



CIME
CENTRO DE INFORMACIÓN SOBRE MEDICAMENTOS

VACUNA CONTRA LA GRIPE O ANTIINFLUENZA

(Febrero 2005)

Caffaratti, M.; Briñón, M. C.

Introducción

La gripe es una infección aguda de las vías respiratorias, que se caracteriza por un comienzo brusco, con fiebre, mialgias, odinofagia, cefaleas y tos no productiva. Entre las complicaciones más frecuentes se encuentran: neumonitis, neumonía bacteriana sobreagregada, descompensación de enfermedades crónicas cardiopulmonares y síndrome de Reye.¹⁻³

La gripe es uno de los principales problemas de salud pública en el mundo. Se estima que entre el 10-20% de la población la sufre cada año. Es una enfermedad de elevada morbilidad y mortalidad y afecta a todos los rangos etarios, sobre todo a los niños. Representa una amenaza seria para la salud, especialmente en las edades extremas de la vida y en personas con enfermedades crónicas subyacentes.⁴

Los cambios antigénicos que sufren los virus de la gripe y la situación inmunitaria de la población frente a ellos, determinan los diferentes modelos epidemiológicos de la gripe. La denominada gripe pandémica, se presenta cuando tiene lugar una variación antigénica mayor del virus, es decir cuando aparece un virus “nuevo”, frente al cual la población no ha tenido contacto anterior y por lo tanto, es altamente susceptible a su infección. Durante las pandemias, el virus muestra una difusión mundial y puede llegar a enfermar el 50% de la población, con todas las consecuencias sanitarias, sociales y económicas que ello implica.¹

Durante los períodos interpandémicos, aparecen casos de gripe localizados en una zona, región o país, en forma de brotes epidémicos, ocasionados por variantes menores de los virus de la gripe. Aparecen durante los meses de invierno; noviembre a marzo en el hemisferio norte y abril a septiembre en el hemisferio sur. En climas tropicales suele ocurrir después de un cambio de clima estacional, en la temporada de lluvias.^{1,4}

Virus de la gripe

Existen tres tipos de virus de la gripe, denominados A, B y C, pertenecientes a la familia *Orthomyxoviridae*. Poseen una envoltura formada por una doble capa lipídica, con glucoproteínas periféricas denominadas neuraminidasa (N) y hemaglutinina (H) que son los responsables

antigénicos del virus. Los virus del tipo A son los que pueden presentar mayores variaciones antigénicas, con cambios totales en sus antígenos de superficie hemaglutinina y neuraminidasa.¹

El virus influenza tipo A es la causa principal de la gripe humana, siendo la provocada por el tipo B menos severa. La infección por virus influenza C, causa infecciones esporádicas, y generalmente leves, de vías respiratorias superiores. Se dividen en subtipos en función de sus dos antígenos superficiales principales: la hemaglutinina (H) y la neuramidasa (N).⁴

Los virus gripales humanos se designan actualmente mediante la letra que corresponde al tipo, seguida del lugar de aislamiento de la cepa, una cifra que indica el número de aislamiento y el año en que se produjo. Para los virus del tipo A, se indica también la fórmula antigénica referente a H y N que corresponde al subtipo.¹ Son ejemplos de esta nomenclatura:

A/ New Caledonia/ 20/99 (H1N1)

B / Hong Kong / 330/2001

Composición de la vacuna

Las vacunas se obtienen a partir de cultivos celulares de embrión de pollo. Su composición se adapta cada año al contexto epidemiológico mundial, según recomendaciones publicadas por la OMS (Organización Mundial de la Salud).⁵

Por lo general las vacunas contienen tres cepas virales: una cepa de tipo A (H3N2), otra cepa de tipo A (H1N1) y una cepa del tipo B.^{3,6}

El excipiente es diferente, según el preparado comercial; puede haber trazas de antibióticos, tales como neomicina o polimixina, o de tiomersal como conservante.⁴

Tipos de vacunas

1. Vacunas de virus inactivados

Las vacunas de virus inactivados contienen microorganismos tratados por medios físicos o químicos para eliminar su infectividad, manteniendo su capacidad inmunogénica.

a. Vacunas inactivadas de virus enteros (whole-virus vaccine)

