

Capítulo 5.- Inmunización frente a la gripe pandémica

Los virus de la gripe humana pertenecen a la familia *Orthomyxoviridae*, constituida por un amplio grupo de virus con ARN que incluye cinco géneros. De ellos los géneros *Influenzavirus A* e *Influenzavirus B* son los más importantes en virología humana por sus aspectos epidemiológicos y clínicos. La importancia de los virus gripales A reside en los fenómenos pandémicos que han ocasionado, la variación antigénica que experimentan y los recientes episodios de gripe “aviar” (tipo A, subtipo H5N1) y “porcina” (tipo A, subtipo H1N1) en humanos.

Las pandemias ocurren por aparición de virus gripales a partir de mecanismos de recombinación genética entre virus humanos y animales (aviáres mayoritariamente), por reemergencia desde reservorios desconocidos o por salto de especie directamente al ser humano. Estas pandemias se asocian a variantes mayores en el virus gripal: especies de virus gripales de tipo A con una composición en sus dos antígenos principales (hemaglutinina - H - y neuraminidasa - N -) absolutamente diferente a la que tenían los virus precedentes (1,2).

Los programas especiales de vigilancia epidemiológica (más de 110 laboratorios repartidos en los cinco continentes) frente a la gripe intentan anticipar las cepas que van a circular 8 meses después para que la vacuna estacional contenga los virus más parecidos o iguales a los que originarán la epidemia y conseguir la mayor eficacia de la misma (3). La vacuna antigripal trivalente inactivada puede ser utilizada vía intramuscular en cualquier persona mayor de 6 meses de edad, incluyendo aquellos con factores de riesgo; la vacuna antigripal de virus vivos atenuados puede ser utilizada vía intranasal en personas sanas, no embarazadas, entre los 2 y 49 años de edad.

La información sobre la vacunación antigripal estacional es exhaustiva. En la última actualización (julio 2009) del *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) de los CDC (*Centers for Diseases Control and Prevention*), los tres principales cambios en las recomendaciones para la próxima campaña antigripal, que no han sufrido modificaciones a fecha 1 octubre, son (4,5):

- La vacunación anual para los niños entre 6 meses y 18 años debe comenzar tan pronto como ésta esté disponible. Los niños entre 6 meses y 4 años y los niños mayores de esa edad con enfermedades que impliquen un incremento en el riesgo de complicaciones por la gripe deben considerarse un grupo de riesgo primario.

- La vacuna trivalente aprobada para la campaña 2009-2010 incluye las cepas A/Brisbane/59/2007 (H1N1), A/Brisbane/10/2007 (H3N2) y B/Brisbane/60/2008. Respecto al año previo, solo se ha cambiado el componente B de la vacuna, pero no se ha modificado el componente A (H3N2) ni A (H1N1) (6).

Los datos sobre la vacuna frente a la gripe pandémica aparecerán publicados en los próximos meses. Actualmente, la información específica sobre la vacunación antigripal pandémica es escasa, y en la mayoría de los casos extrapolable de la vacuna estacional.

5.1. ¿Cuál es el estado actual del proceso de fabricación de la vacuna contra la gripe pandémica?

Debido a la urgencia en la obtención de la vacuna contra la gripe pandémica, tanto la FDA como la EMEA, van a ser muy flexibles en la evaluación de las vacunas para la pandemia de la gripe A. Las previsiones realizadas para este invierno harán coincidir muy posiblemente la epidemia de gripe pandémica en el hemisferio norte con la nueva vacuna, sin que haya dado tiempo a completar los preceptivos estudios de seguridad, inmunogenicidad y eficacia. Es lo que se denomina "**autorización para uso de emergencia**", que permite la autorización de productos que pueden ser efectivos para la prevención de enfermedades graves.

Las **etapas del proceso de fabricación** de la vacuna frente a la gripe pandémica se enumeran en la nota informativa de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (7) : 1) Identificación de un virus nuevo (tiempo estimado: a ser posible menos de 24 hs); 2) Obtención de la cepa vacunal (tiempo estimado: 3 semanas); 3) Verificación de la cepa vacunal (tiempo estimado: 3 semanas); 4) Preparación de los reactivos para someter a prueba la vacuna (tiempo estimado: 12 semanas); 5) Actividades en los fabricantes productores de vacunas: optimización de las condiciones de multiplicación del virus (tiempo estimado: 3 semanas); fabricación de la vacuna a granel (tiempo estimado: 2 semanas para cada lote); control de la calidad (tiempo estimado: 2 semanas); envasado y liberación de la vacuna (tiempo estimado: 2 semanas); 5) estudios clínicos (tiempo estimado: 4 semanas como mínimo).

Así pues, y considerando las mejores condiciones posibles, todo el proceso puede llevarse a cabo en 5 ó 6 meses. Es previsible una limitación inicial en la disponibilidad de vacunas, por lo que se deben definir estrategias vacunales que permitan una adecuada disminución de la morbi-mortalidad, tanto de forma directa (vacunación de grupos de riesgo y personal sanitario) como indirecta (disminuir la transmisión de la

enfermedad). El European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) ha establecido cuatro posibles escenarios pandémicos (8): tasa de ataque baja (10%)-tasa de mortalidad baja (<0,1%), tasa de ataque baja (10%)-tasa de mortalidad moderada (0,1%), tasa de ataque alta (35%)-tasa de mortalidad moderada (0,1) y tasa de ataque alta (35%)-tasa de mortalidad alta (2%).

5.2 ¿Se están realizando ya estudios de seguridad, inmunogenicidad y eficacia?

Varios fabricantes están investigando sobre vacunas frente a la gripe pandémica: Baxter, CSL, GSK, MedImmune, Novartis y Sanofi. El desarrollo de las vacunas para la gripe pandémica sigue dos líneas de actuación:

1) Utilizando la aproximación con las vacunas “molde” (*mock-up*): vacuna de la gripe preparada por adelantado para una futura pandemia gripal, que utiliza una cepa que puede causar una pandemia, pero antes de conocer la cepa exacta que puede producirla. Una vez la cepa es conocida, se utiliza para reemplazar la cepa inicial (que se utilizó como maqueta o molde). En este momento se están produciendo cuatro vacunas “molde”: Celvapan (de Baxter), Daronix y Pandemrix (de GSK) y Focetria (de Novartis), las tres últimas contienen adyuvantes para estimular la respuesta inmunológica.

