



CIME
CENTRO DE INFORMACIÓN DE MEDICAMENTOS
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA



FARMACOVIGILANCIA DE LAS VACUNAS ANTIGRIPALES PANDÉMICAS

Caffaratti, M.; Vega, E. M.; Mazzieri M.R.

(Abril de 2010)

E-mail: cimecord@fcq.unc.edu.ar

Debido a la pandemia de gripe H1N1 del año 2009, se distribuyeron mundialmente las vacunas monovalentes, llamadas así porque sólo incluyeron la cepa A/California/7/2009 (H1N1).¹

En Argentina la única vacuna monovalente distribuida a través de la Campaña Nacional de Vacunación es Focetria[®].²

Aún no se conoce completamente el perfil de seguridad de las vacunas monovalentes o pandémicas.^{3,4} Por tal motivo, centramos este informe en los datos de reacciones adversas provenientes de los sistemas de farmacovigilancia, particularmente de países europeos que utilizaron Focetria[®].

Características de las vacunas pandémicas

Durante el año 2009, se utilizaron diferentes tipos de vacunas monovalentes o pandémicas en el Hemisferio Norte. Los fabricantes recurrieron a distintos métodos de fabricación, como la propagación en huevos embrionados y el desarrollo en cultivo celular. Algunos añadieron un adyuvante a la formulación, para aumentar su inmunogenicidad.^{5,6} En particular la vacuna monovalente autorizada en Argentina, Focetria[®], fue propagada en huevos embrionados y contiene un adyuvante en su formulación.³ Focetria[®] se desarrolló utilizando “vacunas molde” (mock-up). Es decir, mediante un tipo de vacuna pre-pandémica que se preparó por adelantado con una cepa que podría causar una pandemia, pero sin conocer exactamente cuál sería en realidad la cepa pandémica. Luego de que ésta se conoció, se reemplazó la cepa inicial por la cepa pandémica.⁵

Vacunas con adyuvantes o “adyuvadas”

Los adyuvantes son sustancias químicas que aumentan la respuesta inmune al antígeno vacunal.⁵ Los adyuvantes más utilizados para la elaboración de las vacunas pandémicas fueron MF59 y AS03.⁶ La seguridad y la inmunogenicidad de las vacunas de virus inactivados, que contienen MF59 como adyuvante, ha sido estudiada en ensayos clínicos realizados principalmente en personas de edad avanzada (65 años de edad o más).⁷

El adyuvante MF59 que contiene Focetria[®] es una emulsión acuosa de escualeno, estabilizada con polisorbato 80 y trioleato de sorbitán.³ El escualeno se extrae del aceite de hígado de tiburón. Tras su purificación, se utiliza en productos farmacéuticos y vacunas. En algunos países europeos se utiliza desde 1997, como adyuvante de la vacuna antigripal estacional Flud[®].⁸

En la Tabla 1 se puede ver la composición de MF59 y AS03:

Tabla 1. Composición de los adyuvantes MF59 y AS03

Adyuvante	Composición	Fabricante
MF59	escualeno (9,75 mg) polisorbato 80 (1,175 mg) trioleato de sorbitan (1,175 mg)	Novartis
AS03	escualeno (10,69 mg) polisorbato 80 (4,86 mg) DL- α -tocoferol (11,86 mg)	Glaxo Smith

Vacunas utilizadas en distintos países

Estados Unidos, Australia y Nueva Zelanda aprobaron sólo vacunas sin adyuvantes para utilizar en sus campañas de vacunación. Otros países, como Inglaterra, España, Alemania e Italia aprobaron ambos tipos, con y sin adyuvantes. Mientras que Suiza y Suecia sólo utilizaron vacunas con adyuvantes.^{6,9,10} Esta información se resume en la Tabla 2.