Contienen, además de hemaglutinina y neuraminidasa, estructuras lipídicas y polisacáridicas que facilitan el reconocimiento de los antígenos, produciendo respuestas de tipo celular y humoral. Son más reactógenas que las vacunas de virus fraccionados y las de subunidades y algunos estudios sugieren que son más inmunógenas.⁴

b. Vacunas inactivadas de virus fragmentados o fraccionados (subvirion, split)

Se obtienen mediante la ruptura del lípido de la membrana. Son suspensiones purificadas de viriones fraccionados por la acción de detergentes y contienen hemaglutinina, neuraminidasa y parte de la nucleoproteína y de la proteína M. Inducen inmunidad humoral y celular.⁴

2. Vacunas de virus atenuados

Contienen virus vivos atenuados adaptados al frío. La adaptación al frío, hace que el crecimiento del virus se inhiba a temperaturas más altas, con una baja capacidad de replicación en el tracto respiratorio inferior. De modo las cepas de la vacuna, se replican en el tracto respiratorio superior simulando una infección por el virus salvaje e induciendo una respuesta protectora sistémica y mucosal más inmunógena que las vacunas inactivadas.⁴

En el año 2003, la FDA aprobó la vacuna de virus atenuados trivalentes de administración intranasal (también denominada LAIV, por sus siglas en inglés). El uso de la LAIV está aprobado en EEUU solo para personas sanas de edades comprendidas entre los 5 y 49 años, no embarazadas.⁶

Actualmente, este tipo de vacuna antigripal no se comercializa en Argentina.⁷

Indicación y edad de vacunación

Indicada como profilaxis de la gripe a partir de los 6 meses de edad, sin límite máximo de edad para la vacunación, especialmente en personas con mayor riesgo de complicaciones asociadas.

La vacuna debe aplicarse en otoño, antes de los primeros fríos, idealmente antes de la segunda quincena de abril.^{5,8}

Grupos con riesgo elevado de presentar complicaciones^{3,5,9}

- Adultos y niños con trastornos crónicos de los sistemas cardiovascular o pulmonar, incluyendo asma, suficientemente graves para haber necesitado seguimiento médico regular u hospitalización durante el año precedente.
- Residentes de hogares de ancianos u otras organizaciones de asistencia crónica.
- Adultos sanos a partir de los 65 años.
- Adultos y niños con trastornos metabólicos (incluyendo diabetes mellitus), disfunción renal, anemia o inmunosupresión, suficientemente graves para haber necesitado seguimiento médico regular u hospitalización durante el año precedente.
- Lactantes, niños y adolescentes (6 meses a 18 años de edad), que reciben tratamiento a largo plazo con ácido acetilsalicílico y que, por lo tanto, corren riesgo de sufrir síndrome de Reye tras una infección de gripe.

Grupos que pueden transmitir la gripe a personas de alto riesgo^{3,5,9}

- Médicos, enfermeros y aquellos que en hospitales o cuidados domiciliarios tienen contacto con pacientes de alto riesgo.
- Empleados de instituciones geriátricas y entidades de cuidados crónicos que tienen contacto con pacientes.
- Personas que conviven con pacientes de alto riesgo, aún si no las cuidan.

Otros grupos específicos^{3,5,9}

- Toda persona que desee reducir sus posibilidades de padecer la gripe.
- Personas que ocupan funciones críticas en caso de epidemia. (servicios de seguridad, escuelas, etc.)

- Viajeros a países extranjeros, de acuerdo a la época del año y al destino, especialmente personas de edad avanzada y con cuadros clínicos de alto riesgo.
- Embarazadas en el segundo y tercer trimestre durante la época de gripe.
- Personas con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con independencia de su estado asintomático o sintomático.

Contraindicaciones ⁸⁻¹⁰

Excepto en circunstancias especiales, la vacuna no debe administrarse cuando existan los siguientes problemas médicos:

- Síndrome de Guillain-Barré, antecedentes.
- Enfermedad febril grave
- Enfermedad respiratoria aguda

Debe evaluarse la relación riesgo-beneficio en las siguientes situaciones clínicas:

- Alergia a los huevos (Las vacunas antigripales actuales contienen solamente una pequeña cantidad de proteína de huevo; sin embargo, la vacuna puede inducir reacciones de hipersensibilidad inmediata a personas con alergia grave a los huevos. Estas personas no deben recibir la vacuna antigripal)
- Convulsiones febriles, antecedentes
- Trastorno neurológico activo
- Pacientes con alergia al timerosal o cualquier componente de la vacuna antigripal.