2) Creación de nuevas vacunas con nueva tecnología (*from scratch*), que requieren más pasos para su autorización comercial. Las compañías GSK y Sanofi Pasteur están investigando en esta línea.

Los **ensayos clínicos** sobre la vacuna antigripal pandémica están en marcha, principalmente desarrolladas en huevos embrionados (con o sin adyuvante) y, en menor medida, desarrolladas en cultivos celulares. Según distintas fuentes (ClinicalTrials.gov, OMS, etc) se supera el centenar de ensayos clínicos registrados, un buen número de ellos específicamente en la edad pediátrica (9). Algunas características de estos ensayos clínicos son:

- Los estudios se van a estratificar en cuatro grupos de edad: lactantes y niños pequeños, 3 a 9 años, 18 a 64 años y mayores de 65 años. No se considera un grupo de adolescentes, pues los datos se pueden extrapolar del resto de grupos. Tampoco se consideran los menores de 6 meses.
- Para valorar la eficacia y la inmunogenicidad, se aplicarán dos dosis vacunales (separadas 21 días) frente a la gripe pandémica a todas las edades, debido a la ausencia de anticuerpos previos por

reactividad cruzada frente al nuevo virus de la gripe A (H1N1). La variable principal (*end-points*) para medir la eficacia puede variar en los ECA, incluyendo prevención de enfermedad y/o hospitalización por gripe confirmada por el laboratorio (el estimador más específico de eficacia), prevención de enfermedades respiratorias agudas que precisan atención médica, prevención de enfermedades tipo gripe (procesos con fiebre y tos o dolor de garganta), hospitalizaciones o muertes relacionadas con la gripe.

- Para valorar la inmunogenicidad, la FDA considera suficiente unos 100 pacientes en cada brazo; si se considera un brazo control, deberá tener al menos 25 pacientes. La vacuna se considerará que tiene respuesta inmunógena si: 1) el límite inferior del intervalo de confianza del 95% (IC95%) para el porcentaje de sujetos con seroconversión para anticuerpos H1 supera el 40% (o el 30% para los mayores de 65 años) y/o 2) el límite inferior del IC95% para el porcentaje de sujetos que alcanzan anticuerpos H1 con una titulación $\geq 1:40$ supera el 70% (o el 60% para los mayores de 65 años).
- Para monitorizar los efectos adversos importantes, el seguimiento de los pacientes debe ser de 6 meses tras la segunda dosis (de 12 meses si la segunda vacuna contiene adyuvante). Será muy importante implementar un seguimiento poscomercialización de la mayor calidad posible, en donde tendrá un papel clave VAERS (*Vaccine Adverse Event Reporting System*).

El 16 de septiembre la FDA aprobó en EEUU cuatro vacunas, todas sin adyuvantes y de virus inactivados, tres de ellas intramusculares y una inhalada:

1. Influenza A(H1N1) monovalente de CLS Limited (IM): autorizada en mayores de 18 años Una dosis.
2. Influenza A(H1N1) monovalente de Novartis (IM): autorizada en mayores de 4 años. Dos dosis separadas 4 semanas para menores de 10 años y una para mayores de 10 años.
3. Influenza A(H1N1) monovalente de Sanofi Pasteur (IM): autorizada para mayores de 6 meses. Dos dosis de 0.25 ml en menores de 36 meses; dos dosis de 0.5 ml separadas dos semanas en menores de 10 años y una dosis de 0.5 en mayores de 10 años.
4. Influenza A(H1N1) monovalente de MedImmune (intranasal): autorizada entre 2 y 49 años. Dos dosis separadas 1 mes en menores de 10 años y un en pacientes entre 2 y 49 años.

En octubre, la Comisión Europea ha aprobado la utilización para uso de emergencia de tres vacunas: Focetria® (Novartis), Pandemrix® (GSK) y Celvapan® (Baxter). Las tres son vacunas monovalentes, de

virus inactivados, elaboradas con tecnología “molde”. Las características de las tres vacunas se presentan en la tabla 1.

Tanto Focetria como Pandemrix utilizan adyuvantes, que son sustancias que aumentan la respuesta inmune al antígeno vacunal y que, a su vez, pueden producir un moderado incremento de reacciones vacunales en relación a las vacunas sin adyuvante. Focetria utiliza como adyuvante el MF59C.1, que es un submicrón de aceite en emulsión de agua de un escualeno (obtenida a partir de aceite de hígado de tiburón). Pandemrix utiliza como adyuvante el AS03, que contiene también un escualeno, α -tocoferol y polisorbato. Los escualenos son componentes habituales en nuestro organismo, producto del metabolismo del colesterol endógeno y forman parte de las membranas celulares. Existe gran experiencia sobre su uso en distintas vacunas para humanos y no se han reseñado efectos secundarios relevantes en las distintas publicaciones sobre vacunas que contienen estas sustancias como adyuvantes. Existe una vacuna antigripal comercializada desde 1997 que utiliza el MF59 como adyuvante, sin que se haya detectando efectos secundarios de interés (Fluad®, indicada para mayores de 65 a en ficha técnica). Los datos publicados sobre seguridad del MF59 en una reciente revisión (10), aunque indican que se refieren a población entre 6 meses y 100 años, no muestran resultados específicos en población infantil, que probablemente es escasa dado que la edad media de la población estudiada es de 60-70 años. Por último destacar que los estudios analizados en la revisión solo incluyeron pacientes sanos (criterio de inclusión en la mayoría de los estudios; solo en dos de los 64 estudios analizados se incluyeron adultos con patologías crónicas). Respecto al AS03 es un adyuvante más novedoso y los datos de seguridad son los comunicados de forma personal por la casa comercial (Glaxo) tras estudios en 10.000 individuos (15).

La tercera vacuna (Celvapan®), es la única que no contiene adyuvante; es una vacuna de virus inactivados desarrollada en cultivo celular y, por tanto, puede ser una opción en alérgicos al huevo.

Celvapan® no contiene tiomersal, (derivado mercurial que se utiliza para dar estabilidad a las vacunas); Forcetria® tampoco lo contiene en su presentación unidosis, pero sí en la presentación multidosis: Pandemrix lo contiene en todos sus preparados comerciales (tabla 1). Basándonos en las dosis máximas permitidas para alimentos, la dosis total de tiomersal que se aporta con dos dosis de vacuna es mínima y sería segura para los pacientes inmunizados, tal y como demuestra la experiencia con otras vacunas (11).

