunque **hasta el momento el virus pandémico A/H1N1, es sensible a los dos IN, oseltamivir y zanamivir, recientemente han aparecido resistencias al oseltamivir en algunos países (Japón, Dinamarca, Hong Kong, EEUU).** Todos estos virus tienen la misma mutación H275Y que les confiere resistencia al oseltamivir y permanecen sensibles al zanamivir. Por el momento, estas cifras son relativamente pequeñas a nivel mundial, aunque puede producirse un aumento de la resistencia como consecuencia de su uso masivo (54).
  - Los virus resistentes al oseltamivir no parece causar una forma distinta o más grave de gripe
- **Uso de medicamentos antivirales en pacientes embarazadas con gripe A (H1N1).** Durante el embarazo, y especialmente en el segundo y tercer trimestres, existe un mayor riesgo de presentar complicaciones asociadas a la infección por el nuevo virus de la gripe pandémica A (H1N1). Esto no es exclusivo de este virus sino que ya se ha observado en pandemias anteriores de la gripe y en las epidemias de gripe estacional. Entre las complicaciones destaca la neumonía, que puede favorecer el aborto espontáneo o partos prematuros. También se ha observado una progresión más rápida



a complicaciones respiratorias. No existen datos publicados sobre la magnitud ni alcance de estas observaciones para este grupo de población. **Oseltamivir y Zanamivir son fármacos considerados categoría C para la administración a mujeres embarazadas.** Con los datos actuales no se han descrito riesgos de toxicidad para el feto (51).

- En relación con la selección del fármaco antiviral para tratamiento de la gripe en embarazadas, los organismos internacionales y agencias reguladoras están de acuerdo a la hora de **recomendar preferentemente oseltamivir, por disponer de más datos sobre su seguridad** (51).
- **Fármacos antivirales en la profilaxis.**
  - Existen estudios sobre la eficacia de oseltamivir y zanamivir frente a placebo en la prevención de la gripe estacional. No hay ninguna prueba de la eficacia en los pacientes pertenecientes a los llamados grupos de riesgo, por lo que no se aconseja su uso generalizado como tratamiento preventivo (55, 56).

#### Tratamiento de la gripe. **Dosificaciones autorizadas de antivirales en adultos (57)**

Indicación	Dosis
Tratamiento <sup>a, c</sup>	
Oseltamivir <sup>b</sup>	75 mg 2 veces al día durante 5 días
Zanamivir	10 mg (2 inhalaciones) 2 veces al día durante 5 días.
Profilaxis	
Oseltamivir <sup>b</sup>	75 mg una vez al día durante 10 días.
Zanamivir	10 mg (2 inhalaciones) una vez al día durante 10 días.

<sup>a)</sup> Se recomienda inicio precoz de su uso dentro de 48 horas del comienzo de los síntomas, preferiblemente a las 12 horas<sup>1</sup>

<sup>b)</sup> Se recomienda ajuste de dosis en personas con aclaramiento de creatinina <30 ml/min. No se recomienda utilizar en personas con Clcr ≤10 ml/min o en diálisis.

<sup>c)</sup> El oseltamivir ha sido aprobado inicialmente para el tratamiento de niños mayores de un año de edad, ha recibido la autorización por la EMEA, bajo una autorización de uso de emergencia, para el tratamiento en niños menores de un año con contagio de gripe A (H1N1). El zanamivir está aprobado para el tratamiento en niños mayores de 7 años y es un medicamento administrado por vía inhalatoria.

### Recomendaciones

- **La decisión sobre el tratamiento en la infección por el virus AH1N1, en un paciente determinado debe basarse en su estado clínico. En este sentido se debería tratar**



## con antivirales:

- **A pacientes con criterios de gravedad clínica previamente sanos**
- **A los pacientes con síntomas clínicos que pertenezcan a los llamados grupos de alto riesgo de complicaciones, en especial a pacientes embarazadas y pacientes con obesidad mórbida, independientemente del nivel de gravedad que presente. Esta recomendación debe extenderse a todos los grupos de edad, incluidos niños menores de 1 año**
- **El tratamiento se debe instaurar de forma precoz, preferiblemente antes de 48 horas de comienzo del cuadro**
- **Los pacientes que no pertenezcan a los grupos de riesgo y presenten cuadro clínico sin datos de gravedad, no deben recibir tratamiento con antivirales, siendo suficiente el tratamiento sintomático.**
- **No se aconseja el uso de la profilaxis con antivirales como tratamiento preventivo.**