Tabla 2. Vacunas utilizadas en distintos países, clasificadas según el adyuvante

País	Vacunas sin adyuvante	Vacunas con adyuvante AS03	Vacunas con adyuvante MF59
Australia	Panvax®	-	-
Alemania	Celvapan®; Panenza®	Pandemrix®	Focetria®
Canadá	Influenza A (H1N1) 2009 Pandemic Monovalent Vaccine	Arepanrix®	-
España	Panenza®	Pandemrix®	Focetria®
Francia	Celvapan®, Panenza®	Pandemrix®	Focetria®
Italia	Panenza®	-	Focetria®
Nueva Zelanda	Celvapan®	-	-
Suecia	-	Pandemrix®	-
Suiza	-	Pandemrix®	Focetria®; Celtura®
UK	Celvapan®	Pandemrix®	-
USA	Vacunas monovalentes Influenza A (H1N1) 2009 fabricadas por CSL Limited; Novartis Vaccines and Diagnostics Limited; Sanofi Pasteur Inc; MedImmune LCC	-	-

Reacciones adversas de Focetria®

Comparadas con las vacunas antigripales convencionales o estacionales, las vacunas con adyuvantes pueden producir un moderado incremento de reacciones vacunales, tanto

locales como sistémicas. Aunque en muy pocos casos las reacciones sistémicas informadas han sido graves.^{7,11}

Información de ensayos clínicos

El perfil completo de reacciones adversas de Focetria[®], al momento de su comercialización/autorización, no estuvo totalmente definido, debido a que dicha vacuna fue aprobada por un procedimiento llamado de “circunstancias excepcionales”. La información en ese momento se obtuvo a través de los siguientes ensayos clínicos:

- Con la **vacuna modelo H5N1**, que contiene 7,5 µg de hemaglutinina, derivado de H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) con adyuvante MF59.
- Con la **vacuna Focetria[®]**, realizados en 182 niños (edades: 3 a 17 años), 134 adultos y 123 personas de edad avanzada.³

Vigilancia post-comercialización

Por lo mencionado anteriormente, las agencias reguladoras de distintos países reforzaron sus sistemas de farmacovigilancia para detectar los posibles efectos adversos de la vacuna, luego de su aprobación.

La EMA (Agencia Europea de Medicamentos) elaboró semanalmente informes con los datos sobre sospechas de reacciones adversas asociadas a las vacunas pandémicas. Estos reportes se incluyeron en la base de datos de EudraVigilance. El balance riesgo-beneficio de las vacunas pandémicas utilizadas para la pandemia de gripe A/H1N1 actual sigue siendo favorable. Aunque se ha pedido información adicional y revisiones de algunas reacciones adversas específicas.

Entre las reacciones adversas comunicadas y que se destacan especialmente, podemos mencionar:^{12,13}

- Un total de 12 casos de **vasculitis o vasculitis leucocitoclástica** tras la vacunación. Hasta el momento, no se ha podido establecer que la vacuna pudiera estar asociada con vasculitis fuera del contexto de una reacción alérgica.
- Un total de 19 casos (hasta el 27/12/09) de **Síndrome de Guillain-Barré**. Teniendo en cuenta los 32,4 millones de personas vacunadas y la incidencia basal de este problema en la población vacunada (2 casos al año por cada 100.000 personas), estos casos siguen estando por debajo del número esperable. Según el informe publicado en abril de 2010, no puede descartarse la posible asociación entre las vacunas pandémicas y el Síndrome de Guillain-Barré. Sin embargo, si existiera, probablemente se traduciría en un aumento muy pequeño en el riesgo. La posible relación causal debería investigarse más a fondo a través de estudios epidemiológicos.
- También se ha realizado una revisión de los posibles casos de **esclerosis múltiple** (ya sea un nuevo episodio o recurrencia de la misma). Se han identificado notificaciones de sospecha de esclerosis múltiple en pacientes vacunados. No se ha podido establecer una relación causal de todos estos acontecimientos con la vacuna. El número de casos comunicados en pacientes vacunados, hasta febrero de 2010, es muy inferior al número esperable de ocurrencia.

- Los casos de **trombocitopenia, púrpura trombocitopénica idiopática, y trombocitopenia autoinmune**, comunicados se corresponden con la ficha técnica de las vacunas trivalentes estacionales.