Precauciones ^{9,10}

- Se recomienda mantener en supervisión al paciente vacunado durante un tiempo adecuado, con el fin de observar posibles (aunque raras) reacciones anafilácticas.
- La seguridad y eficacia de la vacuna no han sido aún establecidas en menores de 6 meses.
- Otras vacunas: puede administrarse al mismo tiempo que otras vacunas, pero en extremidades distintas, excepto en el caso de la vacuna triple bacteriana (difteria-tetanos-pertussis) en el que se recomienda dejar un intervalo de 7 días entre ambas vacunaciones.
- En pacientes inmunodeprimidos (inmunosupresión farmacológica, neoplasias, infección por VIH, etc.) es posible una menor respuesta antigénica.
- La vacuna puede contener cantidades residuales de gentamicina o de estreptomina, por lo que se aconseja precaución en pacientes con hipersensibilidad a estos antibióticos.
- La vacunación de personas con alteraciones neurológicas activas, como esclerosis múltiple, debe retrasarse hasta que el proceso se estabilice.
- La vacuna debe administrarse con precaución en personas con hipersensibilidad al latex.

- En mujeres embarazadas, si bien se considera una precaución razonable evitar la vacunación durante el primer trimestre de embarazo, en pacientes con condiciones de alto riesgo es conveniente no retrasar la vacunación, cuando comienza la época de gripe.

Situaciones especiales ^{8,9}

Embarazo

Categoría C de la FDA. No hay estudios adecuados y bien controlados en humanos. Algunos profesionales clínicos han recomendado su uso en embarazadas con condiciones médicas que aumentan el riesgo de complicaciones debido al virus de la gripe. También consideran recomendable la vacunación de todas las embarazadas durante la época de gripe, si se encuentran en el tercer trimestre de gestación, ya que tales mujeres pueden tener incrementado el riesgo de complicaciones serias por la gripe.

Lactancia

Se ignora si esta vacuna se excreta con la leche materna, y si ello pudiese afectar al niño. En el caso de vacunas con virus inactivados no se considera una contraindicación, ya que estos organismos inactivados no se multiplican y tales vacunas no parecen que conlleven problemas especiales para la madre y/o el lactante. Por lo tanto se acepta su uso.

Pediatría

Los efectos secundarios de la vacuna antigripal son frecuentes en lactantes y niños por su falta de experiencia previa con los virus de la gripe comparable a los antígenos de la vacuna.

En lactantes de 6 meses en adelante y niños menores de 13 años, solamente debe utilizarse la vacuna de virus fraccionados ya que posee menos capacidad de producir reacciones adversas febriles. No se recomienda el uso en lactantes menores de 6 meses.

Geriatría

Los pacientes geriátricos después de la inmunización, pueden desarrollar niveles más bajos de anticuerpos que los adultos jóvenes sanos y, por lo tanto, pueden seguir siendo sensibles a la afectación por gripe de las vías respiratorias superiores. Sin embargo, la vacuna antigripal puede ser eficaz para prevenir la afectación de las vías respiratorias bajas u otras complicaciones de la gripe.

Reacciones adversas ⁸⁻¹⁰

Requieren atención médica

Incidencia rara

- Reacción anafiláctica, muy probablemente a la proteína residual de huevo en la vacuna antigripal (dificultad para respirar o tragar; urticaria; prurito; especialmente en plantas de los pies o palmas de las manos; enrojecimiento de la piel; especialmente alrededor de las

orejas; hinchazón de ojos, cara o interior de la nariz; cansancio o debilidad no habituales, repentinos y graves)

Requieren atención médica solamente si persisten o son molestos

Incidencia más frecuente

- Sensibilidad a la presión o al tacto, enrojecimiento o induración (bulto duro) en el lugar de la inyección, que dura 1 o 2 días: incidencia del 30% aproximadamente.