Celvapan está elaborada a partir del virus salvaje A/California/7/2009 (H1N1)v; mientras que las otras dos vacunas contienen una mezcla del mismo virus salvaje con otro virus influenza A(H1N1) de crecimiento rápido (PR8) que se denomina A/California/7/2009 (H1N1)v-like strain.

No existe experiencia clínica con ninguna de las tres. Los resultados de inmunogenicidad y de seguridad se han extrapolado de ensayos realizados con vacunas H5N1 por parte de los fabricantes (datos publicados en las fichas técnicas). En relación a la población infantil sólo se han evaluado dos estudios, ambos testando la cepa A/Vietnam H5N1 administrada en dos dosis separadas por un período de tres semanas:

1.- Pandemrix: evalúa dosis completa frente a media dosis en 300 niños de 3 a 9 años. Concluye que, en este grupo de edad, la respuesta inmune conseguida al administrar la mitad de dosis es similar a la registrada en los adultos con dosis completa; y los efectos adversos son menores. No se han valorado otros grupos de edad pediátrica.

2.- Focetria: evalúa inmunogenicidad y efectos adversos en 471 niños en tres grupos de edad: 6 a 35 meses (n=145), 3 a 9 años (n=96) y 10 a 17 años (n=93). Utiliza doble dosis de antígeno por dosis de adyuvante. Las tasas de seroprotección, a los 21 días después de la segunda dosis, fueron del 100%. Los efectos adversos se han considerado como aceptables por el CHMP.

3.-Celvapan: se ha realizado un estudio empleando vacuna H5N1 en mayores de 18 años, con unos niveles de protección tras dos dosis de un 70%. No existen datos en niños entre los 6 meses y los 18 años de edad.

En relación con la población pediátrica, la EMEA ha publicado un documento (actualizado a 24 septiembre de 2009) en el que se hace referencia a este grupo de edad (15). En el apartado de adyuvantes en relación con el MC59C.1 refiere que “está en estos momentos en proceso de evaluación”; en relación con el AS03 indica que existen datos escasos en niños, aunque en adultos no se ha encontrado un aumento de enfermedades autoinmunes. En el apartado específico de población infantil, como resumen de los datos sobre seguridad e inmunogenicidad en niños refieren:

- Existen pocos datos en niños con las vacunas moldes y en general se refieren a la cepa H5N1.
- Solo se han evaluado dos estudios pediátricos, uno con Pandemrix® y otro con Focetria® , aunque existen más estudios en marcha.
- Respecto a Forcetria® los estudios con vacuna H5N1 han demostrado una adecuada inmunogenicidad en niños de 6 meses a 17 años y un perfil de seguridad aceptable; y está pendiente la publicación de estudios en marcha con H1N1 y H5N1.

- Respecto al adyuvante MC59C.1, en estos momentos se están haciendo estudios en niños con la vacuna Fluvad® de la gripe estacional que están pendientes de resultados.
- Basándose en los datos disponibles el Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) de la EMEA considera que es apropiada una dosis completa de la vacuna Forcetra® a niños entre los 6 meses y 17 años.
- Respecto a Pandemrix® no existen datos disponibles para la población menor de 3 años y mayor de 10 años. En estos grupos las dosis de vacuna y resultados se extrapolarían de los estudios en niños de 3 a 9 años . En los próximos meses puede estar disponible la información que falta.
- Respecto a Celvapan: no existen datos en población infantil hasta el momento, aunque está en proceso. Si se considera necesario su uso en niños la experiencia con vacunas similares sugiere que se puede utilizar la misma dosis que en adultos.

La seguridad preocupa tanto como la disponibilidad. Sin embargo, esta “autorización para uso de emergencia” conlleva el riesgo de que se repitan las circunstancias de la campaña de vacunación masiva de 1976 ante un brote de gripe tipo A, subtipo H1N1, en donde se produjeron complicaciones importantes (principalmente marcado incremento en casos de Guillain Barré) que motivaron la suspensión de la campaña de vacunación (12,13). En una reciente publicación de la ECDC (14) se hace una revisión de las nuevas vacunas pandémicas aprobadas en Europa y se confirma que los datos de seguridad de las mismas se basan en la experiencia con la vacuna estacional y aviar con los mismos componentes que las actuales. Hasta el momento se disponen de resultados a corto plazo, en los que se ha observado la existencia de efectos secundarios leves y de carácter local. Las nuevas vacunas siguen el riguroso control de calidad en su fabricación de las vacunas estacionales y la EMEA, antes de la aprobación realizó una exhaustiva evaluación de los estudios de seguridad publicados y no publicados (15). Los estudios de seguridad posibles ya se han hecho y en este momento solo queda poner en marcha los sistemas de vigilancia postvacunal para detectar otros efectos secundarios. En relación a este aspecto, el 14 de octubre de 2009 el MSPS hizo públicas las actividades de farmacovigilancia que se van a establecer en España una vez comercializadas las vacunas pandémicas, con especial atención a posibles casos de Guillain Barré (ver página del MSPS) (16). El síndrome de Gillain Barré se ha asociado con infecciones como Campylobacter, virus Epstein-Barr o Influenza; y también se asoció con la vacunación antigripal durante la epidemia de gripe porcina en EEUU durante 1976-77. Dado que no llegó a dilucidarse el mecanismo etiopatogénico de esta complicación, desde los distintos organismos oficiales se insiste en la necesidad de

estar alerta ante esta posible complicación. Hasta el momento los estudios en curso no muestra ninguna asociación de la vacuna pandémica con esta patología (17).

Los países deben evaluar cuidadosamente los riesgos y beneficios de la rápida aprobación de una vacuna contra el H1N1, sobre todo porque la enfermedad ha sido, hasta ahora y en la mayoría de los pacientes, leve y con una recuperación total. En el momento actual, es imposible predecir cuándo y cómo podrá mutar el virus de la gripe pandémica. Sin embargo, la experiencia con la vacuna H5N1 (vacuna de la gripe aviar) sugiere que la vacuna H1N1 (producida utilizando el mismo proceso) pueda producir un alto nivel de inmunidad cruzada frente a cepas próximas. Las respuestas a las preguntas habituales sobre la vacuna de la gripe pandémica se encuentran en muy diversas webs institucionales, algunas de marcado interés como las de la CDC (18), OMS (19), ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) (8) y Ministerio de Sanidad y Política Social (20).