- En relación a los casos de **crisis epilépticas**, ocurridas en toda Europa tras la vacunación en pacientes con antecedentes conocidos de epilepsia (algunos mortales) no se ha podido establecer una relación causal de estos acontecimientos con la vacuna. Se ha iniciado una investigación completa de los casos detectados, la que aún no ha finalizado.

En la Tabla 3 se resumen las reacciones adversas. Estos datos provienen de ensayos clínicos y entre paréntesis figura la frecuencia de aparición. También, se ha incluido en la tabla los posibles efectos adversos obtenidos de los reportes de farmacovigilancia y para los cuales la frecuencia de aparición es desconocida.¹³

La información de farmacovigilancia en el grupo de mujeres embarazadas se desarrolla en un párrafo aparte. (Ver Uso de las vacunas antigripales monovalentes en embarazadas)

Hay que tener en cuenta:

- Que las notificaciones de acontecimientos adversos en pacientes que han recibido la vacuna no implican necesariamente una relación de causalidad.
- Que las vacunas contra la gripe pueden producir, también, otros efectos indeseados que tardan más tiempo en aparecer (enfermedades autoinmunes, cardiovasculares, efectos teratogénicos).

Tabla 3. Reacciones adversas^a

Trastornos en el lugar de inyección	
<ul style="list-style-type: none"> • dolor (muy frecuente) • enrojecimiento (muy frecuente) • hinchazón (muy frecuente) • induración (muy frecuente) 	<ul style="list-style-type: none"> • equimosis (frecuente) • prurito • ardor
Trastornos generales	
<ul style="list-style-type: none"> • fatiga (muy frecuente) • malestar (muy frecuente) • escalofríos (muy frecuente) • fiebre (frecuente) • síntomas pseudogripales (poco frecuente) 	<ul style="list-style-type: none"> • dolor en el pecho • astenia • dolor • sensación de frío • edema periférico • sensación de calor
Trastornos del sistema nervioso	
<ul style="list-style-type: none"> • cefalea (muy frecuente) • síndrome de Guillain-Barré (muy rara) • encéfalomiелitis (muy rara) • mareos • parestesia • somnolencia 	<ul style="list-style-type: none"> • temblores • disgeusia • hipoestesia • síncope • convulsions • migraña
Trastornos musculoesqueléticos	
<ul style="list-style-type: none"> • mialgia (muy frecuente) • artralgia (frecuente) 	<ul style="list-style-type: none"> • espasmo muscular • dolor musculoesquelético

<ul style="list-style-type: none"> dolor en las extremidades rigidez musculoesquelética debilidad muscular dolor de cuello 	<ul style="list-style-type: none"> dolor de espalda sensación de pesadez artritis reumatoidea
Trastornos gastrointestinales	
<ul style="list-style-type: none"> náusea (frecuente) diarrea vómitos 	<ul style="list-style-type: none"> dolor abdominal malestar abdominal dispepsia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
<ul style="list-style-type: none"> sudoración (frecuente) urticaria (poco frecuente) rash prurito eritema hiperhidrosis 	<ul style="list-style-type: none"> dermatitis alérgica erupción cutánea pruriginosa angioedema rash generalizado hinchazón de la cara eczema
Trastornos respiratorios	
<ul style="list-style-type: none"> tos disnea dolor orofaríngeo asma 	<ul style="list-style-type: none"> broncoespamo disfonía irritación de la garganta
Infecciones	
<ul style="list-style-type: none"> rinitis nasofaringitis neumonía 	<ul style="list-style-type: none"> influenza herpes zoster faringitis
Trastornos cardiovasculares	
<ul style="list-style-type: none"> palpitaciones taquicardia fibrilación auricular 	<ul style="list-style-type: none"> arritmia cianosis
Trastornos del oído y laberinto	
<ul style="list-style-type: none"> vértigo tinnitus 	<ul style="list-style-type: none"> dolor de oído
Trastornos psiquiátricos	
<ul style="list-style-type: none"> languidez insomnio pesadillas 	<ul style="list-style-type: none"> inquietud llanto
Trastornos oculares	
<ul style="list-style-type: none"> inflamación ocular (rara) deterioro visual edema palpebral irritación ocular 	<ul style="list-style-type: none"> conjuntivitis visión borrosa diplopía dolor ocular
Trastornos vasculares	
<ul style="list-style-type: none"> hipotensión hipertensión 	<ul style="list-style-type: none"> palidez hematomas