## 7.2 Recomendaciones para la vacunación de la gripe estacional y pandémica

### ¿Qué pacientes deberán ser vacunados frente a la gripe pandémica?

- El uso de la vacuna va encaminado a **reducir el impacto de la infección y por lo tanto su indicación se realiza en función de los mismos criterios utilizados para la gripe estacional**, indicando la vacunación de aquellos grupos con mayor riesgo de complicaciones y de grupos que prestan servicios esenciales para la comunidad.
- En el caso de la vacuna pandémica **deberá adecuarse esta indicación al mayor riesgo observado en función de la edad** y por supuesto su uso está totalmente condicionado a la disponibilidad de dosis.
- Por otra parte, aunque en la actualidad existe un predominio de la circulación del virus A H1N1 pandémico, el resto de cepas A y B es posible que continúen circulando en el periodo estacional característico.
- **Vacunas autorizadas en Europa:**
  - A nivel mundial se han autorizado el uso de varias vacunas antipandémicas, tanto a base de virus vivos atenuados como a base de virus muertos con o sin adyuvante. En la actualidad se dispone de cinco vacunas inactivadas contra la cepa pandémica para su uso en la Unión Europea (UE): **Celvapan® (Baxter)**, **Pandemrix® (GSK)**, **Focetria® (Novartis)**, **Fluval P® (Omninvest)**, está última de fabricación y uso exclusivo en Hungría. Todas las vacunas autorizadas



en todo el mundo se basan en el mismo aislamiento inicial de la **cepa del virus influenza A/California/7/2009**. Las vacunas difieren en las condiciones preparación de antígeno, el contenido de antígenos y de adyuvante.

- España dispondrá de tres vacunas inactivadas. Las fabricadas por Novartis (antígenos de superficie) y GSK (virus fraccionados inactivados) con adyuvantes y la de Sanofi- Pasteur, sin adyuvantes.

NOMBRE (Compañía)	Presentaciones	Cultivo	Potencia	Adyuvante	Virus
<b>FOCETRIA (Novartis)</b>	Monodosis; jeringa precargada Multidosis: vial (10 dosis)	Huevos	7,5 µg	<b>MF-59</b> Escualeno 9.75 mg Polisorbato 80 1.175 mg Sorbitan trioleato 1.175 mg	Subunidades
<b>PANDEMRIX (GSK)</b>	Multidosis: vial adyuvante + vial antígeno (10 dosis)	Huevos	3,75 µg	<b>AS03</b> Escualeno 10.69 mg α-tocoferol 11.86 mg Polisorbato 80 4.86 mg ½ cantidad en niños	Antígenos de superficie del virus inactivado y fraccionado
<b>PANENZA (Sanofi)</b>	Multidosis Monodosis	Huevos	15 µg	NO Adyuvada	Fraccionado inactivado

- Para la evaluación y autorización de las vacunas por parte de la EMEA se **han seguido los mismos criterios técnicos de calidad, eficacia y seguridad con los que las Agencias de Medicamentos emiten la autorización nacional de cualquier medicamento.**
- **Mock-up pandemic vaccines (vacunas molde).**
  - Dos de las vacunas disponibles en España se han desarrollado y autorizado bajo el modelo de “*mock-up pandemic vaccines*”. Son Focetria i Pandemrix
  - Este modelo de vacuna se desarrolló en el 2004 para responder a las necesidades de vacunación frente a una pandemia e implica un mecanismo de autorización comercial rápida. Desde entonces, la **Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha desarrollado directrices sobre el concepto de “vacuna modelo” (mock-up vaccine)** y su regulación, según procedimientos avalados OMS. Una vez



autorizada la vacuna modelo, sirve de base para la obtención de la vacuna pandémica con el virus seleccionado por la OMS como virus pandémico (59,60).