Hasta el momento se han publicado los resultados de dos estudios sobre la respuesta de la gripe pandémica en adultos (21,22), aunque aún hay muchos otros en marcha. En la tabla 3 se presenta un resumen de estos ensayos clínicos. En ambos estudios se encontró entre un 25-30% de pacientes con anticuerpos para el virus A(H1N1) previos a la vacunación y en todas las edades (18-64 años). Los autores refieren que, aunque previsiblemente serían necesarias dos dosis de vacuna (por tratarse de un tipo de virus nuevo para el hombre), se ha encontrado que una única dosis sería inmunógena. Este hecho tiene grandes ventajas, pues además de abaratar los costes de la vacuna, permite que se extienda a un mayor número de pacientes y una mejor organización del personal sanitario. Esto teóricamente sería más válido para vacunas con adyuvante en las que la respuesta inmunológica es superior, por lo que puede sorprender que las vacunas aprobadas por la EMEA en Europa precisen de dos dosis en adultos para completar la inmunización. Cabe destacar del estudio de Greenberg y cols (22) el hallazgo de anticuerpos contra la gripe A(H1N1) previos a la vacunación en un porcentaje mayor de individuos vacunados con la gripe estacional el año previo (48%; IC95%: 35,4 a 53,8 frente a 21,2%; IC95%: 15,1 a 28,9; $p < 0.001$). Los autores sugieren la existencia de una posible reacción cruzada, que hasta el momento se había rechazado por tratarse de antígenos diferentes. Hancock y cols (23) descartan la existencia de esta reacción cruzada e indican que, de existir, es mínima y aumenta con la edad. Sin embargo, en una publicación reciente (24) encuentran un posible efecto protector de la vacuna antigripal estacional de la temporada previa, aunque se trata de un estudio retrospectivo con baja calidad metodológica.

5.3. ¿Quién debería recibir la vacuna de la gripe pandémica?

El SAGE (*Strategic Advisory Group of Experts*, principal grupo asesor multiprofesional de la OMS en materia de vacunas), tras revisar la situación actual de la pandemia gripal, el estado actual de producción de la vacuna estacional y la potencial capacidad de disponer de vacuna de la gripe pandémica, establece 3 objetivos para que los países adopten como parte de su estrategia (25): 1) proteger la integridad del sistema sanitario y las infraestructuras críticas del país, 2) reducir la morbi-mortalidad y 3) reducir la transmisión del virus entre la comunidad..

La vacuna será necesaria en todos los países, dada la difusión de la pandemia, y deberán establecerse criterios de equidad. Cada país establecerá sus estrategias (vacunales y no vacunales) adaptadas a su realidad epidemiológica. En los últimos meses, han ido apareciendo sucesivos comunicados (OMS, CDC, ECDC, *Joint Committee on Vaccination and Immunisation*, etc) sobre el programa de vacunación y grupos prioritarios. Destacamos las recomendaciones sobre vacuna monovalente de la gripe A H1N1) publicado el 28 de agosto por el ACIP de los CDC (que siguen vigentes hasta el momento de esta actualización), quien establece los siguientes **grupos prioritarios** para recibir la vacuna (26):

- Mujeres embarazadas porque tienen un riesgo más alto de sufrir complicaciones y podrían ofrecer protección a los recién nacidos y lactantes < 6 meses, a los que no se les puede administrar la vacuna.
- Personas que tengan contacto con niños menores de 6 meses de edad o que estén a cargo de su cuidado, porque los lactantes pequeños tienen un riesgo mayor de sufrir complicaciones asociadas a la gripe y no pueden ser vacunados.
- Personal sanitario, en general, y de servicios de urgencias médicas, en particular, porque estos puede ser una fuente potencial de infección para los pacientes vulnerables y, además, porque un incremento en el absentismo laboral de este personal podría reducir la capacidad de prestación de servicios del sistema de salud.
- Todas las personas entre los 6 meses y 24 años de edad (especialmente los menores de 2 años), porque se han observado muchos casos de gripe pandémica y por ser una población en la que aumenta la posibilidad de que la enfermedad se propague.

- Personas entre los 25 y 64 años de edad que tienen afecciones asociadas a un riesgo mayor de sufrir complicaciones debido a la gripe: enfermedades crónicas respiratorias, cardiovasculares (excluyendo la hipertensión), metabólicas (principalmente diabetes), renales, hepáticas, neurológicas, inmunodeficiencias (congénitas o adquiridas) , obesidad mórbida (IMC \geq 40) y cualquier otra condición que empeore la inmunidad o función respiratoria.

Dado que es difícil de prever la disponibilidad y la demanda de la vacuna contra la gripe pandémica, el ACIP también establece recomendaciones sobre las personas en los grupos indicados anteriormente que deben recibir la vacuna en forma prioritaria, en caso de que solo se cuente con cantidades limitadas de la vacuna al principio (26): embarazadas, personas que vivan o cuiden a menores de 6 meses, personal sanitario y de urgencias con contacto directo con el paciente, niños entre 6 meses y 4 años, niños y adolescentes entre 5 y 18 años con patología crónica. Una vez que se haya cubierto la demanda de la vacuna en los grupos prioritarios, los programas de vacunación recomiendan empezar a vacunar a todas las personas entre los 25 y 64 años de edad. Los estudios actuales indican que el riesgo de infección en las personas \geq 65 años es menor, por lo que deberán recibir la vacuna una vez que se haya satisfecho la demanda de vacunación en los grupos de personas jóvenes.

Los expertos en sanidad de los 27 países miembros de la Unión Europea han tomado la decisión de iniciar la vacunación de todas las personas con más de seis meses de edad que padezcan enfermedades crónicas o algún tipo de inmunodeficiencia, así como las embarazadas y los trabajadores de la salud. Una vez concluida esta fase, y dependiendo de la disponibilidad de la vacuna, las autoridades sanitarias nacionales aplicarán las vacunas al resto de la población hasta alcanzar los objetivos fijados por cada país (8). En la reunión del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud del 22 de Octubre de 2009 se ha acordado comenzar la campaña de vacunación de la gripe pandémica A (H1N1) a partir del 16 de Noviembre, incluyendo como grupos de riesgo definitivos a las embarazadas, personal sanitario, trabajadores de servicios públicos esenciales, y adultos y niños mayores de 6 meses con mayor riesgo de complicaciones por afecciones crónicas (ver tabla 2). Se excluyen las personas que tengan contacto con niños menores de 6 meses de edad y el grupo de población entre los 6 meses y los 24 años sin factores de riesgo.