<ul style="list-style-type: none"> • enrojecimiento
Trastornos sanguíneos y linfáticos
<ul style="list-style-type: none"> • trombocitopenia (rara) • linfadenopatía
Trastornos del metabolismo y nutrición
<ul style="list-style-type: none"> • disminución del apetito
Trastornos inmunológicos
<ul style="list-style-type: none"> • reacción anafiláctica • hipersensibilidad

^a Muy frecuentes ($\geq 1/10$). Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$). Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$). Muy raras ($< 1/10.000$).

Uso de vacunas antigripales monovalentes en embarazadas

Debido a la limitada experiencia sobre el uso de vacunas adyuvadas en mujeres embarazadas, la OMS (Organización Mundial de la Salud) considera como primera elección administrar **vacunas inactivadas sin adyuvantes**.¹⁴

Por ejemplo, Canadá y España son países que respetaron esta recomendación.^{15, 16} Las autoridades canadienses sugirieron que sólo se use la vacuna adyuvada en caso de no disponer de ninguna otra, cuando las tasas de gripe se estén incrementando rápidamente o sean muy elevadas.¹⁶ Estados Unidos, Australia y Nueva Zelanda administraron vacunas sin adyuvantes en embarazadas. Por otra parte, Suiza y Suecia sólo aprobaron la utilización de vacunas con adyuvantes en toda la población. En Suiza se autorizaron dos vacunas adyuvadas, Pandemrix® y Focetria®. Las autoridades suizas sugirieron no utilizar Pandemrix® en embarazadas por falta de datos sobre su uso. Para Focetria®, sin embargo, recomendaron que, en caso de embarazo o lactancia, el médico sea quien evalúe las potenciales ventajas y desventajas de inocular la vacuna.¹⁷

Farmacovigilancia en mujeres embarazadas

Los datos de farmacovigilancia de vacunas adyuvadas en embarazadas son escasos, debido a que como se mencionó anteriormente, en muchos países de referencia no se las administró a este grupo de población.

En Suecia, hasta el 4 de diciembre de 2009, se reportaron 42 sospechas de reacciones adversas en una población de aproximadamente 31.000 embarazadas vacunadas con Pandemrix®. La revisión completa de estos casos, mostró un patrón similar al observado con la vacunación antigripal de años anteriores y no se corresponden con eventos nuevos o inesperados.¹⁸

En resumen, la evaluación de los informes no daría razones para concluir que la vacuna haya causado abortos o muertes fetales, aunque aún faltan los resultados definitivos de la investigación.

Bibliografía

1. OMS Recommended viruses for influenza vaccines for use in the 2010-2011 northern hemisphere influenza season (on-line) Acceso: 11/03/10 Disponible en: <http://www.who.int/csr/disease/influenza/vaccinerecommendations/en/index.html>