- Las vacunas modelo han sido **elaboradas a partir de cepas que no han circulado entre humanos**, y preferiblemente adyuvadas para reducir la cantidad de antígeno necesaria en cada dosis. Los virus empleados han sido el **H5N1, H5N3, H9N2**. Estas vacunas han permitido **valorar la inmunogenicidad** de la vacuna incluso en el **escenario más desfavorable**.
- Existen en la actualidad datos de estudios con las vacunas molde pandémicas que incluyen **a más de 30.000 pacientes**. La mayoría están realizados con la cepa H5N1. Estos datos son los que se utilizan para la aprobación de la vacuna con la cepa pandémica circulante actualmente.
- A estas vacunas se le ha exigido **demostrar su eficacia y seguridad con ensayos clínicos de forma similar a las de la estacional**. Una vez establecida la pandemia por un nuevo virus, este mecanismo permite la autorización rápida mediante una variación que implica el cambio de cepa, manteniéndose el mismo proceso de fabricación, así como del resto de componentes. Para la autorización se toma como referencia los resultados de los estudios con la cepa previa.
- El **control postautorización es riguroso** y se exige la realización de ensayos específicos durante el inicio del período de postcomercialización.
- Los **modelos de vacuna aprobados en la actualidad corresponden a la infección por el virus aviar AH5N1**. En base a este mecanismo se han aprobado recientemente las vacunas pandémicas en Europa. Las vacunas autorizadas consisten en la sustitución de la cepa preparada para la pandemia AH5N1 por otra AH1N1. Esta sustitución no supone ningún cambio sustancial en el resto de componentes.
- **Vacunas desde cero “from scratch”**
  - Se empieza su desarrollo en el momento en que se conoce la cepa pandémica. Es el procedimiento usado para Panenza.
- **Eficacia:**
  - Para la evaluación de la inmunogenicidad, los estudios efectuados en los distintos grupos de edad han tenido en cuenta **los tres criterios que la EMEA estableció para la aprobación de las variaciones estacionales anuales**



(Directriz “Harmonisation of Requirements for Influenza Vaccines”, CPMP/BWP/214/96) (61).

Número de pacientes	Edad	
	18-60 años	>60 años
Seroprotección % título de inhibición de la hemaglutinación ≥1:40)	>70%	>60%
Tasa de seroconversión (% Título protector tras la vacunación ≥1:40 ó un título postvacunal 4 veces superior al prevacunal)	>40%	>30%
Factor de seroconversión	>2.5	>2
Relación entre la media geométrica de título después y antes de la vacunación		

Para la autorización de la variación es necesario el cumplimiento de al menos uno de los tres criterios para cada grupo de población.

- En la actualidad no se disponen de demasiados estudios realizados con vacunas con componentes antigénicos AH1N1. **En las Fichas técnicas de los productos autorizados por la EMEA se presentan resultados de estudios con un reducido número de pacientes.** Los resultados sobre la seguridad y la inmunogenicidad de las nuevas vacunas de la gripe A (H1N1) son por lo tanto limitados. Los datos clínicos serán actualizados de acuerdo con los datos adicionales que vayan apareciendo (62).
- No obstante se sabe desde hace décadas que la inserción de una nueva cepa en una vacuna no cambia substancialmente la seguridad ni el nivel de protección conseguidos anteriormente.
- Los **estudios de inmunogenicidad realizados con la cepa A (H5N1), recogidos en sus fichas técnicas, indican para obtener una buena respuesta que cumpla los criterios de eficacia de la EMEA, se precisarían 2 dosis separadas al menos tres semanas.** Por el contrario los primeros resultados de los estudios realizados con la cepa A/California/7/2009 (H1N1), realizados con un número pequeño de pacientes han demostrado que a los 21 días de la 1ª dosis se cumplían todos criterios de eficacia. Por este motivo **una sola dosis puede producir una buena respuesta de inmunidad**, en todos los vacunados a partir de los 2 años de edad (62, 63).

EMEA. Criterios de eficacia	Edad		Focetria		Pandemrix	Panenza	
	18-60 años	>60 años	18-60a	>60a	18-60a	18-60a	>60a
	Virus similar a A/California/7/2009 (H1N1) a los 21 días de la 1ª dosis						
Número de pacientes			N=132	N=122	N=61	N=102	N=45
Seroprotección	>70%	>60%	96%	72%	100%	93%	83,7%



<b>Tasa de seroconversión</b>	>40%	>30%	88%	43%	92%	92%	81,4%
<b>Factor de seroconversión</b>	>2.5	>2	18	4	43,3	48,7	18,5

