



### Seguimiento de la seguridad de las vacunas de la gripe A

Comenzó en España a primeros de esta semana la campaña de vacunación ante el virus de la gripe A/H1N1, y, por lo que vamos leyendo, serán numerosas las consultas<sup>1</sup> sobre la seguridad de la vacuna, tanto por parte de los profesionales sanitarios como de los pacientes.

Las recomendaciones oficiales de la AEMPS van cambiando, siendo las últimas del **día 17 de noviembre**<sup>2</sup>. Sorprende que aparezca en el apartado de recomendaciones sobre vacunación a embarazadas la presentación en multidosis de la vacuna Panenza<sup>®</sup>, teniendo en cuenta la presencia de tiomersal en ésta.

De momento, y hasta que tengamos nuestra propia evidencia, podemos aprovechar la experiencia relatada por otros países que ya comenzaron la campaña de vacunación, y están recogiendo información sobre las reacciones adversas declaradas.

Reino Unido inició la campaña el pasado 15 de octubre, y semanalmente elaboran un boletín de seguimiento de las vacunas empleadas (Pandemrix<sup>®</sup> y Celvapan<sup>®</sup>).

El último boletín, del 19 de noviembre<sup>3</sup>, proporciona una visión general de todos los informes de sospechas de reacciones adversas a las vacunas de la gripe A/H1N1, Pandemrix<sup>®</sup> y Celvapan<sup>®</sup>, recibidas por la MHRA entre el lunes 15 de octubre 2009 y el jueves 12 de noviembre 2009. Para interpretar correctamente los datos explican lo siguiente:

- que el documento recoge todas las reacciones adversas declaradas relacionadas con la administración de estas vacunas, pero que ello no implica necesariamente que hayan sido estas vacunas las causantes del efecto adverso.
- que no se pueden utilizar estos datos para determinar la frecuencia de aparición de reacciones adversas a las vacunas H1N1 (no es un ensayo clínico controlado)
- y, como la vacuna más frecuentemente administrada es Pandemrix<sup>®</sup>, es lógico que sea de ésta de la que se registren más datos de reacciones adversas (no pueden compararse datos entre las vacunas).

#### Un resumen breve de las reacciones adversas:

\* Como era de esperar, las reacciones adversas más frecuentemente notificadas son reacciones leves en el lugar de

inyección (dolor, hinchazón, enrojecimiento), o efectos adversos secundarios bien establecidos en la ficha técnica de las vacunas, (náuseas, vómitos, mareos muscular dolor, fiebre, fatiga, dolor de cabeza, inflamación de los ganglios).

\* No se han identificado nuevos problemas de seguridad en los informes recibidos hasta la fecha

\* La relación beneficio / riesgo para Pandemrix<sup>®</sup> y Celvapan<sup>®</sup> sigue siendo positiva.

\* En cuanto se tenga información sobre datos de seguridad desconocidos hasta el momento éstos se comunicarán, junto con los detalles de las eventuales acciones reglamentarias o los posibles cambios en la campaña vacunal que se consideren necesarios.

\* Proporcionan información más detallada sobre el tipo de reacciones adversas para cada una de las vacunas: Anexo 1 (Celvapan<sup>®</sup>) y Anexo 2 (Pandemrix<sup>®</sup>).

Suecia también ha publicado el resumen de las notificaciones de reacciones adversas<sup>4</sup> recibidas hasta el 10 de noviembre y destacan que el patrón de eventos, en general, concuerda con el esperado, descrito anteriormente en los ensayos clínicos.

La OMS comenta, en su informe 16-19 de noviembre<sup>5</sup>, que dada la dimensión de esta iniciativa de vacunación mundial, pueden producirse algunas reacciones adversas raras, no detectables incluso en grandes ensayos clínicos, lo que resalta la necesidad de vigilar rigurosamente la seguridad. Hasta la fecha, los resultados aportados por 16 países son alentadores (se puede acceder en español).