2. ANMAT. Vacuna H1N1: Nómina de Vacunas Pandémicas (Monovalentes) Autorizadas 2010. Acceso: 13/04/10. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/vacunas/vacunas_antigripales2010.pdf
3. EMA Agencia Europea del Medicamento. Focetria Vacuna para la pandemia gripal (antígeno superficial, desactivados, coadyuvantes) A/California/7/2009 (H1N1) Resumen del EPAR para el público general (on-line) Acceso: 18/03/10 Disponible en: <http://www.ema.europa.eu>
4. Fundación Instituto Catalán de Farmacología. Joan-Ramón Laporte. Alienación gripal. (on-line) Fecha de actualización: 1/12/09 Disponible en: http://www.icf.uab.es/informacion/alienacion_gripal.pdf
5. Asociación Española de Pediatría. Informe Técnico en Pediatría sobre la gripe pandémica A (H1N1) (on-line) Acceso: 18/03/10 Disponible en: http://www.aeped.es/gripe/pdf/informe_tecnico_gripe.pdf
6. WHO. The Uppsala Monitoring Centre. A/H1N1 pandemic influenza vaccines. (on-line) Acceso: 18/03/10 Disponible en: <http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=85898>
7. M.N. Graham Dukes, Honorary Editor. Meyler's Side Effects of Drugs. Fifteenth Edition Published by Elsevier. Oslo Norway. 2005
8. WHO. Vacunas con adyuvantes que contienen escualeno (on-line) Fecha de actualización: 21/07/06 Acceso: 27/04/10 Disponible en: http://www.who.int/vaccine_safety/topics/adjvants/squalene/questions_and_answers/es/index.html
9. Flu.gov Prevención y tratamiento (on-line) EEUU Acceso: 14/04/10 Disponible en: http://espanol.pandemicflu.gov/pandemicflu/enes/24/www_flu_gov/individualefamily/preventi_on/index.html
10. Sanofi Pasteur Press Release Panenza®, Sanofi Pasteur's Influenza A(H1N1) 2009 Vaccine, Approved in France (on-line) Acceso: 18/03/10. Disponible en: http://en.sanofi-aventis.com/binaries/20091116_panza_en_tcm28-26699.pdf
11. Torrecilla Rojas M. A.; Pedregal González M.; García Rodríguez F.; Ruiz Fernández J. Vacunación antigripal convencional frente a la vacuna de subunidades adyuvada con MF59. Aten Primaria.2009; 41(12):695–697 (on-line) Acceso: 18/03/10 Disponible en: http://www.elsevier.es/watermark/ctl_servlet? f=10&pident_articulo=13143107&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=27&ty=47&accion=L&origen=elsevier&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=27v41n12a13143107pdf001.pdf
12. Agencia Española del Medicamento Informe sobre sospechas de reacciones adversas asociadas a las vacunas pandémicas frente a la gripe A/H1N1 notificadas al Sistema Español de Farmacovigilancia Humana [en línea] Madrid. Fecha de actualización: 11/01/10 España. Acceso: 19/04/10 Disponible en: <http://www.msc.es/agemed/inicio.asp>
13. EMA Agencia Europea del Medicamento. Sixteenth pandemic pharmacovigilance update (on-line). Fecha de actualización: 21/04/2010 Acceso: 23/04/10. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu>
14. OPS. Weekly epidemiological record. Strategic Advisory Group of Experts on Immunization –report of the extraordinary meeting on the influenza A (H1N1) 2009 pandemic, 7 July 2009 (on-line). Acceso: 18/03/10. Disponible en: <http://www.who.int/wer/2009/wer8430.pdf>
15. Agencia Española de Medicamentos. Autorización de una nueva vacuna frente al virus de la gripe a (H1N1) pandémico en España (on-line) Acceso: 08/04/10 Disponible en: http://www.aemps.es/actividad/documentos/notasPrensa/docs/2009/autoriza_vacuna_Gripe_A.pdf
16. Public Health Agency of Canada. Frequently Asked Questions - H1N1 Flu Virus Adjuvanted vaccine and Unadjuvanted Vaccine (on-line). Acceso: 08/04/10. Disponible en: http://www.phac-aspc.gc.ca/alert-alerite/h1n1/faq/faq_rg_h1n1-fvv-eng.php#mvs
17. Swissmedic. Swissmedic grants authorisations for pandemic flu vaccines (on-line) Fecha de actualización: 30/10/09 Acceso: 19/04/10 Disponible en: <http://www.swissmedic.ch/aktuell/00003/01111/index.html?lang=en>
18. Lakemedelsverket. Medical Product Agency. Summary of Adverse Drug Reaction reports in Sweden with Pandemrix received through January 8 Fecha de Actualización: 18/01/10 Acceso: 31/03/10 Disponible en: <http://www.lakemedelsverket.se/english/All-news/NYHETER-2010/Summary-of-Adverse-Drug-Reaction-reports-in-Sweden-with-Pandemrix-received-through-January-8/>