- **Ninguna de las dos vacunas se ha ensayado en niños por debajo de 6 meses**. Actualmente no se recomienda la vacunación en este grupo de edad. Los ensayos clínicos de Focetria, Pandemrix y Panenza, han mostrado un buen perfil de inmunogenicidad y de seguridad en niños entre 7 meses y 18 años con una y dos dosis (62).
- **Las compañías farmacéuticas están obligadas a realizar estudios adicionales de seguridad y eficacia post-autorización de acuerdo con el plan aprobado por la EMEA**. Las actuales vacunas contra la pandemia del H1N1 de todos los fabricantes europeos, mantienen estudios clínicos en curso para comprobar esta seguridad y la eficacia.
- **Seguridad:**
  - Los **estudios de seguridad realizados en los diferentes grupos de población con las vacunas pandémicas muestran un perfil aceptable**. Los efectos secundarios notificados después de la vacunación con vacunas pandémicas, **coinciden con la gama de efectos secundarios observados con las vacunas estacionales**. Los más frecuentes son: dolor, enrojecimiento e hinchazón en el punto de inoculación, y síntomas pseudogripales autolimitados en 1-2 días (63). Las reacciones locales fueron más frecuentes, en todos los grupos de edad tras la segunda dosis. La mayoría de las reacciones sistémicas fueron transitorias y de gravedad baja o moderada (63).
  - Al incluir compuestos similares incluyendo los adyuvantes y mantener el mismo proceso de fabricación, los perfiles de seguridad observados con las vacunas de gripe aviar podrían ser aplicables a las vacunas frente a la gripe A (H1N1) 2009. **Las vacunas pandémicas H5N1 han sido probadas en más de 8.000 sujetos**.
  - Durante la temporada **de vacunación 1976- 77 en USA, frente a la gripe porcina A/New Jersey/76**, con una vacuna de virus enteros, se produjo un aumento de **casos de Síndrome de Guillain-Barre (GBS) con una incidencia de 1/10<sup>5</sup> personas** vacunadas en asociación temporal que no se ha vuelto a registrar. El riesgo de GBS con las vacunas contra la gripe estacional es 0,1/10<sup>5</sup> personas vacunadas (64). La incidencia de la enfermedad en adultos es de 1-2 casos/10<sup>5</sup> anuales, independientemente de la vacunación. Los beneficios potenciales de la vacunación contra la gripe superan ampliamente la estimación del riesgo de GBS asociado con la vacuna contra la gripe. Las personas que



hayan padecido GBS anteriormente no deben recibir la vacuna contra la influenza (65,66).

- **Vigilancia institucional:**

- Estas vacunas H1N1 se someterán a la **misma regulación y de supervisión y vigilancia post-comercialización por parte de la EMEA que las vacunas contra la gripe estacional**. Además todas las vacunas autorizadas mediante un procedimiento centralizado **asumen un Plan de Gestión de Riesgos** en el que se recogen una serie de compromisos para llevar a cabo la vigilancia postautorización que incluye la realización inicial de un estudio en todos los grupos de edad incluyendo más de 30.000 pacientes.

- La **EMEA y ECDC** han diseñado la **Estrategia Europea para la vigilancia del riesgo-beneficio de las Vacunas Gripe A (H1N1)** de acuerdo con las recomendaciones del Comité de Medicamentos de Uso Humano de la EMEA en Septiembre de 2009 (67).

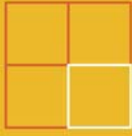
- La **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)**, ha desarrollado una serie de actividades de farmacovigilancia para llevar a cabo en España, a través de sus instituciones públicas y para identificar y evaluar lo más precozmente posible los riesgos asociados a las vacunas pandémicas frente al virus de la gripe A/H1N1, que se produzcan en la fase postautorización (68).

- **Adyuvantes.**

- **Dos de las actuales vacunas aprobadas en España contienen adyuvantes.** Se espera que el adyuvante produzca una mayor inmunogenicidad en el caso de una cepa totalmente nueva y contribuir a generar protección en el caso de que el virus pandémico sufriera una deriva antigénica.

- Las vacunas pandémicas inactivadas se asocian a adyuvantes de tipo emulsión de aceite en agua (MF59) y con fosfato de aluminio (AS03).

- El **MF-59** de la vacuna Focetria, es una emulsión oleo acuosa de escualeno, polisorbato y sorbitan trioleato. El escualeno es un compuesto orgánico natural obtenido originalmente a partir de aceite de hígado de tiburón y un precursor bioquímico de los esteroides. Se encuentra en muchos alimentos y complementos alimentarios y se usa en cosmética. El MF59 está aprobado en Europa y existe una **amplia experiencia en la utilización de vacunada con MF-59. Se viene empleando desde 1997 y se han administrado más de 40 millones de**



**dosis sin causar problemas. En la actual campaña de vacunación de la gripe estacional estaba incluido en la vacuna administrada a mayores de 65 años.**