Aunque hay matices en los grupos de riesgo considerados por distintas organizaciones (tabla 2), la protección debe ir dirigida a tres grupos de población: grupos de riesgo (por afectación más grave de la gripe), trabajadores sanitarios (por encontrarse en contacto directo con el paciente) y también cabe

considerar aquellas personas con servicios esenciales para el funcionamiento de la sociedad (cajón de sastre que puede ser difícil de delimitar). En el informe del ECDC (8) se establecen dos anexos de interés: en uno de ellos se expone la evidencia existente para la consideración de los grupos de riesgo en la gripe pandémica (la mayoría extrapolados del estudio previo realizado sobre gripe estacional por Nicoll y cols (27)) y, en el otro, se realiza una estimación para la Unión Europea del impacto poblacional de las distintos grupos diana de vacunación.

El 9 de noviembre se ha comunicado la estrategia de vacunación definitiva en las distintas comunidades españolas. Se van a administrar las siguientes vacunas:

- Niños 6-17 años con factores de riesgo: Forcetria® monodosis. Se administrará inicialmente una dosis y, en función de los resultados observados en los ensayos clínicos en curso, se confirmará la necesidad de administrar una segunda dosis.
- Adultos 18-60 años: Pandermix® multidosis . Dosis única.
- Adultos mayores de 60 años: Forcetria® multidosis. Se administrará inicialmente una dosis y, en función de los resultados observados en los ensayos clínicos, en curso se confirmará la necesidad de administrar una segunda dosis.
- Embarazadas: pendiente de definir a fecha 12 de noviembre.

Las vacunas se pueden poner en pacientes alérgicos al huevo salvo que hayan presentado una reacción anafiláctica grave tras la ingesta del mismo. Los niños con alergia al huevo de menor gravedad sí se pueden vacunar frente a la gripe pandémica. A estos niños se les debe administrar la vacuna de forma fraccionada: 1ª dosis de 1/10 de la vacuna (0,05 ml) y los 9/10 restantes a los 30 minutos. Se deben mantener en observación durante una hora tras finalizar la segunda dosis. En el caso que el MSPS recomiende una segunda dosis, si no ha presentado reacción que la contraindique, ésta puede administrarse en dosis única , permaneciendo en observación una hora.

No deben administrarse en la misma sesión dos vacunas adyuvadas y deben separarse al menos dos semanas (de acuerdo con las recomendaciones de la EMEA.) No se recomienda la administración concomitante con otras vacunas incluidas en los programas de inmunización de rutina, en términos generales y debido a la falta de datos específicos, especialmente con vacunas complejas y/o adyuvadas (la única vacuna adyuvada del calendario vacunal infantil en vigor es la del virus del papiloma humano que contiene AS04 como adyuvante). Se deben separar por un periodo mínimo de 3 semanas.

No se contempla la vacunación de familiares de pacientes de riesgo.

Según indicaciones de las autoridades sanitarias, los pacientes que hayan pasado un cuadro clínico compatible con gripe A que no esté confirmado por el laboratorio y pertenezcan a algún grupo de riesgo, , deben ser vacunados de la gripe pandémica.

5.4. ¿La vacuna contra la gripe estacional protege en algún grado contra la gripe pandémica?

Conviene tener en cuenta los siguientes puntos de interés:

- No se espera que la vacuna estacional proteja frente a la gripe pandémica, dado que no ofrece protección cruzada frente a la cepa A/California/4/2009 (H1N1), que es el modelo de la actual gripe pandémica (la OMS recomienda una cepa similar a A/California/7/2009(H1N1) para elaborar la vacuna, diferente a la cepa A/Brisbane/59/2007 (H1N1) de la vacuna estacional); aunque estudios recientes ponen en duda esta afirmación (22,24). La vacuna contra la gripe pandémica no está destinada a ser un sustituto de la vacuna contra la gripe estacional, sino que se recomienda administrarla junto a esta. Los anticuerpos vacunales frente a un tipo o subtipo de virus no confieren protección (o es muy limitada) frente a otros tipos o subtipos de virus de la gripe (23).
- No existen planes para una vacuna polivalente. Se podrá realizar la vacunación simultánea con virus inactivados frente a la gripe estacional y a la gripe pandémica, si bien en diferentes lugares anatómicos. Sin embargo, no se recomienda la administración simultánea de vacunas con virus vivos atenuados frente a la gripe estacional y a la gripe pandémica.
- No se prevén cambios en la estrategia vacunal frente a la gripe estacional. La vacuna estacional estará disponible antes que la vacuna frente a la gripe pandémica. Se recomienda que se aplique la vacuna estacional frente a la gripe en todos los grupos de riesgo habituales (incluido ≥ 65 años) tan pronto como sea posible (28).
- Algunas preguntas pendientes, que se van contestando a medida que aparecen datos, son: si los grupos de riesgo para vacuna antigripal estacional y pandémica van a variar sustancialmente, cuál es el calendario vacunal correcto con ambas vacunas, el número de dosis necesario de gripe pandémica, si se utilizarán los canales de vacunación de la gripe estacional o se creará uno específico para la gripe pandémica, etc.

- Las políticas sobre vacunación frente a la gripe pandémica se fundamentan, en parte, en las pruebas científicas conocidas sobre la gripe estacional. Ahora bien, los informes epidemiológicos que van apareciendo indican que la gripe pandémica tiene una distribución etaria diferente a la gripe estacional (con mayor proporción de casos hospitalizados en niños y adultos jóvenes y menos en personas mayores) y que aproximadamente más de la mitad de los hospitalizados presentan algún factor de riesgo asociado. Aunque se recomienda con fuerza la vacuna frente a la gripe, las pruebas científicas en las que se apoyan estas recomendaciones presentan dudas, constatándose menor validez científica y calidad metodológica, así como potencial sesgo de financiación, respecto a los estudios sin resultados favorables (29). Sin embargo, el resto de aspectos en relación a la nueva vacuna se irán comunicando conforme se publiquen los ensayos clínicos y estudios observacionales específicos sobre la misma.