Incidencia menos frecuente

- Fiebre, malestar (sensación general de molestia o enfermedad) y mialgia (dolor muscular), que comienza de 6 a 12 horas después de la administración y persiste 1 o 2 días: suele atribuirse a la toxicidad del propio virus de la gripe (aun cuando está inactivo); estos efectos son menos frecuentes en adultos y más frecuentes en niños y otras personas que no han estado expuestas a los antígenos del virus de la gripe contenidos en la vacuna.

Interacciones⁸⁻¹⁰

- Antiasmáticos (teofilina, teofilinato de colina): hay estudios en los que se ha registrado aumento de los niveles plasmáticos de teofilina, con posible potenciación de su acción y/o toxicidad, por posible inhibición de su metabolismo hepático relacionado, probablemente, con una reacción hepática local de tipo inmunológico frente a los virus gripales.
- Anticoagulantes (warfarina): Se ha registrado potenciación de la acción y/o toxicidad del anticoagulante, con riesgo de hemorragia, por posible inhibición de su metabolismo hepático relacionado, probablemente, con una reacción hepática local de tipo inmunológico frente a los virus gripales.
- Ciclosporina: Se ha registrado disminución de la respuesta inmunológica a la vacuna, debido a la inmunosupresión causada por la ciclosporina.
- Fenitoína: hay estudios en los que se ha registrado disminución o aumento de los niveles plasmáticos de fenitoína. La interacción puede ocurrir entre los 7 y 14 días post-vacunación, por lo que es prudente informar a los pacientes para reconocer los síntomas de toxicidad o de disminución de eficacia de fenitoína luego de la vacunación.
- Fenobarbital: Se ha registrado aumento de los niveles plasmáticos (30%) de fenobarbital, por posible inhibición de su metabolismo hepático.

Eficacia

La protección que se consigue frente a la gripe es solamente frente a aquellas cepas del virus a partir de las cuales se ha preparado la vacuna o frente a cepas estrechamente relacionadas con éstas. Por lo tanto, la eficacia de la vacuna depende del grado de similitud entre las cepas de los virus incluidos en las vacunas y de los virus que estén en circulación.⁹

La eficacia en adultos jóvenes sanos es del 70-90% para prevenir la enfermedad.¹⁰ Los ancianos y las personas con enfermedades crónicas pueden desarrollar tasas de seroconversión más bajas (por encima de 75 años puede llegar a ser sólo un 50% los que adquieran títulos protectores). A pesar de ello, al prevenir la infección de vías bajas, previene de las complicaciones secundarias (eficacia del 30-70% para prevenir la hospitalización por gripe o neumonía).⁴

La eficacia del uso de una segunda dosis sólo está demostrada en niños, porque ellos nunca han estado en contacto con tipos o subtipos de cepas incluidas en la vacuna.^{4,11}

Los anticuerpos alcanzan niveles de protección aproximadamente dos semanas tras la administración de la vacuna y persisten durante 6 meses o más.^{4,9,10} En pacientes ancianos, los anticuerpos séricos disminuyen por debajo del nivel de protección después de 4 meses.⁴

Dosis y vía de administración⁹

Las vacunas antigripales disponibles en Argentina, se administran por vía intramuscular, preferiblemente en el deltoides de adultos y niños mayores o en el lado anterolateral del muslo de lactantes y niños pequeños. *No debe inyectarse por vía intravenosa.*

- Para vacunas inactivadas de virus enteros

Dosis habitual para adultos y adolescentes. Profilaxis de la gripe.

Adultos y niños de 13 años en adelante: Intramuscular, 0,5ml en dosis única de la vacuna de virus enteros.

Dosis pediátrica habitual. No se recomienda en niños menores de 13 años.

- Para vacunas inactivadas de virus fragmentados

Dosis habitual para adultos y adolescentes. Profilaxis de la gripe.

Adultos y niños de 13 años en adelante: Intramuscular, 0,5ml en dosis única de la vacuna de virus fragmentados.

Dosis pediátrica habitual. Profilaxis de la gripe.

Lactantes menores de 6 meses. No se recomienda su uso.

Lactantes de 6 a 36 meses: Intramuscular, 0,25ml de la vacuna de virus fragmentados. La dosis debe repetirse a las cuatro semanas o más si el paciente no ha recibido antes esta vacuna.

Niños de 3 a 9 años: Intramuscular, 0,5ml de la vacuna de virus fragmentados. La dosis debe repetirse a las cuatro semanas o más si el paciente no ha recibido antes esta vacuna.