- El adyuvante **AS03** está presente en la vacuna pandémica Pandemrix. Es una emulsión oleo acuosa de escualeno,  $\alpha$ -tocoferol 11.86 mg y polisorbato. El  $\alpha$ -tocoferol es un nutriente contenido en el aceite de oliva virgen. En ensayos clínicos con un número importante de pacientes (45.000 pacientes), el adyuvante AS03 tampoco ha mostrado problemas de seguridad (58).
- El **fosfato de aluminio** se ha utilizado ampliamente en décadas anteriores como adyuvante en vacunas sin originar problemas. En estas nuevas vacunas se ha reducido la dosis casi tres veces.
- Existen **pocos datos de la utilización de los dos adyuvantes en niños y en embarazadas.**
- **Tiomersal (mercuriotiolato ó 2-Etilmercuriotio benzoato de sodio).**
  - El tiomersal es un derivado orgánico de mercurio, con propiedades antisépticas y antifúngicas, utilizado como conservante en las vacunas en distintas concentraciones (5- 50 microgramos por dosis) para garantizar que las vacunas no resulten contaminadas una vez abierto el vial.
  - El tiomersal contiene **etil-mercurio**, un compuesto de mercurio que **no se acumula, y es metabolizado y eliminado del organismo mucho más rápidamente que el metilmercurio.**
  - **Las preparaciones de dosis múltiples contienen en su fórmula tiomersal.** Las presentaciones en jeringa precargada y viales monodosis no utilizan tiomersal como conservante. Hay pruebas para **rechazar una relación causal entre las vacunas que utilizan o contienen tiomersal y el autismo** (Parker SK. Pediatrics. 2004; 114(3):793-804). El tiomersal puede inducir **reacciones de hipersensibilidad.**
  - **La EMEA** aconseja la sustitución progresiva de las vacunas con este tipo de conservante, **aunque en caso de no disponer de vacunas sin tiomersal para la vacunación infantil considera que la relación riesgo beneficio se inclina del lado de la vacunación y aconseja su uso** (69).
  - Según **las recomendaciones**, La **Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives** la dosis máxima provisional permitida de exposición semanal a



mercurio es de **1,6 µg /kg/día**, por lo que la cantidad de mercurio que recibiría un adulto puede considerarse irrelevante (58).

- Diferentes instituciones internacionales (UK Health Department, CDC) recomiendan en embarazadas el uso de vacunas de la gripe sin tiorosal siempre que sea posible.
- **Embarazo:**
  - **El riesgo en la gripe estacional aumenta claramente con la duración del embarazo** y se sitúa, comparado con el puerperio o en ausencia de embarazo, en rangos, según las series estudiadas, de 1,2-1,7 en el primer trimestre; 2,1-2,5 4; en el segundo y 4,67-5 en el tercer trimestre (39, 40 72).
  - Un ensayo ha demostrado los efectos beneficiosos de la vacuna estacional en las madres y en los primeros meses de vida en los recién nacidos cuando se administró a las madres en el tercer trimestre (73). La seguridad de la administración de la vacuna de la gripe estacional es ha sido descrita, cuando se administra en el segundo y tercer trimestre (74). **Su administración en el primer trimestre no se justifica por razones epidemiológicas, dado que el exceso de riesgo en el primer trimestre es bajo y aumenta sensiblemente a partir del tercer trimestre** y, a pesar de ser mayor que el de las mujeres no embarazadas, es en términos absolutos muy bajo, del orden de 10 por 10.000 embarazos o menor (37).
  - Es oportuno evitar exposiciones innecesarias en un período crítico del desarrollo fetal y en el que será muy difícil explicar la ausencia de relación entre la vacuna y cualquier efecto indeseado. Por este motivo **cualquier riesgo potencial asociado a la administración de la vacuna en el primer trimestre del embarazo no está justificado** (75,76).
  - **De acuerdo con los conocimientos previos la vacuna estacional, la vacuna frente a la gripe A (H1N1) 2009 debería administrarse a partir del segundo trimestre y preferentemente a partir de la semana 21.** Esto no debe suponer ningún problema logístico dado el estrecho seguimiento del embarazo normal en nuestro país.
  - En la embarazada debe recomendarse una vacuna **sin adyuvantes ni conservantes, de subunidades o fraccionada**, aunque, administradas a partir de la semana 21 del embarazo, **las vacunas adyuvadas actuales, sin conservantes, podrían ser administradas también en el embarazo** (77)
- **Niños sanos:**