5.5. Las vacunas frente a la gripe estacional ¿son eficaces en niños?

En cuanto a los estudios de eficacia de la vacunación de la gripe en niños, la revisión sistemática de la Colaboración Cochrane “Vacunas para la prevención de la gripe en niños sanos” (30) es la prueba más sólida disponible para conocer la eficacia (reducción del número de casos confirmado por el laboratorio en el contexto del ensayo clínico) y la efectividad (reducción de los casos sintomáticos tipo gripe en la práctica clínica) de la vacuna antigripal en niños sanos < 16 años, tras el metanálisis de 16 ensayos clínicos y 18 estudios de cohortes:

- Metanálisis de los ensayos clínicos:
 - En los mayores de 2 años: a) Vacunas antigripales a virus vivos atenuados en comparación con placebo o no intervención: eficacia 82% (IC95%: 71 a 89) y efectividad 33% (IC95%: 28 a 38); b) Vacuna antigripales a virus inactivados en comparación con placebo o no intervención: eficacia 59% (IC95%: 41 a 71) y efectividad 36% (IC95%: 24 a 46).
 - En los menores de 2 años: la eficacia de la vacuna inactivada fue similar al placebo y no es posible constatar datos de efectividad en esta edad.
- Metanálisis de los estudios de cohortes: estimaciones menos conservadoras que sugieren que las vacunas inactivadas tienen mayor eficacia (hasta 64%) y efectividad (hasta 56%), más elevada en los mayores de 6 años.

- No posible encontrar datos suficientes para establecer conclusiones firmes sobre la vía de vacunación más adecuada (intramuscular o intranasal) o el número de dosis (una o dos).
- Limitaciones de la revisión sistemática: calidad metodológica baja en la mayoría de los estudios; pocos estudios incluidos en cada uno de los análisis (de 1 a 8); significativa heterogeneidad en relación a pacientes (edad), exposición (tipo de vacunas), variables resultado (definición de los casos de enfermedades tipo gripe) y tiempo de seguimiento (cuanto más largo, mayor probabilidad de identificar casos y reducir la eficacia / efectividad).
- La variabilidad en el diseño de los estudios y en la presentación de los datos fue de tal magnitud que no pudo realizarse el metanálisis de los datos de la medida de resultado de seguridad.

Según estos datos (30), las vacunas para la gripe son eficaces en niños mayores de dos años, pero existen pocas pruebas disponibles para los niños menores de esa edad. Se constata una diferencia pronunciada entre la eficacia y la efectividad de la vacuna. El hecho de que no fuera posible realizar ninguna comparación respecto a la seguridad apoya la necesidad de estandarizar los métodos de recogida y presentación de los datos de seguridad en futuros estudios. Aunque las actuales recomendaciones aconsejan aplicar la vacuna antigripal a niños sanos a partir de los seis meses de vida, es sorprendente encontrar que muy pocos ensayos clínicos consideran en su población de estudio a niños menores de dos años. Si se implementa la vacunación en los niños como política de salud pública, se necesitan con urgencia estudios en gran escala que evalúen medidas de resultado importantes y que comparen directamente los tipos de vacunas. Si estos datos son necesarios en la vacuna antigripal estacional, su conclusión se amplifica en el caso de la vacuna antigripal pandémica.

Conclusiones: En el momento actual, no existen pruebas convincentes (con validez científica sólida y resultados clínicos de interés suficiente) de que las vacunas antigripales en niños puedan reducir la mortalidad, los ingresos hospitalarios, las complicaciones graves y la transmisión de la gripe en la comunidad.

El objetivo de la vacunación es evitar la gravedad y propagación de la enfermedad. En la inmunización frente a la gripe pandémica lo importante es que sus indicaciones de aplicación sean razonables, basadas en pruebas científicas y preservando el “primum non nocere”. La toma racional de decisiones sobre la prevención de la gripe se complica por la ausencia de modelos predictivos fiables y las dudas de la eficacia

frente a la efectividad en los distintos grupos etarios. El escenario en el peor de los casos en el hemisferio norte (que consiste en el no desarrollo de la vacuna a tiempo con la llegada del brote epidémico) será similar al vivido en el hemisferio sur. Hay que transmitir un mensaje de tranquilidad a la población, en el que comprendan que la toma de decisiones en inmunización no se va a justificar por la “panicodemia” imperante y en el que se debe seguir potenciando el gran valor asociado de las medidas preventivas no farmacológicas.

En España se ha acordado por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud un calendario único de **vacunación de la gripe estacional** que ya está en marcha, y que se está aplicando de forma gratuita a los grupos de riesgo en los centros de salud. Se recomienda la vacunación frente a la gripe estacional tan pronto como esté disponible en los grupos considerados clásicamente de riesgo

Cuadro resumen

Las políticas sobre vacunación frente a la gripe pandémica (H1N1) se fundamentan, en parte, en las pruebas científicas conocidas sobre la vacuna estacional, a la espera de los numerosos ensayos clínicos específicos en marcha:

- No existen pruebas convincentes (con validez científica sólida y resultados clínicos de interés suficiente) de que las vacunas antigripales en niños puedan reducir la mortalidad, los ingresos hospitalarios, las complicaciones graves y la transmisión de la gripe en la comunidad. (Grado de recomendación: A; Nivel de evidencia 1a -)
- Se constata una diferencia pronunciada entre la eficacia y la efectividad de la vacuna antigripal (Grado de recomendación: A; Nivel de evidencia 1a -)
- Las vacunas para la gripe son eficaces en niños mayores de dos años, pero existen pocas pruebas disponibles para los niños menores de esa edad. (Grado de recomendación A; Nivel de evidencia 1 a -)

Se recomienda la vacunación frente a la gripe estacional tan pronto como esté disponible en los grupos considerados clásicamente de riesgo (Grado de recomendación: D; Nivel de evidencia: 5). No se espera que la vacuna frente a la gripe estacional proteja frente a la gripe pandémica (Grado de recomendación: C; Nivel de evidencia 3b)

El inicio de la vacunación pandémica se establecerá en todas las personas > 6 meses que padezcan enfermedades crónicas, así como en las embarazadas y los trabajadores sanitarios (Grado de recomendación: D; Nivel de evidencia 5)

Por el momento, los resultados de seguridad se extrapolan de los resultados con las vacunas H5N1

Tabla 1.- Comparativa de las vacunas frente a la gripe pandémica A (H1N1) aprobadas (o en fase de aprobación) por la Comisión Europea.