1.- [Swine flu vaccine uptake. Nov 2009. NHS](#)

2.- [Campaña de vacunación frente al nuevo virus gripal pandémico h1n1. Recomendaciones oficiales \(5\). AEMPS. 2009.](#)

3.- [MHRA flu response plan. Swine flu vaccines. 2009](#)

4.- [Summary of adverse drug reaction reports in Sweden with Pandemrix. Nov 2009.](#)

5.- [Seguridad de las vacunas antipandémicas. Gripe pandémica \(H1N1\). OMS, 2009 \(Nota informativa n.º 16\)](#)

### De vacunas antigripales en general y adyuvantes en particular

Entre los artículos más leídos la semana pasada en BMJ<sup>1</sup>, aparece uno sobre adyuvantes en las vacunas antigripales, que se hace eco del debate generado en Alemania sobre la vacuna antigripal.

En Agosto, se anunció la compra de 50 millones de dosis de vacuna antigripal pandémica Pandemrix, vacuna que contiene el adyuvante AS03, y recientemente la revista Der Spiegel informó que se habían adquirido 200.000 dosis de Celvapan para altos funcionarios del gobierno que recibirían esta vacuna sin adyuvantes frente a la gripe pandémica.

También leímos que Suiza restringía el uso de la vacuna Pandemrix a personas entre 18 y 60 años, debido al adyuvante AS03, del que, por el momento, no existe información suficiente en niños y embarazadas.

La EMEA<sup>2</sup> no ha aprobado esta restricción y las tres vacunas pandémicas autorizadas por el momento Focetria, Pandemrix y Celvapan pueden utilizarse en todos los grupos de edad.

**Los adyuvantes** son sustancias que se usan para ayudar a reforzar la respuesta inmunitaria a una vacuna de modo que se necesite menos cantidad de antígeno por unidad de vacuna. Focetria, fabricada por Novartis, contiene el adyuvante

**MF59** (mayor experiencia de uso), Pademrix, comercializada por GlaxoSmithKline, contiene **AS03** (más novedoso) y Celvapam, fabricada por Baxter, junto con Panenza, comercializada por Sanofi Pasteur, no contienen adyuvante. Los adyuvantes MF59 y AS03 contienen escualeno en su composición (obtenido de partir de aceite de hígado de tiburón):

\* El MF59 esta compuesto por 9,75 mg de escualeno, 1.175 mg de polisorbato 80 y 1.175 mg de trioletato de sorbitán.

\* El AS03 contiene 10,69 mg de escualeno, 11,86 DL-alfa-tocoferol y 4,86 mg polisorbato 80

Sin embargo, en Estados Unidos<sup>3</sup> se han aprobado, comercializado y administrado vacunas antigripales pandémicas sin adyuvantes, bien por vía intranasal o por vía intramuscular. La vacuna de Novartis aprobada por la FDA contiene 15 mcg de hemaglutinina (HA) por dosis de 0.5 ml sin adyuvante, y la de este laboratorio aprobada por la EMEA, Focetria, contiene 7.5 mcg de HA por dosis de 0.5 ml con adyuvante MF59 (con la mitad de hemaglutinina se consigue el doble de vacunas).

La OMS<sup>4</sup> no ve motivo de preocupación por el uso de vacunas con adyuvantes que contienen escualeno (en este documento se cita solo el adyuvante MF59, utilizado también en la vacuna antigripal estacional Flud de Novartis, del que se han utilizado más de 22 millones de dosis hasta 2006).

En una nota reciente de GSK<sup>5</sup> y Health Canada, dirigida a profesionales sanitarios el 12 de noviembre (el mismo día en el que se autorizaba la vacuna sin adyuvante), se indica que el adyuvante AS03 se ha probado en más de 41.000 sujetos en los programas de vacunación. Así pues, Health Canada<sup>6</sup> ha aprobado las dos versiones de vacunas pandémicas de GSK:

**Arepanrix adyuvada con AS03 y otra vacuna pandémica H1N1 sin adyuvante.** En la ficha de Arepanrix se comparan los efectos adversos de la vacuna con el adyuvante y sin él. La vacuna con adyuvante AS03 versus vacuna sin adyuvante produce más dolor, enrojecimiento, hinchazón, fatiga, dolor de cabeza, artalgias, mialgias y sudoración, mientras que la respuesta inmune proporcionada es similar.