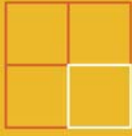
- Los datos disponibles indican que **los menores de dos años sanos soportan tasas de ingresos mucho mayores que las de otros grupos de edad relacionada con la infección por gripe estacional y AH1N1**(72, 78).
- El **EU Health Security Committee (HSC) y el Early Warning and Response System (EWRS) de la ECDC**, aunque no incluye a los niños como grupo de alto riesgo, **recomiendan su vacunación con la vacuna pandémica por su efecto amplificador y para obtener cierto grado de inmunidad comunitaria** (79).
- El **Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP) de los CDC** aconsejan la vacunación de la gripe pandémica a todos los **niños mayores de 6 meses, independientemente de su estado** y a los cuidadores de los niños menores de 6 meses (80).
- El **Grupo de Expertos en Asesoramiento Estratégico sobre Inmunización (SAGE) que aconseja a la OMS** en materia de políticas y estrategias relacionadas con las vacunas y la inmunización, como primera medida prioritaria para proteger la infraestructura sanitaria esencial, los países deberán vacunar al personal que presta asistencia. Ante la escasez inicial de vacunas aconseja a los países adoptar un método gradual para vacunar a determinados grupos. El SAGE propuso los siguientes grupos: **las embarazadas; los niños mayores de 6 meses de edad que padezcan algún trastorno crónico; adultos jóvenes sanos de 15 a 49 años de edad; niños sanos; adultos sanos de 50 a 64 años y adultos sanos a partir de los 65 años.**
- Las recomendaciones adoptadas por el **Consejo Interterritorial en España** en relación con los grupos de vacunación atendiendo a las recomendaciones del **Subcomité de Vacunas y Antivirales del Plan de Preparación ante una Pandemia de Gripe, no incluye a los niños sanos** porque aunque las tasas de incidencia son altas, las hospitalizaciones y fallecimientos suelen registrarse con mayor frecuencia en aquellos con patologías crónicas graves basales (70).
- En el momento actual, se disponen de datos de seguridad y eficacia en niños con las vacunas adyuvadas que están autorizadas por la Comisión Europea son limitados (62, 63).
- **Estrategias de vacunación :**
  - La estrategia de vacunación recomendada por los diferentes organismos internacionales entre los que se encuentra el Comité de Seguridad Sanitaria de la Unión Europea **aconsejan establecer como prioridad la vacunación a los adultos y los niños con enfermedades crónicas, mujeres embarazadas y trabajadores sanitarios** (58, 62, 70).



- En general todos los organismos e instituciones nacionales e internacionales incluyen como **grupos prioritarios para de vacunación** :
- Los **trabajadores socio-sanitarios** (trabajadores de los centros sanitarios, personal empleado en residencias de la tercera edad y en centros de atención a enfermos crónicos) que tengan contacto continuo con personas vulnerables o de riesgo. La vacunación de este grupo de trabajadores es fundamental para :
  1. Reducir el riesgo de transmitir y contagiar la infección a la población atendida y compañeros,
  2. Garantizar el mantenimiento de los servicios esenciales para la comunidad en caso de infección de un elevado número de profesionales, situación es de especial importancia en el período pandémico (62).
- Las personas que **trabajan en servicios públicos esenciales** (Fuerzas y cuerpos de seguridad del Estado, bomberos, servicios de protección civil, personas que trabajan en los teléfonos de los servicios de emergencias sanitarias, trabajadores de instituciones penitenciarias y de otros centros de internamiento por resolución judicial ) deben considerarse entre los grupos prioritarios de vacunación para garantizar el mantenimiento de los servicios esenciales para la comunidad en caso de infección de un elevado número de profesionales.
- Personas que presenten una **condición clínica especial o situación personal de alto riesgo de complicaciones** derivadas de la infección por el virus pandémico (H1N1) 2009.
- El **EU Health Security Committee (HSC) y Early Warning and Response System (EWRS)** han elaborado unas recomendaciones a los Estados Miembros de la Unión Europea sobre las estrategias de vacunación frente al virus AH1N1 (81). En estas recomendaciones recuerdan a los Estados que tienen el mandato y la responsabilidad de desarrollar una estrategia de vacunación de la gripe A (H1N1) de 2009 y que podrán optar por desarrollar un diferente enfoque al propuesto, teniendo en cuenta las consideraciones específicas nacionales.
- El **Grupo de Expertos en Asesoramiento Estratégico sobre Inmunización (SAGE)** de la OMS, el 7 de julio de 2009 en su nota de orientación sobre la gripe pandémica (H1N1) recomendó, ante la previsible incapacidad de cumplir con todas las necesidades de vacunación al inicio de la campaña, adoptar un método gradual para vacunar a determinados grupos como :
  - Como primera medida prioritaria para proteger la infraestructura sanitaria esencial recomendó **vacunar al personal que presta asistencia sanitaria**