Nombre	FOCETRIA	PANDEMRIX	CELVAPAN
Fabricante	Novartis	Glaxo Smith Kline	Baxter
Composición	Virus inactivados (antígenos de superficie)	Virus inactivados(virus fraccionados)	Virus inactivados (virus completo)
Desarrollo	Propagada en huevos embrionados	Propagada en huevos embrionados	Propagada en cultivo celular
Preparados comerciales	Monodosis: jeringa precargada Multidosis: vial con 10 dosis	Multidosis: Mezcla de vial con 10 dosis de adyuvante + vial suspensión antígeno (Multidosis: vial con 10 dosis
Adyuvante	MF59C.1 Escualeno: 9.75 mgr	AS03 Escualeno : 10.69 mgr	Sin adyuvante
Tiomersal	50µgr/ vial de 10 dosis. No contiene en preparados unidosis.	5 µgr (por dosis de adulto) y 2.5 µgr (por dosis pediátrica).	No contiene
Antígeno	A/California/7/2009 (H1N1)v-like strain	A/California/7/2009 (H1N1)v-like strain	A/California/7/2009 (H1N1)v
Dosis equivalente de antígeno (HA)/0,5 ml (1 dosis)	7,5µg	3,75 µg por dosis de adulto 1.75µg por dosis pediátrica	7,5µg
Cepa variante	A/California/07/2009 (H1/N1) (X-179A)	A/California/07/2009 (H1/N1) (X-179A)	A/California/07/2009 (H1/N1)
Ensayos realizados	A/Vietnam/1194/2004 (H5/N1)	A/Vietnam/1194/2004 (H5/N1)	A/Vietnam/1203/2004(H5/N1)

Tabla 2.- Grupos prioritarios de vacunación frente a la gripe pandémica A (H1N1)

SAGE (OMS) (7 julio 2009)	ACIP (CDC) (28 agosto 2009)	European Union Health Security Committee (25 agosto 2009)	MSPS (22 octubre 2009)
Personal sanitario	Personal sanitario y personas en servicios médicos de urgencias	Personal sanitario	Personal sanitario*
Embarazadas	Embarazadas	Embarazadas	Embarazadas
Personas > 6 meses con enfermedades crónicas	Niños y adolescentes entre 5-18 años con patología médica	Personas > 6 meses con enfermedades crónicas	Personas >6 meses con enfermedades crónicas**
Adultos jóvenes sanos < 15 años y < 49 años	Personas que conviven o cuidan a lactantes < 6 meses		Trabajadores de servicios públicos esenciales ***
Niños sanos	Niños entre 6 meses y 4 años		
Adultos sanos > 49 años y < 65 años			
Adultos sanos > 65 años			

SAGE (OMS): Strategic Advisory Group of Experts (Organización Mundial de la Salud)

ACIP (CDC): Advisory Committee on Immunization Practices (Centers for Diseases Control and Prevention)

MSPS: Ministerio de Sanidad y Política Social

* Todos los trabajadores de los centros sanitarios, tanto de atención primaria como hospitalaria, pública y privada; personal empleado en residencias de tercera edad y en centros de atención a enfermos crónicos que tengan contacto continuo con personas vulnerables.

** Enfermedades cardiovasculares crónicas (excluyendo hipertensión); enfermedades respiratorias crónicas (incluyendo displasia broncopulmonar, fibrosis quística, y asma moderada-grave persistente); diabetes con tratamiento farmacológico; insuficiencia renal moderada-grave; hHemoglobinopatías y anemias moderadas- graves; personas sin bazo; enfermedad hepática crónica avanzada; enfermedades neuromusculares graves; pacientes con inmunosupresión (incluida la originada por infección VIH o por fármacos o en los receptores de transplantes); obesidad mórbida (IMC igual o superior a 40); niños/as adolescentes menores de 18 años que reciben tratamiento prolongado con ácido acetilsalicílico ; mujeres embarazadas.

*** Fuerzas y cuerpos de seguridad del estado con dependencia nacional, autonómica o local; 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

Tabla 3.- Resumen de los ensayos clínicos publicados frente a la gripe pandémica A(H1N1)

	Clark y cols (15)	Greenberg y cols (16)
Aleatorización	Si	Si
Enmascaramiento	??	Para el observador
Vacuna	Inactivada monovalente, con y sin adyuvante. Novartis Crecimiento en cultivo celular.	Inactivada monovalente, sin adyuvante. Parkville. Crecimiento en huevo
Dosis	7,5 µgr de vacuna con coadyuvante. Grupo 1 (n= 25):2 dosis de vacuna día 0 Grupo 2 (n= 25): 2 dosis días 0 y 7 Grupo 3 (n= 25):2 dosis días 0 y 14 Grupo 4(n= 25): 2 dosis días 0 y 21	Una de 15micgr o 30 mcrgr
Fecha	Julio-sept 09	22-26 de Julio 09
Nº de pacientes	175	240
Edad	18-50 años	18-64 años
Objetivo	Respuesta serológica inhibición de hemaglutinación y microneutralización) a los 0, 14, 21 y 28 días. Efectos adversos	Porcentaje de individuos con una respuesta de Ac superior a 1:40 (en el análisis de inhibición de la hemaglutinación y microneutralización) a los 21 días de la inyección Efectos adversos ¿???
Resultado principal	Grupo 1: seroconversión (SC) 14d: 83% (63-95) y 21 d: 92% (74-99) Grupo 2: SC 14d:91% (72-99) y 21d: 92% (74-99) Grupo 3: SC 14d: 96% (79-100) y 21d: 96 (80-100) Grupo 4: SC 14d: 84% (64-96) y 21d: 96%(80-100) Pendiente de los resultados de las vacunas sin adyuvante y a los 28 días	Grupo 15 µgr: 96.7% Grupo 30 µgr: 93.3%
Resultados Secundarios	No efectos adversos graves. Reacción local en 70% que se resuelve a las 72 hs. Reacciones sistémicas: dolores musculares en 42%	No efectos adversos graves. Inflamación local: 46.3%. Síntomas sistémicos: 45%

Bibliografía:

1. World Health Organization. Characteristics of the emergent influenza A (H1N1) viruses and recommendations for vaccine development. [consultado 21 agosto 2009]. Disponible en <http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/H1N1Vaccinevirusrecommendation26May2009.pdf>
2. Ortiz de Lejarazu R, Eiros JM. ¿Hacia una vacunación sistemática de la gripe?. *Med Clin (Barc)*. 2003;120: 340-1.
3. Ortiz de Lejarazu R, Eiros JM, Villanueva MA, Delgado A, Castrodeza J. Investigación en nuevas vacunas antigripales, nuevas vías de administración y nuevas indicaciones. *Vacunas*. 2002; 3(Supl 1):64-72.
4. Fiore AE, Shay DK, Broder K, Iskander JK, Uyeki TM, Mootrey G, et al; Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. *MMWR Recomm Rep*. 2009; 58(RR-8):1-52.
5. Fiore AE, Shay DK, Broder K, Iskander JK, Uyeki TM, Mootrey G, et al; Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. *MMWR Recomm Rep*. 2008; 57(RR-7):1-60.
6. 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.
7. Organización Mundial de la Salud. Las etapas de La fabricación de la vacuna contra la gripe pandémica y su duración. Gripe pandémica (H1N1) 2009 (Nota informativa núm. 7). [consultado 21 agosto 2009]. Disponible en http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1_vaccine_20090806/es/index.html
8. European Centre for Disease Prevention and Control. Use of specific pandemic influenza vaccines during the H1N1 influenza pandemic. [consultado 28 agosto 2009]. Disponible en http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0908_GUI_Pandemic_Influenza_Vaccines_during_the_H1N1_2009_Pandemic.pdf
9. World Health Organization. Tables on the Clinical trials of pandemic influenza prototype vaccines. [consultado 28 agosto de 2009]. Disponible en; http://www.who.int/vaccine_research/diseases/influenza/flu_trials_tables/en/print.html
10. Michele Pellegrini, Uwe Nicolay, Kelly Lindert, Nicola Groth and Giovanni Della Ciopp .MF59-adjuvanted versus non-adjuvanted influenza vaccines: integrated analysis from a large safety database. *Vaccine*. 2009; 27: 6959-65.
11. Stowe J, Andrews N, Wise L, Miller E. Investigation of the temporal association of Guillain-Barre syndrome with influenza vaccine and influenza-like illness using the United Kingdom General Practice Research Database. *Am J Epidemiol*. 2009;169:382-8.
12. Marks JS, Halpin TJ. Guillain-Barré syndrome in recipients of A/New Jersey Influenza Vaccine. *JAMA*. 1980;243(24):2490-4.
13. Safranek TJ, Lawrence DN, Kurland LT, Culver DH, Wiederholt WC, Hayner NS, et al. Reassessment of the association between Guillain-Barré syndrome and receipt of swine influenza vaccine in 1976-1977: results of a two-state study. *Expert Neurology Group. Am J Epidemiol*. 1991; 133:940-51.
14. Johansen K, Nicoll A, Ciancio BC, Kramarz P. European Centre for Disease Prevention and Control, Stockholm, Sweden. Pandemic Influenza A (H1N1) 2009 vaccines in the European Union. [consultado 15 de octubre 2009] Disponible en <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19361>
15. European Medicines Agency. 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. 24 September 2009 [consultado 15 de octubre 2009]. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/pandemicinfluenza/60825909en.pdf>
16. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Plan de farmacovigilancia de las vacunas pandémicas. [consultado 15 de octubre 2009]. Disponible en: http://www.agemed.es/profHumana/farmacovigilancia/docs/planVacunasPandemicas_gripeA_H1N1.pdf

17. Stowe J, Andrews N, Wise L, Miller E. Investigation of the temporal association of Guillain-Barre syndrome with influenza vaccine and influenza-like illness using the United Kingdom General Practice Research Database. *Am J Epidemiol.* 2009;169:382-8.
18. Centers for Disease Control and Prevention. CDC Novel H1N1 Vaccination Planning Q&A. [consultado 21 agosto 2009]. Disponible en <http://www.cdc.gov/h1n1flu/vaccination/statelocal/qa.htm>
19. Organización Mundial de la Salud. Vacunas contra la nueva gripe por A(H1N1). [consultado 21 agosto 2009]. Disponible en http://www.who.int/csr/disease/swineflu/frequently_asked_questions/vaccine_preparedness/es/index.html
20. Ministerio de Sanidad y Política Social. Información importante sobre la gripe A (H1N1) [consultado 21 ago 2009]. Disponible en <http://www.msc.es/servCiudadanos/alertas/preguntasFrecuentes.htm#enlaceac>
21. Clark TW, Pareek M, Hoschler K, Dillon H, Nicholson KG, Groth N, et al. Trials of influenza A(H1N1) 2009 monovalent MF59-adjuvanted vaccine- Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2009; 361 Sep 10
22. Greenberg M E, Laj M H, Hartel G F, Wichems C H, Gittleson C, Bennet J, et al. Response after one dose of a monovalent influenza A(H1N1) 2009 Vaccine. Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2009; 361 Sep 10
23. Hancock K, Veguilla V, Lu X, Zhong W, Butler EN, Sun H, et al. Cross-reactive antibody responses to the 2009 pandemic H1N1 influenza virus. *N Engl Med* 2009; 361 Sep 10
24. Garcia-Garcia L, Valdespino-Gómez JL, Lazcano-Ponce E, Jiménez-Corona A, Higuera-Iglesias A, Cruz-Hervert P, et al. Partial protection of seasonal trivalent inactivated vaccine against novel pandemic influenza A/h1n1 2009: case-control study in Mexico City. *BMJ*2009; 339: b3928 doi: 10.1136/bmj.b3928.
25. Organización Mundial de la Salud. Recomendaciones de la OMS con respecto a las vacunas contra la gripe por A (H1N1). Gripe pandémica (H1N1) 2009 (Nota informativa núm. 2). [consultado 21 agosto 2009]. Disponible en http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1_vaccine_20090713/es/
26. Centers for Disease Control and Prevention Use of influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. *MMWR Recomm Rep.* 2009; 58(RR-10):1-8.
27. Nicoll A et al. The scientific basis for offering seasonal influenza immunisation to risk groups in Europe. *Eurosurveillance.* 2008 Oct 23; 13(43). pii:19018. . [consultado 28 agosto 2009]. Disponible en <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19018>
28. Katz J, Hancock K, Veguilla V, Zhong W, Lu XH, Sun H, et al. Cross-Reactive Antibody Response to a Novel Influenza A (H1N1) Virus After Vaccination with Seasonal Influenza Vaccine. *MMWR Weekly* 2009; 58: 521-4. [consultado 1 septiembre 2009]. Disponible en <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5819a1.htm>
29. Jefferson T, Di Pietrantonj C, Debalini MG, Rivetti A, Demicheli V. Relation of study quality, concordance, take home message, funding, and impact in studies of influenza vaccines: systematic review. *BMJ.* 2009; 338:b354.
30. Jefferson T, Rivetti A, Harnden A, Di Pietrantonj C, Demicheli V. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database of Systematics Reviews.* 2008. Issue 2; CD004879.