Parece que tampoco con la vacuna para gripe estacional haya consenso, ya que mientras Chiromas, de Novartis, contiene adyuvante MF59, Fluarix, vacuna de GSK, no contiene adyuvante.

**Sería importante**, para las próximas campañas vacunales (estacionales o pandémicas), poder **llegar a un consenso acerca de la utilización de vacuna antigripal con adyuvantes o sin ellos**. Demasiadas versiones para abordar una misma enfermedad.

1.- [Only 12% of Germans say they will have H1N1 vaccine after row blows up over safety of adjuvants. BMJ 2009;339:b4335](#)

2.- [Questions and answers on the CHMP review of the recommendations on the use of pandemic H1N1 vaccines. EMEA Octubre 2009.](#)

3.- [H1N1 Monovalent Influenza Vaccine Dosage, Administration, and Storage. CDC 2009](#)

4.- [Squalene-based adjuvants in vaccines. OMS. 2006.](#)

5.- [Health Canada Endorsed Important Information on AREPANRIX™ H1N1 vaccine \(AS03-Adjuvanted H1N1 Pandemic Influenza Vaccine\). Nov09.](#)

6.- [Interim Order Respecting the Sale of the Vaccine for the Novel Influenza A H1N1 Virus. HC, 2009.](#)

## Panenza®: vacuna de la gripe A para embarazadas, pero ¡¡cuidado con el timerosal!!

La AEMPS acaba de publicar la nota informativa a los profesionales sanitarios sobre autorización<sup>1</sup> de una nueva vacuna frente al virus de la Gripe A (H1N1) Pandémico en España: **Panenza®**.

A diferencia de las otras dos vacunas autorizadas en un procedimiento centralizado por la Comisión Europea y disponibles en España (Focetria® y Pandemrix®), esta nueva vacuna ha sido autorizada por un procedimiento descentralizado en el que, junto a la 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 (la EMEA ignora la existencia de esta vacuna).

**Panenza® es una vacuna sin adyuvante.** Por este motivo, será la vacuna que, según las recomendaciones oficiales españolas de vacunación, se utilice en mujeres embarazadas.

Las presentaciones de la vacuna son:

- Panenza® en vial multidosis<sup>2</sup>
- Panenza® en jeringa monodosis precargada<sup>3</sup>

Una gran diferencia entre las dos presentaciones: el **vial multidosis contiene TIMEROSAL** (o timersal), compuesto que contiene mercurio y que se utiliza precisamente en presentaciones multidosis como conservante, para evitar la contaminación por bacterias u hongos.

Diversas revisiones del timerosal en vacunas advierten de su uso en el embarazo, como unas recomendaciones de la FDA<sup>4</sup>: "El Comité considera que el esfuerzo para eliminar el timerosal de las vacunas es "una medida prudente en apoyo del objetivo de salud pública para reducir la exposición al mercurio de los lactantes y los niños tanto como sea posible". Además, en este sentido, el Comité instó a que **"tengan en plena consideración a eliminar el timerosal de cualquier producto biológico al que están expuestos los infantes, niños y mujeres embarazadas"**.

En un artículo de Pharm Care Esp del año 2000<sup>5</sup>, Evaluación de la seguridad de las vacunas por su contenido en timerosal, también concluyen que... **"es recomendable prevenir la exposición en las mujeres embarazadas al timerosal** debido al rápido desarrollo del cerebro del feto, que es mucho más susceptible a la toxicidad que el cerebro de un adulto".

1.- [Autorización de una nueva vacuna frente al virus de la gripe a \(h1n1\) pandémico en España. AEMPS, Nov 2009.](#)

2.- [Panenza® en vial multidosis. Ficha Técnica. AEMPS 2009.](#)

3.- [Panenza® en jeringa monodosis precargada. Ficha Técnica. AEMPS 2009](#)

4.- [Thimerosal in Vaccines. FDA](#)

5.- [Segura M, Catalá RM, Huerta C. Evaluación de la seguridad de las vacunas por su contenido en timerosal Pharm Care Esp 2000; 2: 432-9](#)