- Además propuso los siguientes grupos, **embarazadas; niños mayores de 6 meses de edad que padezcan algún trastorno crónico; adultos jóvenes sanos de 15 a 49 años de edad; niños sanos; adultos sanos de 50 a 64 años; y adultos sanos a partir de los 65 años.**
- En último término encomienda que las autoridades nacionales identificarán los grupos prioritarios para la vacunación sobre la base de las circunstancias del país  
([http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1\\_vaccine\\_20090713/es/index.html](http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1_vaccine_20090713/es/index.html)).
- El **Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud**, en la reunión celebrada el 22 de octubre de 2009, ha acordado que la campaña de vacunación pandémica se inicie en todo el territorio del Estado el 16 de noviembre de 2009 (70) :
- **Grupos prioritarios y las recomendaciones de vacunación :**
  1. **Trabajadores sanitarios y parasanitarios:** tanto de atención primaria como hospitalaria, pública y privada, así como el personal de residencias de la tercera edad y centros de atención a enfermos crónicos.
  2. **Trabajadores de servicios públicos esenciales:** fuerzas y cuerpos de seguridad del Estado, bomberos, servicios de protección civil, personas que trabajan en los servicios de emergencias sanitarias y trabajadores de instituciones penitenciarias y de centros de atención al refugiado e inmigrantes.
  3. Adultos y niños mayores de 6 meses, **con un alto riesgo de complicaciones derivadas de la infección por el virus pandémico** por sufrir alguna de las siguientes patologías:
    - a) Enfermedades cardiovasculares crónicas (excluyendo la hipertensión).
    - b) Enfermedades respiratorias crónicas.
    - c) Diabetes tipo I y tipo II con tratamiento farmacológico.
    - d) Insuficiencia renal moderada o grave.
    - e) Hemoglobinopatías y anemias moderadas o graves.
    - f) Asplenia.
    - g) Enfermedad hepática crónica avanzada.
    - h) Enfermedades neuromusculares graves.
    - i) Pacientes con inmunosupresión (incluida la originada por infección por VIH o por fármacos o en los receptores de trasplantes).
    - j) Obesidad mórbida (índice de masa corporal igual o superior a 40).



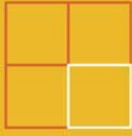
- k) Niños y adolescentes, menores de 18 años, que reciben tratamiento prolongado con ácido acetilsalicílico, por la posibilidad de desarrollar un síndrome de Reye.
  - l) Mujeres embarazadas
- **Vacunas antigripales pandémicas H1N1 disponibles en España**, con registro autorizado por la EMEA (62, 63) :
    - a) **PANDEMRIX®** producida por la Compañía Farmacéutica Glaxo SmithKline Biologicals S.A. (Británica). Posee ensayos con la cepa A (H5N1) en niños de 6 meses a 17 años, en adultos de 18 a 60 años y en mayores de 60 años. Presenta un ensayo clínico en población de 18 a 60 años con la cepa pandémica (H1N1). En España se recomienda la **vacunación de los adultos entre 18 y 60 años** con esta vacuna.
    - b) **FOCETRIA®** producida por la Compañía Farmacéutica Novartis. (Suiza). Posee ensayos con la cepa A (H5N1) en niños de 3 a 6 años, en adultos de 18 a 60 años y en mayores de 60 años. Presenta un ensayo clínico en población de 18 a 60 años con la cepa pandémica (H1N1). Se ha decidido realizar con esta vacuna en presentación **monodosis la vacunación de los niños entre 6 meses y 17 años y a los mayores de 60 pertenecientes a los grupos de riesgo.**
    - c) **PANENZA®** de la Compañía Farmacéutica Sanofi Pasteur, vacuna **sin adyuvante que se utilizará en embarazadas**. A diferencia de Focetria y Pandemrix, esta nueva vacuna ha sido autorizada por un procedimiento descentralizado en el que, junto a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), han participado las agencias nacionales de Francia, Alemania, Italia, Bélgica y Luxemburgo. Al finalizar el procedimiento de evaluación común, cada estado emite una autorización de comercialización nacional. Las compañías están obligadas a realizar estudios adicionales de seguridad posautorización de acuerdo con el plan aprobado por la AEMPS
  - **Dosis** : La posología recomendada será para las dos vacunas (FOCETRIA y PANDEMRIX) de una **única dosis en mayores de 2 años**. En menos de 2 años de edad se recomienda también una dosis pero podría ser preciso una segunda dosis. La vacuna Panenza, recomendada para embarazadas, se administrará en una sola dosis.
  - **Administración simultánea de las vacunas estacional y la vacuna pandémica**; No se recomienda la administración simultánea con la vacuna estacional con MF59 (Chiromas). Es aconsejable esperar de dos a tres semanas. Tampoco es conveniente administrar las vacunas pandémicas con las del calendario vacunal,



dada la falta de ensayos. No obstante no parece aumentar el riesgo de eventos adversos (SAGE).