Niños de 9 a 13 años: Intramuscular, 0,5ml en dosis única de la vacuna de virus fragmentados.

Conservación

Debe conservarse entre 0°C y 8°C, en la parte central de la heladera, la que debe tener un sistema de control de temperatura de máxima seguridad.

No debe congelarse. La congelación destruye la potencia de la vacuna.^{5,9}

Vacuna para la campaña 2005¹²

La vacuna trivalente recomendada para ser usada en el hemisferio Sur en la temporada 2005 deberá contener las siguientes cepas:

- **Tipo A/New Caledonia/20/99(H1N1)** o cepa equivalente;
- **Tipo A/Wellington/1/2004(H3N2)** o cepa equivalente;
- **Tipo B/Shanghai/361/2002** o cepa equivalente*

* Puede incluir como equivalente B/Shanghai/361/2002, B/Jilin/20/2003 and B/Jiangsu/10/2003

Los nombres comerciales de vacunas antigripales para la campaña 2005 autorizados por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT):

NOMBRE DE LA VACUNA	TITULAR DEL REGISTRO	PRODUCTOR-ORIGEN
FLUARIX	GLAXO SMITHKLINE ARGENTINA S.A.	GSK ALEMANIA
VAXIGRIP	AVENTIS PASTEUR S.A.	AVENTIS PASTEUR FRANCIA
ISTIVAC E ISTIVAC JUNIOR	AVENTIS PASTEUR S.A.	AVENTIS PASTEUR FRANCIA
GADOGRIP	AVENTIS PASTEUR S.A.	AVENTIS PASTEUR FRANCIA
INFLUVAC	MONTE VERDE S.R.L.	SOLVAY HOLANDA
NILGRIP	INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.	CLS AUSTRALIA
FLUAD	TEMIS LOSTALO S.A.	CHIRON ALEMANIA
AGRIPPAL S1	ELEA S.A.I.C. Y F.	CHIRON ALEMANIA
INFLEXAL V	CASSARA S.A.	BERNABIOTECH SUIZA

Bibliografía

1. Rozman C. Medicina Interna. 13ª Edición. Madrid. España. Mosby.1995
2. Sociedad Argentina de Pediatría. Gripe. (on-line) Argentina. Acceso: 07/05/04. Disponible en: http://www.sap.org.ar/educacion/consensos/act_vac/convacu5a.htm
3. Sociedad Argentina de Infectología. Vacunas contra la gripe. (on-line) Argentina. Acceso: 24/03/04. Disponible en: <http://www.sadi.org.ar/Vacunas/gripe.htm>
4. Asociación Española de Pediatría. (en línea) España. Acceso: 7/02/05. Disponible en: <http://www.aeped.es/vacunas/pav/modulo2b/PDFs/00170030.pdf>
5. Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Normas Nacionales de vacunación. (on-line) Argentina Acceso: 07/02/05. Disponible en: www.femeba.org.ar/fundacion/quienessomos/Novedades/normasnacionalesvacunacion.pdf
6. CDC. Centers for Disease Control and Prevention (on-line). U.S.A. Acceso: 7/02/05. Disponible en <http://www.cdc.gov/flu/protect/espanol/pdf/preventing.pdf>

7. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. ANMAT. Área vacunas. Te: 011-43400800 int 1144. Consulta realizada el: 4/02/05
8. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Base de datos del medicamento. [en línea] España. CGCOF. Acceso: 22/04/04 Disponible en <http://www.portalfarma.com/home.nsf>
9. Ministerio de Sanidad y Consumo. Información de Medicamentos para el Profesional Sanitario. USP-DI. 2da Edición Española. Madrid. España. 1995
10. Clinical Pharmacology 2000. [en línea] Gold Standard Multimedia. (Acceso restringido). Acceso: 23/03/04 Disponible en <http://www.cp.gsm.com>
11. Micromedex Healthcare Series. Drugdex Database. Drugdex Drug Evaluation. Drug Consults. Influenza vaccine-Efficacy of split virus versus whole virus (Acceso restringido). Acceso: 24/03/04. Fundación González Montaner
12. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. ANMAT. [en línea] Acceso: 8/02/05. Disponible en: <http://www.anmat.gov.ar>