## Recomendaciones

- 1) En la indicación de la vacunación con la vacuna frente a la gripe estacional, deben seguirse los mismos protocolos en los años previos.
- 2) En la indicación de la vacuna frente a la gripe pandémica AH1N1 :
  - a) Consideramos necesario desarrollar una estrategia de vacunación de la gripe A (H1N1) de 2009 de acuerdo con las recomendaciones del EU Health Security Committee (HSC) y Early Warning and Response System (EWRS), dirigidas a los Estados Miembros de la Unión Europea sobre las estrategias de vacunación frente al virus AH1N1, teniendo en cuenta las consideraciones específicas nacionales de y que podrán optar por desarrollar un diferente enfoque al propuesto.
  - b) Deben seguirse las indicaciones de vacunación acordadas por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud el 22 de octubre de 2009 y que incluye como grupos prioritarios para vacunación a:
    - i) Trabajadores sanitarios y parasanitarios
    - ii) Trabajadores de servicios públicos esenciales
    - iii) Adultos y niños mayores de 6 meses, con un alto riesgo de complicaciones derivadas de la infección por el virus pandémico. En este grupo se incluyen todos los grupos de riesgo de la vacuna de gripe estacional y se añade la obesidad mórbida
    - iv) Aunque la vacunación antigripal AH1N1 es segura en embarazadas, la administración de la vacuna, al igual que ocurre con la vacunación de la gripe estacional, debe realizarse preferentemente en el segundo o tercer trimestre (si es posible a partir de la 21 semana de la gestación). En embarazos con condiciones de alto riesgo de padecer complicaciones por la gripe A, debería realizarse una valoración en función del riesgo frente al beneficio de administrar la vacuna en el primer trimestre.
    - v) De acuerdo con la estrategia escalonada de vacunación frente al virus pandémico recomendada por la HSC/EWRS y SAGE, consideramos necesario valorar como posibles grupos de vacunación prioritaria a medida que se avance en la campaña vacunal la inclusión de :
      - (a) Niños y niñas de 6 a 24 meses de edad.



- (b) **Cuidadores/convivientes de niños de menos de seis meses de edad**
  - (c) **Después de la vacunación a los grupos prioritarios, la vacunación podría continuarse hasta alcanzar los objetivos nacionales con aquellas personas no vacunadas anteriormente y en los que la vacunación pueden considerarse necesaria por ser cuidadores o convivientes de personas de riesgo, edad avanzada ( $\geq 65$  años) o prestar otros servicios esenciales a la comunidad (seguridad y otros).**
  - vi) **Los grupos objetivo y prioritario serán objeto de una estrecha y continua revisión de acuerdo a las tasas de infección que estén apareciendo en dichos grupos**
- 3) **Las vacunas autorizadas en Europa y España han sido elaborados y autorizados bajo un modelo de “mock-up pandemic vaccines”.**
- a) **Los estudios de inmunogenicidad realizados con la cepa A (H5N1), recogidos en sus fichas técnicas, indican una buena respuesta que aumenta tras la administración de la segunda dosis.**
  - b) **Aunque se disponen de pocos estudios sobre eficacia con cepas AH1N1, los datos obtenidos con la cepa H5N1 han de mostrado su eficacia con una sola dosis a partir de los 2 años.**
- 4) **Seguridad de las vacunas pandémicas:**
- a) **Los estudios de seguridad realizados en los diferentes grupos de población con las vacunas pandémicas muestran un perfil aceptable.** Los efectos secundarios notificados después de la vacunación con vacunas pandémicas, **coinciden con la gama de efectos secundarios observados con las vacunas estacionales**
  - b) **Las preparaciones de dosis múltiples contienen en su fórmula el conservante timerosal, con las pautas y dosis recomendadas, la exposición a etilmercurio es muy inferior al límite establecido para el consumo semanal y se consideran suficientemente seguras, incluso en embarazadas.**
  - c) **Existe una amplia experiencia en la utilización del adyuvante MF-59 en mayores de 65 años y suficientes ensayos clínicos con un número importante de pacientes en Estados Unidos con el adyuvante ASO3, para descartar problemas de seguridad con el uso de estos compuestos en las vacunas pandémicas.**
  - d) **En embarazadas existen datos sobre la seguridad de las vacunas estacionales inactivadas no adyuvadas. Por este motivo se recomienda la utilización de una vacuna sin adyuvantes ni conservantes, de subunidades o fraccionada. No se**



**Info semFYC**

Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria



**recomiendan las vacunas atenuadas.**